

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

2026 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 16

№ 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент,
Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент,
Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватугин Николай Тихонович — д.м.н., профессор,
ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский
университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский
университет (Минск, Беларусь)
Коселева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор,
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский
университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор,
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
ВолГМУ (Волгоград, Россия)
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Научный центр неврологии (Москва, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., доцент,
Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский
государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН,
академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии (Москва, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский
университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры
терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 19.01.2026 года

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией

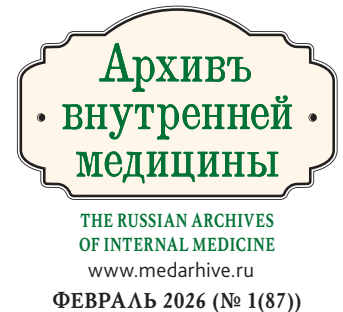
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2026-1



THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

The Editorial Board

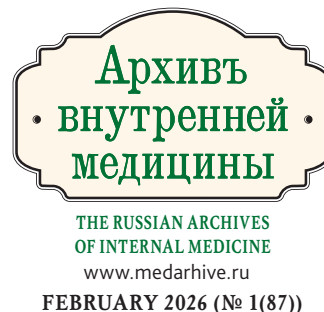
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)
Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)
Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaugonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Maria A. Karnaushkina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Russia)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 19.01.2026
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2026-1

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

О.Н. Антропова, И.В. Осипова, Н.В. Пырикова

Стратегия депрескрайбинга антигипертензивных препаратов у очень пожилых и ослабленных пациентов: обзор современных данных 5

*А.А. Ведерников, Е.М. Межонов, С.А. Ведерникова,
Ю.А. Вялкина*

Краткий обзор истории развития фармакологической антигипертензивной терапии 12

*Ю.В. Черемухина, Н.Ю. Боровкова, А.С. Василькова,
О.А. Ермилова, Е.Н. Колодей*

Неалкогольная жировая болезнь печени и возможности ее терапии (обзор) 20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Н.Г. Потешкина, Я.Р. Шашкина, Е.А. Ковалевская,
М.В. Горев, А.А. Карасёв, И.В. Самсонова*

Течение хронической сердечной недостаточности в раннем периоде после катетерной криобаллонной аблации при пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий 28

*Б.М. Тараки, И.Г. Адамова, Л.Ю. Ильченко, И.Г. Федоров,
Г.Г. Тотолян, Н.В. Петренко, И.Г. Никитин*

Клинико-лабораторная характеристика и летальность у пациентов с циррозом печени 38

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Е.А. Корнильцева, П.С. Школина, О.А. Слепова, Е.И. Ташина,
Б. Энхтайван, Х.Х. Алтемирова, А.О. Юсупова, Ю.Н. Беленков*

Молодая пациентка с синдромом Альпорта и терминальной почечной недостаточностью. Клиническое наблюдение 49

*Р.А. Можаяев, А.В. Новикова, Е.Ю. Нечаева, П.П. Борисова,
Я.С. Пузанова, А.И. Разитдинов, А.А. Клименко*

Гиперрениновая артериальная гипертензия — трудности дифференциального диагноза. Клиническое наблюдение 59

*В.А. Белоглазов, А.С. Гаффарова, А.А. Заяева, И.А. Яцков,
Г.Н. Кошукова, А.А. Гостищева, Э.Д. Усеинова*

Опыт применения колхицина при болезни Стилла, рефрактерном к стандартной терапии 69

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (с 01 марта 2025 года):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

O.N. Antropova, I.V. Osipova, N.V. Pyrikova

Strategy for Depressing Antihypertensive Drugs in Very Elderly and Fragile Patients:
A Review of Contemporary Data 5

*A.A. Vedernikov, E.M. Mezhonov, S.A. Vedernikova,
Yu.A. Vyalkina*

A Brief Overview of The History of The Development of Pharmacological Antihypertensive
Therapy 12

*Yu.V. Cheremukhina, N.Yu. Borovkova, A.S. Vasilkova,
O.A. Yermilova, E.N. Kolodei*

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Possibilities of Its Therapy (Review) 20

ORIGINAL ARTICLES

*N.G. Poteshkina, Ya.R. Shashkina, E.A. Kovalevskaya,
M.V. Gorev, A.A. Karasev, I.V. Samsonova*

Course of Chronic Heart Failure in the Early Period Following Catheter Cryoballoon
Ablation in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation 28

*B.M. Taraki, I.G. Adamova, L.Yu. Ilchenko, I.G. Fedorov,
G.G. Totolyan, N.V. Petrenko, I.G. Nikitin*

Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Patients with Liver Cirrhosis 38

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

*E.A. Korniltseva, P.S. Shkolina, O.A. Slepova, E.I. Tashina,
B. Enkhtaivan, Kh.Kh. Altemirova, A.O. Iusupova, Yu.N. Belenkov*

Young Patient with Alport Syndrome and End-Stage Renal Disease. A Clinical Observation 49

*R.A. Mozhaev, A.V. Novikova, E.Y. Nechaeva, P.P. Borisova,
I.S. Puzanova, A.I. Razitdinov, A.A. Klimenko*

Hyperreninic Arterial Hypertension — Difficulties in Differential Diagnosis.
Clinical Observation 59

*V.A. Beloglazov, A.S. Gaffarova, A.A. Zayaeva, I.A. Yatskov,
G.N. Koshukova, A.A. Gostischeva, E.D. Useinova*

Experience Of Colchicine Administration in Refractory Still's Disease 69

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (from March 01, 2025):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-5-11

УДК 616.12-008.331.1-085.22-06-053.9

EDN: APSOHT

**О.Н. Антропова, И.В. Осипова, Н.В. Пырикова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии и гериатрии, Барнаул, Россия

СТРАТЕГИЯ ДЕПРЕСКРАЙБИНГА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ОЧЕНЬ ПОЖИЛЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ

O.N. Antropova, I.V. Osipova, N.V. Pyrikova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Faculty Therapy and Geriatrics Barnaul, Russia

Strategy for Depressing Antihypertensive Drugs in Very Elderly and Fragile Patients: A Review of Contemporary Data

Резюме

Антигипертензивные препараты снижают риск инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах. Однако, у пожилых и ослабленных пациентов антигипертензивное лечение связано с повышенным риском гипотонии, обморока, острого повреждения почек и гиперкалиемии, у таких пациентов риск нежелательных явлений может превышать пользу от антигипертензивного лечения, и для снижения этого риска предлагается отмена назначения препарата. Концепция депрескрайбинга антигипертензивных препаратов новая и многие практические аспекты требуют дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях для определения долгосрочных эффектов, определяющих важные клинические результаты и качество жизни пожилых пациентов. Необходимо признать, что отмена антигипертензивных препаратов является областью с ограниченными доказательствами, с очень небольшим количеством клинических испытаний, оценивающих долгосрочные клинические эффекты. В данном обзоре рассмотрены обоснование и возможные препятствия к внедрению в клиническую практику контролируемой отмены антигипертензивных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста. Приведены рекомендации по идентификации пациентов с высоким риском нежелательных явлений и алгоритму депрескрайбинга.

Ключевые слова: артериальная гипертония, депрескрайбинг, пожилой и старческий возраст

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 21.03.2025 г.

Одобрена рецензентом 13.05.2025 г.

Принята к публикации 02.07.2025 г.

Для цитирования: Антропова О.Н., Осипова И.В., Пырикова Н.В. СТРАТЕГИЯ ДЕПРЕСКРАЙБИНГА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ОЧЕНЬ ПОЖИЛЫХ И ОСЛАБЛЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-5-11. EDN: APSOHT

Abstract

Article Title. Antihypertensive drugs reduce the risk of stroke and cardiovascular disease in all age groups. However, in elderly and frail patients, antihypertensive treatment is associated with an increased risk of hypotension, syncope, acute kidney injury and hyperkalemia; in these patients, the risk of AEs may outweigh the benefits of antihypertensive treatment, and drug withdrawal is proposed to reduce this risk. The concept of controlled withdrawal of antihypertensive drugs is new and many practical aspects require further study in randomized controlled trials to determine the long-

term effects on important clinical outcomes and quality of life in elderly patients. Given the limited evidence on long-term outcomes of controlled withdrawal of antihypertensive drugs, it must be recognized that withdrawal of antihypertensive drugs is an area of limited evidence, with very few clinical trials assessing long-term clinical effects. This review examines the rationale and potential barriers to the implementation of controlled withdrawal of antihypertensive drugs in the elderly. Recommendations for identifying patients at high risk of adverse events and a deprescribing algorithm are provided

Key words: arterial hypertension, deprescribing, old and senile age

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 21.03.2025

Reviewer approved 13.05.2025

Accepted for publication on 02.07.2025

For citation: Antropova O.N., Osipova I.V., Pyrikova N.V. Strategy for Deprescribing Antihypertensive Drugs in Very Elderly and Fragile Patients: A Review of Contemporary Data. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 5-11. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-5-11. EDN: APSOHT

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДС — депрескрайбинг, НЯ — нежелательные явления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления

Введение

Популяция пожилых пациентов является самой быстро растущей в мире, по оценкам 2024 года число взрослых в возрасте 60–79 лет увеличится с 760 миллионов в 2015 году до 1646 миллионов в 2050 году, или с 10,4% до 17,0% населения мира [1]. Прогнозируется, что число взрослых в возрасте старше 80 лет вырастет с 126,6 млн в 2015 году до 430,3 млн в 2050 году или с 1,7% до 4,4% населения мира [2]. Около 65% взрослых в возрасте 60–79 лет и 80% в возрасте старше 80 лет страдают артериальной гипертензией (АГ), определяемой как артериальное давление (АД) $\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст. или фармакотерапия АГ, поэтому прогнозируется, что число взрослых в возрасте 60–79 лет с АГ увеличится примерно с 494 миллионов в 2015 году до 1,07 миллиарда в 2050 году, в возрасте ≥ 80 лет — увеличится с 101 миллиона в 2015 году до 344 миллионов в 2050 году. Таким образом, число пожилых людей с АГ в 2050 году превысит общее число взрослых в возрасте 30–79 лет с АГ во всем мире в 2010 году [2].

Антигипертензивные препараты снижают риск инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах [3]. Преимущества антигипертензивной терапии у пожилых, включая интенсивную антигипертензивную терапию, подтверждены в крупных рандомизированных исследованиях (HYVET, SPRINT, STEP), однако важно отметить, что участники с тяжелой степенью старческой астении в исследованиях не включались [4,5,6]. В результате антигипертензивные препараты назначают у пожилых людей, среди которых более половины людей старше 80 лет [2].

Рандомизированные контролируемые исследования показывают, что антигипертензивное лечение связано с повышенным риском гипотонии, обморока, острого повреждения почек и гиперкалиемии, в целом этот риск очень низок и затрагивает от 5 до 16 на 10 000 пациентов, проходящих лечение в год [2]. Однако, у пожилых и ослабленных пациентов этот риск значительно увеличивается на фоне антигипертензивной

терапии до 131 пациента на 10 000 пациентов в год [4]. Причиной являются измененные фармакокинетические и фармакодинамические реакции в пожилом возрасте; полипрагмазия, которая увеличивает риск лекарственных взаимодействий, включая серьезные нежелательные явления (НЯ). У таких пациентов риск НЯ может превышать пользу от антигипертензивного лечения, и для снижения этого риска предлагается отмена назначения препарата [5].

В данном обзоре рассмотрены обоснование и возможные препятствия к внедрению в клиническую практику контролируемой отмены антигипертензивных препаратов у лиц пожилого и старческого возраста. Приведены рекомендации по идентификации пациентов с высоким риском нежелательных явлений и алгоритму депрескрайбинга (ДС).

Обоснование и сложности депрескрайбинга

ДС — отмена назначения лекарств — это системный процесс контролируемого прекращения или сокращения приема лекарств под наблюдением врача с целью управления полипрагмазией, уменьшения проблем, связанных с приемом лекарств и улучшения результатов лечения пациентов [7]. Существует небольшое, но растущее количество доказательств, изучающих осуществимость и безопасность отмены антигипертензивных препаратов у пожилых людей. Хотя краткосрочные доказательства подтверждают это, существует неопределенность относительно долгосрочных преимуществ и вреда ДС.

Актуальность проблемы ДС подчеркивают результаты вторичного поперечного анализа данных 4 когортных исследований среди жителей домов престарелых в Австралии, Китае, Японии и Испании. В общей сложности 84,7% неослабленных, 95,6% ослабленных и 90,6% пациентов с тяжелой старческой астенией получали хотя бы 1 препарат, соответствующий

STOPP-критерию и наиболее распространенными таковыми препаратами были антигипертензивные средства (от 53,0% в Китае до 73,3% в Австралии). Использование антигипертензивных препаратов было больше распространено среди крепких пациентов, PR (prevalence ratio, коэффициент распространенности) — 1,15 (95% ДИ, 1,06–1,25) [8].

Большинство клинических рекомендаций по АГ в первую очередь сосредоточены на инициировании и усилении антигипертензивной терапии и очень мало рекомендаций по отмене назначения антигипертензивных препаратов [9]. Отмена назначения лекарств для лечения сердечно-сосудистых факторов риска была включена в несколько клинических рекомендаций по оказанию первичной медицинской помощи при сахарном диабете, но оказалось, что ее трудно реализовать [10,11]. Новые рекомендации Европейского общества по АГ впервые признают возможность сокращения антигипертензивного лечения у пожилых ослабленных пациентов с АД <120 мм рт. ст. или при наличии тяжелой ортостатической гипотонии, но они не предлагают конкретных стратегий отмены из-за отсутствия данных об оптимальном процессе и вероятных результатах [9], поэтому врачи часто затрудняются в необходимости внедрения ДС в повседневную практику [12].

Обоснование ДС при терапии АГ у пожилых базируется на ряде исследований. Долгосрочное 4-летнее рандомизированное исследование OPTiMISE (n=6194) показало, что снижение приема лекарств возможно более чем у половины пациентов в возрасте старше 80 лет, имеющих САД менее 150 мм рт.ст., без каких-либо доказательств вреда с точки зрения госпитализации или смертности по любой причине. Эти результаты показывают, что отмена назначения антигипертензивных препаратов может быть безопасной попыткой снижения полипрагмазии у пожилых пациентов с контролируемым АД [7]. Когортное исследование, включившее жителей домов престарелых в возрасте старше 65 лет, показало, что ДС (сокращение общего количества антигипертензивных препаратов или снижение дозировки лекарств на 30%, поддерживаемое в течение как минимум 2 недель) связан с меньшим когнитивным снижением, особенно у тех, кто страдает деменцией [13]. Клиническое исследование MINOR, включившее пожилых пациентов с симптомами гипотонии, проанализировало возможности контролируемой отмены антигипертензивных препаратов с оценкой по СМАД (суточное мониторирование артериального давления). Показано значительное снижение назначений лекарств (-28,6%; $P < 0,001$), и снижение симптомов гипотензии в группе ДС по сравнению с контрольной группой (64,9% против 20%) ($P < 0,001$) [14]. В обсервационном исследовании, включившем 13 096 резидентов долгосрочного ухода, принимающих антигипертензивные препараты, у 17,8% были отменены антигипертензивные препараты в течение 12 недель. Кумулятивная частота госпитализаций с инсультом или инфарктом миокарда за 2 года была схожей среди резидентов, которые продолжали лечение или был проведен ДС [15].

Однако, нельзя утверждать, что полученные данные однозначны. Например, в исследовании DANTON, включившем 205 участников, рандомизированных в группы прекращения антигипертензивного лечения (n=101) или продолжения обычной антигипертензивной терапии (n=104). При 16-недельном наблюдении серьезные нежелательные явления (НЯ) наблюдались у 36% (прекращение лечения) и 24% (обычная терапия), скорректированное отношение рисков составило 1,65 [95% ДИ 0,98–2,79]. Авторы сделали вывод, что прекращение антигипертензивного лечения не представляется безопасным и полезным, чтобы рекомендовать его пожилым людям с деменцией [16].

Наблюдательные исследования показывают, что отмена назначения сердечно-сосудистых или диабетических препаратов не происходит у 3 из 4 пациентов, которым показано менее строгое медикаментозное лечение [17], что может привести к риску предотвратимых НЯ. Было выявлено несколько препятствий для ДС кардиометаболических препаратов [18]. Врачи затруднены в принятии решения вследствие отсутствия доказательств относительно потенциальных преимуществ и рисков отмены кардиометаболических препаратов. Кроме того, нет достаточных коммуникативных навыков и инструментов для вовлечения пожилых и слабых пациентов в обсуждение потенциальных преимуществ и рисков [19]. Пациенты, вероятно, по-разному оценивают пользу и вред антигипертензивного лечения в зависимости от своих ценностей, предпочтений и конкретных обстоятельств [20]. Поэтому ДС должен включать совместное принятие решений с ними и лицами, осуществляющими уход за пациентами. Конечной целью должна быть оптимизация ухода за пациентами путем взвешивания преимуществ и недостатков продолжения лечения индивидуально для каждого пациента.

В 2024 году стартовала Нидерландская многокомпонентная программа CO-DEPRESCRIBE, созданная с целью обучения коммуникации по отмене кардиометаболических препаратов у пожилых пациентов в первичной медицинской помощи. Программа направлена на то, чтобы позволить врачам инициировать и проводить конструктивные консультации (с учетом потенциальных преимуществ и рисков отмены назначения кардиометаболических препаратов, принимая во внимание функциональный статус, отношение и опыт пациента относительно его медикаментозного лечения) с пациентами в возрасте 75 лет и старше по поводу отмены назначения кардиометаболических препаратов [21].

Алгоритм депрескрайбинга

Протокол отмены антигипертензивных препаратов на основе модели CEASE [22] был предложен в 2015 году и предполагает несколько шагов:

C (current drugs) — текущая лекарственная терапия пациента и показания к их применению;

E (elevated risk) — оценка риска побочных эффектов принимаемых препаратов;

A (assess) — оценить соотношение пользы и вреда для каждого препарата;

S (sort and prioritise) — расставить приоритеты отмены лекарств в зависимости от пользы, вреда, простоты отмены и предпочтений пациента;

E(eliminate) — ДС и мониторинг состояния пациента после отмены препарата.

Современный алгоритм контролируемой отмены антигипертензивных препаратов предполагает несколько ключевых шагов, фокусируясь на характеристиках пациента и тщательном мониторинге АД и побочных эффектов.

Первый этап. Идентификация пациентов с высоким риском нежелательных явлений (НЯ)

К побочным эффектам антигипертензивной терапии относятся гипотония, обмороки, падения, переломы, острое повреждение почек и нарушения электролитного баланса [23, 24]. Наибольшая относительная связь с антигипертензивным лечением в рандомизированных контролируемых исследованиях установлена со снижением АД (гипотония и обморок). Существует несколько условий и факторов, которые могут привести к более высокому риску неблагоприятных событий (таблица 1)

Учитывая сложность лечения АГ у пожилых пациентов и множественность факторов риска НЯ целесообразно оценивать индивидуальные риски с помощью специальных инструментов, позволяющих помочь в принятии решения врачу. Инструмент STRATIFY-Falls для оценки риска госпитализации или смерти человека в результате серьезного падения в течение следующих 1, 5, 10 лет использует модель, которая включает в себя возраст, пол, этническую принадлежность, историю падений, инсульта и рассеянного склероза, старческую астению и использование лекарств [25]. Этот инструмент предоставляет персонализированную оценку риска НЯ, которая может напрямую сопоставляться с сердечно-сосудистым риском. Однако, у данного инструмента есть ограничения в использовании у пациентов с очень высоким риском неблагоприятных событий и не определен порог риска, который следует считать достаточно высоким, чтобы оправдать ДС.

Второй этап: оценка АД

Перед отменой лечения важно убедиться, что АД пациента контролируется ниже рекомендуемых значений (<150 мм рт.ст. старше 80 лет, <140 мм рт.ст. 75-79 лет [9]. В российских рекомендациях по АГ отсутствуют указания о таких значениях, рекомендуется регулярная оценка статуса и НЯ и индивидуализация

Таблица 1. Факторы риска нежелательных явлений на фоне антигипертензивного лечения у пожилых

Факторы риска НЯ	Обоснование пользы депрескрайбинга
Продвинутый возраст	Возрастные изменения фармакокинетики и фармакодинамики предрасполагают к развитию НЯ. Полиморбидность, полипрагмазия сопровождается высоким риском лекарственных взаимодействий и НЯ.
Деменция	Высокий риск синкоп и падений усугубляется седативными и антипсихотическими препаратами. Ингибиторы антихолинэстеразы могут приводить к брадикардии, особенно вместе с бета-блокаторами.
Хроническая болезнь почек	Нарушение выведения лекарственных препаратов приводит к повышению риска НЯ и острого почечного повреждения.
Анамнез НЯ	Анамнез предыдущих НЯ определяет высокий риск осложнений в будущем.
Низкое АД	Пациенты с САД <120 мм рт.ст. имеют риск гипоперфузии и НЯ, ассоциированных с синкопами.
Тяжелая старческая астения	Высокий риск НЯ, которые могут привести к госпитализации, снижению автономности.
Полипрагмазия	Полипрагмазия может быть оправданной и даже у пациентов с высоким риском НЯ или неадекватной при риске НЯ, превышающим пользу. Необходимо установить приоритетность назначения медикаментов.

Table 1. Risk factors for adverse events during antihypertensive treatment in the elderly

Risk factors for adverse events (AE)	The case for deprescribing
Advanced age	Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics predispose to the development of AE. Polymorbidity and polypharmacy are accompanied by a high risk of drug interactions and AE.
Dementia	The high risk of syncope and falls is exacerbated by sedatives and antipsychotics. Anticholinesterase inhibitors may cause bradycardia, especially with beta blockers.
Chronic kidney disease	Impaired drug excretion leads to an increased risk of adverse events and acute kidney injury.
History of AE	A history of previous AE determines a high risk of future complications.
Low blood pressure	Patients with SBP <120 mmHg are at risk of hypoperfusion and syncope-associated AE/
Severe frailty	High risk of adverse events that may lead to hospitalization, decreased autonomy.
Polypharmacy	Polypharmacy may be justified and even in patients with a high risk of AE or inadequate when the risk of AE exceeds the benefit. It is necessary to establish the priority of prescribing medications.

подхода у пациентов с нарушением способности к самообслуживанию и деменцией [25].

У пожилых пациентов с АГ и синкопой отмена антигипертензивных препаратов с увеличением систолического АД на 12 мм рт. ст. и абсолютным значением 24-часового САД до 134 мм рт. ст. предотвращала падения и, по мнению авторов, представляет собой оптимальную цель ДС [26].

Третий этап: идентификация групп для ДС

Для выявления препаратов-кандидатов для отмены необходимо провести тщательный анализ текущего режима приема лекарств, используя STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) /START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) критерии версия 3 (2023 год) [27] и критерии Бирса Американского гериатрического общества [28]. STOPP/START критерии разработаны как инструмент для выявления потенциально не рекомендованных или нерациональных лекарственных назначений лекарственных препаратов, а также для выявления так называемых «упущенных» назначений, то есть тех, для которых имеются убедительные данные об эффективности при конкретном заболевании, но по какой-то причине они не были назначены ранее. Группой экспертов (11 экспертов из 8 европейских стран) была согласована третья версия, в которой представлено уже 133 STOPP и 57 START критериев [28]. Число опубликованных исследований, в которых применяли STOPP/START критерии, неуклонно растет с 2008 года, отражая их практическую клиническую значимость во многих странах [17].

STOPP критерии — лекарственные препараты, потенциально не рекомендованные для использования у пациентов в возрасте 65 лет и старше), риск применения которых превышает ожидаемую пользу. START критерии — препараты, назначение которых следует рассмотреть, если ранее они не были назначены не в связи с наличием противопоказаний и если клинический статус пожилого пациента не соответствует «концу жизни» и, следовательно, не предполагает фокуса на паллиативную фармакотерапию. Предполагается, что врач, назначающий препараты, анализирует все специфические противопоказания для их назначения, прежде чем рекомендовать фармакотерапию пожилому пациенту.

Критерии STOPP/START сгруппированы по системам органов, с включением дополнительных разделов, посвященных ЛС, которые увеличивают риск падений у пожилых людей, применению анальгетиков и ЛС с антимускариновыми / антихолинергическими свойствами, а также вакцинации.

При наличии показаний к ДС антигипертензивных препаратов рекомендуется их отмена, в порядке обратном рекомендованному лечению [9]. Препараты, которые не рекомендуются для пожилых людей, такие как петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, антигипертензивные средства центрального действия, периферические вазодилататоры и альфа-блокаторы, могут быть отменены в первую очередь. Среди других

медикаментов бета-блокаторы рассматриваются для отмены в первую очередь, затем тиазидные и тиазидоподобные диуретики или ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II и, наконец, блокаторы кальциевых каналов [24].

Четвертый этап: отмена препарата и тщательный контроль результатов

Процесс ДС гипотензивных препаратов является индивидуальным, однако, имеется практический алгоритм [24].:

1. Отменяются/уменьшаются дозы следующих классов (в порядке предпочтения): диуретики (тиазидные/тиазидоподобные — гидрохлоротиазид, индапамид) — наиболее частая группа для отмены; блокаторы кальциевых каналов; ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II; бета-блокаторы — отменялись реже из-за наличия сопутствующих показаний (ИБС, ФП).
2. Процедура ДС выбирается на усмотрение врача: полная отмена одного препарата или снижение его дозы на 25-50 %.
3. В процессе отмены антигипертензивные препараты можно отменять по одному с интервалом в 4 недели.
4. Необходимо регулярное наблюдение с оценкой НЯ, ассоциированных с отменой препарата (неконтролируемая АГ), сердцебиение, отеки после отмены диуретиков) и измерение АД. Если через 12 недель систолическое АД оставалось <150 мм рт.ст., депрескрайбинг считается успешным. Если АД стало неконтролируемым, следует рассмотреть возможность повторного назначения ранее отмененного препарата в более низкой дозе (если таковая имеется) или рекомендовать другие немедикаментозные подходы к снижению артериального давления.

В исследовании OPTIMISE (Optimising Treatment for Mild Systolic Hypertension in the Elderly) общая частота НЯ в группе ДС и стандартного лечения не различались (12,1 % и 12,5 %, соответственно ($p=0,92$)) [7]. В исследовании DANTON (Deprescribing and Adverse events in New users of Two or more Old-age Negative agents) при ДС гипотензивных препаратов частота НЯ (скачки АД, тахикардия, отеки) составила 10-15 %. У 18-25 % пациентов потребовалось полное или частичное возобновление отмененного препарата в течение 6–12 месяцев после ДС [16].

В исследованиях по ДС не было детализированных данных о связи конкретных НЯ с отменой определенных классов антигипертензивных препаратов. Однако на основе общих принципов фармакологии можно выделить ожидаемые НЯ при ДС по классам препаратов.

Заключение

Концепция ДС антигипертензивных препаратов новая и многие практические аспекты требуют дальнейшего изучения в рандомизированных контролируемых исследованиях для определения долгосрочных

Таблица 2. НЯ, потенциально связанные с отменой конкретных классов гипотензивных препаратов

Классы препаратов	Потенциальные НЯ после отмены
Диуретики	Повышение АД, отёки (из-за снижения экскреции натрия). Гипокалиемия (если диуретик отменяется у пациентов с исходно низким калием).
Блокаторы кальциевых каналов	Рефлекторная тахикардия (из-за снижения вазодилатации). Ухудшение контроля АД (особенно у пациентов с исходно высоким пульсовым давлением).
Ингибиторы АПФ/ сартаны	Увеличение отёков (редко, если блокаторы кальциевых каналов оставались в лечении). Повышение креатинина (если было снижение скорости клубочковой фильтрации и иАПФ/сартаны играли нефропротективную роль).
Бета-блокаторы	Тахикардия, повышение АД (если были показания — ИБС, ФП). Обострение стенокардии (у пациентов с ИБС). Сначала рассмотреть возможность снижения дозы, прежде чем полностью отменить препарат, чтобы избежать повторной адренергической гиперчувствительности.

Table 2. Adverse events potentially associated with discontinuation of specific classes of antihypertensive drugs

Drug classes	Potential adverse events after discontinuation
Diuretics	Increased blood pressure, edema (due to decreased sodium excretion). Hypokalemia (if the diuretic is discontinued in patients with initially low potassium).
Calcium channel blockers	Reflex tachycardia (due to decreased vasodilation). Deterioration of blood pressure control (especially in patients with initially high pulse pressure).
ACE inhibitors/sartans	Increased edema (rare if calcium channel blockers were continued in treatment). Increased creatinine (if there was a decrease in glomerular filtration rate and ACE inhibitors/sartans played a nephroprotective role).
Beta blockers	Tachycardia, increased blood pressure (if indicated — coronary heart disease, atrial fibrillation). Exacerbation of angina (in patients with coronary heart disease). Consider reducing the dose first before completely discontinuing the drug to avoid recurrent adrenergic hypersensitivity.

эффектов на важные клинические результаты и качество жизни пожилых пациентов. Необходимо признать, что отмена антигипертензивных препаратов является областью с ограниченными доказательствами, с очень небольшим количеством клинических испытаний, оценивающих долгосрочные клинические эффекты. В настоящем обзоре обобщены текущие данные о преимуществах и вреде отмены антигипертензивных препаратов пожилых пациентов, а также описан практический алгоритм ДС.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Антропова О.Н.: разработка концепции и дизайна работы, написание статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, автор согласен быть ответственным за все аспекты.

Осипова И.В.: поиск информации, анализ и обобщение данных литературы, написание статьи.

Пырикова Н.В.: сбор данных; анализ и обобщение данных литературы; составление таблиц, подготовка статьи к публикации.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Antropova O.N.: development of concept and design of the work, writing of the article, final approval of the manuscript for publication, review of critical intellectual content, the author agrees to be accountable for all aspects.

Osipova I.V.: information search, analysis and generalization of literature data, writing an article.


Pyrikova N.V.: data collection; analysis and summarization of literature data; compilation of tables, preparation of the article for publication.

Список литературы/ References:

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects the 2015 Revision: Key Findings and Advance Tables, New York. 2015; 66p.
- Brent ME, Holly JM, Jan NB et al. Sutherland Managing Hypertension in Older Adults. *Current Hypertension Reports.* 2024; 26: 157–167. DOI: 10.1007/s11906-023-01289-7
- Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398(10305): 1053–64. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01921-8
- Beckett NS, Peter R, Fletcher AE, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
- Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, et al. Intensive vs. standard blood pressure control in adults 80 years or older: A secondary analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68: 496–504. Doi: 10.1111/jgs.16272
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older adults with hypertension. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1268–1279. DOI: 10.1056/NEJMoa2111437
- Sheppard JP, Benetos A, Bogaerts J, et al. Strategies for Identifying Patients for Deprescribing of Blood Pressure. *Current Hypertension Reports.* 2024; 26: 225–236. DOI: 10.1007/s11906-024-01293-5.

8. Liao SJ, Zhao M, Hamada S, et al. Deprescribing Opportunities for Frail Residents of Nursing Homes: A Multicenter Study in Australia, China, Japan, and Spain. *J Am Med Dir Assoc.* 2024; 25(5): 876-883. DOI: 10.1016/j.jamda.2024.01.015.
9. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertension.* 2023; 41(12): 1874-2071. DOI: 10.1097/hjh.0000000003480.
10. Christiaens A, Henrard S, Sinclair AJ, et al. Deprescribing glucose-lowering therapy in older adults with diabetes: a systematic review of recommendations. *J Am Med Dir Assoc.* 2023; 24(3): 400-2. DOI: 10.1016/j.jamda.2022.12.018.
11. Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing. *JAMA — J Am Med Assoc.* 2018; 320(18): 1867-9. DOI: 10.1001/jama.2018.16473.
12. Gnjidic D, Johansson M, Meng DM, et al. Achieving sustainable healthcare through deprescribing. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; 10(10): Ed000159. DOI: 10.1002/14651858
13. Jing B, Liu X, Graham LA, et al. Deprescribing of Antihypertensive Medications and Cognitive Function in Nursing Home Residents. *JAMA Intern Med.* 2024; Nov 1;184(11):1347-1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.4851
14. Silva IM, Moreira PM, Santos AM, et al. Deprescribing antihypertensives in older people in primary care: subgroup analysis of the MINOR randomised clinical trial. *Int J Clin Pharm.* 2025; Feb;47(1):53-59. DOI: 10.1007/s11096-024-01805-y.
15. Odden MC, Graham LA, Liu X, et al. Antihypertensive Deprescribing and Cardiovascular Events Among Long-Term Care Residents *JAMA Netw Open.* 2024 Nov 4; 7(11): e2446851. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.46851
16. Bogaerts J, Gussekloo J, Bianca EM, et al. Effects of the discontinuation of antihypertensive treatment on neuropsychiatric symptoms and quality of life in nursing home residents with dementia (DANTON): a multicentre, open-label, blinded-outcome, randomised controlled trial. *Age and Ageing.* 2024; 53: afae133. DOI: 10.1093/ageing/afae133
17. Brunner L, Rodondi N, Aubert CE. Barriers and facilitators to deprescribing of cardiovascular medications: a systematic review. *BMJ Open.* 2022; 12(12): e061686. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-061686
18. Crutzen S, Baas G, Abou J, et al. Barriers and enablers of older patients to deprescribing of cardiometabolic medication: a focus group study. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 555327. DOI: 10.3389/fphar.2020.01268
19. Abou J, Crutzen S, Tromp V, et al. Barriers and enablers of health-care providers to deprescribe cardiometabolic medication in older patients: a focus group study. *Drugs Aging.* 2022; 39(3): 209-21. DOI: 10.1007/s40266-021-0091
20. Seewoodharry M, Khunti K, Davies MJ, et al. Attitudes of older adults and their carers towards de-prescribing: a systematic review. *Diabet Med.* 2022; 39(7): e14801. DOI: 10.1111/dme.14801
21. Stuijt PJ, Liset van Dijk MH, Faber A, et al. Effects of a multicomponent communication training to involve older people in decisions to DEPRESCRIBE cardiometabolic medication in primary care (CO-EPRESRIBE): protocol for a cluster randomized controlled trial with embedded process and economic evaluation. *BMC Primary Care.* 2024; 25: 210. DOI: 10.1186/s12875-024-02465-7
22. Scott IA, Le Couteur DG. Physicians need to take the lead in deprescribing. *Intern Med J* 2015; 45: 352-6. DOI: 10.1111/imj.12693
23. Albasri A, Hattle M, Koshiaris C, et al. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed).* 2021; 372: 5. DOI: 10.1136/bmj.n189
24. Sheppard JP, Koshiaris C, Stevens R, et al. The association between antihypertensive treatment and serious adverse events by age and frailty: A cohort study. *PLoS Med.* 2023; 20(4): e1004223. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004223
25. Archer L, Koshiaris C, Lay-Flurrie S, et al. Development and external validation of a risk prediction model for falls in patients with an indication for antihypertensive treatment: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed).* 2022; 379: e070918. DOI: 10.1136/bmj-2022-070918
26. Gropelli A, Rivasi G, Fedorowski A, et al. Targets for deprescribing in patients with hypertension and reflex syncope. *Eur J Intern Med.* 2024; Oct; 128: 40-44. DOI: 10.1016/j.ejim.2024.05.014
27. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023; Aug;14(4):625-632. DOI: 10.1007/s41999-023-00777-y.
28. Сычев Д.А., Черняева М.С., Рожкова М.А., Воробьева А.Е. Потенциально не рекомендованные лекарственные средства для применения у пациентов пожилого возраста: критерии Бирса (рекомендации Американского гериатрического общества 2023 г.). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(3):253-267. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>.
Sychev D.A., Cherniaeva M.S., Rozhkova M.A., Vorobyova A.E. Potentially Inappropriate Medications for Use in Older Adults: Beers Criteria (2023 American Geriatrics Society Guidelines). Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2024;12(3):253-267. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2024-420>. (In Russ.).


Информация об авторах

Антропова Оксана Николаевна  — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Барнаул, e-mail: antropovaon@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>.

Осипова Ирина Владимировна — д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Барнаул, e-mail: i.v.osipova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Пырикова Наталья Викторовна — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Барнаул, e-mail: allinatali@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>.

Author information

Oksana N. Antropova  — MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics of the Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: antropovaon@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>.

Irina V. Osipova — MD, PhD, Head of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics of the Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: i.v.osipova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Natalya V. Pyrikova — MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics of the Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: allinatali@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-12-19

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2(100)(091)

EDN: FFWTVJ



А.А. Ведерников¹, Е.М. Межонов^{1,2},
С.А. Ведерникова², Ю.А. Вялкина²

¹ — Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

² — ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

КРАТКИЙ ОБЗОР ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

A.A. Vedernikov¹, E.M. Mezhonov^{1,2},
S.A. Vedernikova², Yu.A. Vyalkina²

¹ — Regional Clinical Hospital No1, Tyumen, Russia

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russia

A Brief Overview of The History of The Development of Pharmacological Antihypertensive Therapy

Резюме

На протяжении многих десятилетий сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в структуре смертности во всем мире. Имеются данные, что общее число сердечно-сосудистых заболеваний удвоилось за последние 30 лет, а число смертей от них выросло на 65 % за это же время. Вместе с тем увеличивающаяся распространенность артериальной гипертензии как важнейшего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний представляет собой глобальную проблему всемирного здравоохранения. В такой ситуации актуален вопрос антигипертензивной терапии, её качества. Сохраняется потребность в дальнейших исследованиях новых классов антигипертензивных препаратов. В статье кратко обсуждается эволюция взглядов на патогенез артериальной гипертензии, поэтапное внедрение в широкую клиническую практику препаратов, снижающих артериальное давление. Также в статье приведены новые группы препаратов и последние тенденции в лечении артериальной гипертензии.

Ключевые слова: история медицины, кардиология, гипертоническая болезнь, антигипертензивные препараты

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2025 г.

Одобрена рецензентом 16.07.2025 г.

Принята к публикации 06.08.2025 г.

Для цитирования: Ведерников А.А., Межонов Е.М., Ведерникова С.А. и др. КРАТКИЙ ОБЗОР ИСТОРИИ РАЗВИТИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(1): 12-19. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-12-19. EDN: FFWTVJ

Abstract

For many decades, cardiovascular diseases have been the leading cause of death worldwide. There is evidence that the total number of cardiovascular diseases has doubled over the past 30 years, and the number of deaths from them has steadily increased by 65 % over the same time. At the same time, the increasing prevalence of arterial hypertension as the most important risk factor for cardiovascular diseases is a global problem for world health. In this situation, the issue of antihypertensive therapy and its quality is relevant. There is still a need for further research into new classes of antihypertensive drugs. The article briefly discusses the evolution of views on the pathogenesis of arterial hypertension, the gradual introduction of drugs that lower blood pressure into widespread clinical practice. The article also presents new groups of drugs and the latest trends in the treatment of arterial hypertension.

Key words: history of medicine, cardiology, hypertension, antihypertensive drugs

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2025

Reviewer approved 16.07.2025

Accepted for publication on 06.08.2025

For citation: Vedernikov A.A., Mezhonov E.M., Vedernikova S.A. et al. A Brief Overview of The History of The Development of Pharmacological Antihypertensive Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 12-19. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-12-19. EDN: FFWTVJ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, миРНК — малые интерферирующие РНК, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Когда еще не было приборов для измерения артериального давления (АД), о его повышении судили по косвенным признакам: увеличение размеров сердца, напряжение пульса, акцент второго тона на аорте. Впервые же измерение АД осуществил англичанин С. Гейлс в 1733 г., в ходе эксперимента он определил высоту столба крови в стеклянной трубке, введенной в сонную артерию у лошади, первая же точная оценка АД человека проведена инвазивно хирургом Февром в 1856 г. [1]. Российский хирург Коротков Н.С. в 1905 году предложил использование аускультативного метода измерения АД, данная методика используется во всем мире уже более 100 лет за счёт своей простоты и удобства.

С исследований, подобных этим, начало формироваться учение о патологических изменениях АД. Сейчас мы знаем о мозаичной теории патогенеза первичной гипертензии как совокупности влияний различных систем и путей регуляции АД, что объясняет постоянный поиск способов эффективного воздействия на максимальное число патогенетических механизмов посредством изучения и синтеза новых препаратов разных групп, оптимизации доз и комбинаций. Данная осведомленность была не всегда, медицинское

и научное сообщество проделало длинный путь, чтобы прийти к той терапии, которая имеется в настоящее время. Развитие антигипертензивной терапии, начиная с 20-го века, можно проанализировать на основе временной шкалы, иллюстрирующей частоту, с которой новые антигипертензивные средства становятся доступными в клинической практике современного врача (**рисунок 1**), а изменения фармакотерапевтических стратегий снижения АД с ходом времени представлены в **таблице 1**.

Взгляд на нормальный уровень АД также длительно претерпевал изменения. На данный момент имеется тренд на строгий контроль за цифрами АД. Современный целевой уровень АД для взрослых с подтвержденной гипертензией по мнению Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов это САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. [2], но ещё в 1960-х годах повышенным считали АД, более 160/110 мм рт.ст., а в медицинском сообществе дискутировали относительно того, существует ли необходимость в снижении повышенных цифр АД, так как они считались неизбежным, а, следовательно, значимым компонентом процесса старения организма.

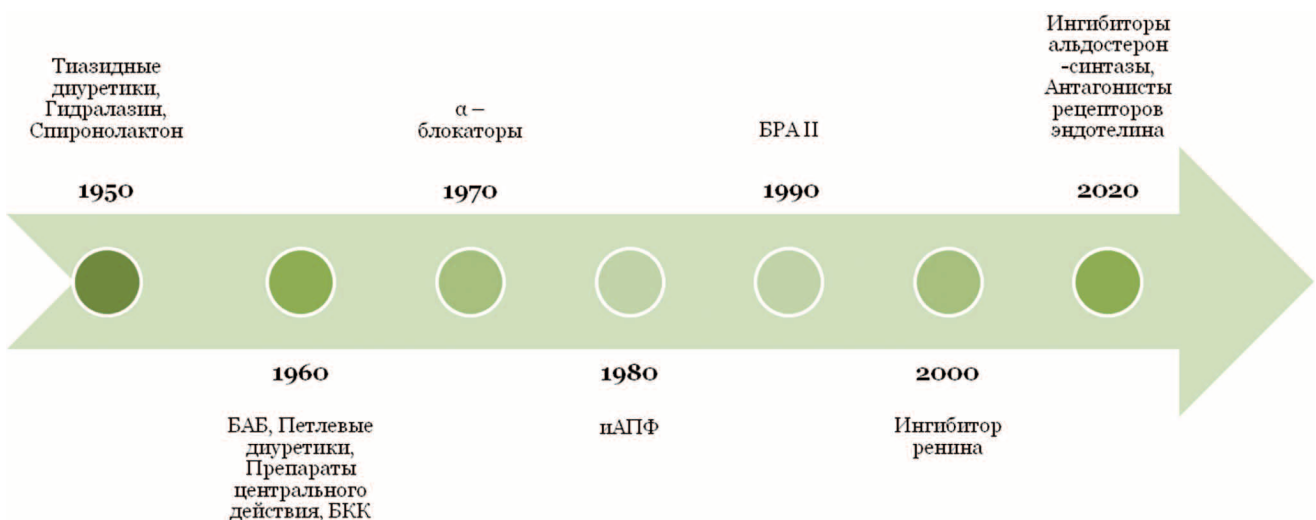


Рисунок 1. Хронология введения впервые в клиническую практику групп различных антигипертензивных средств

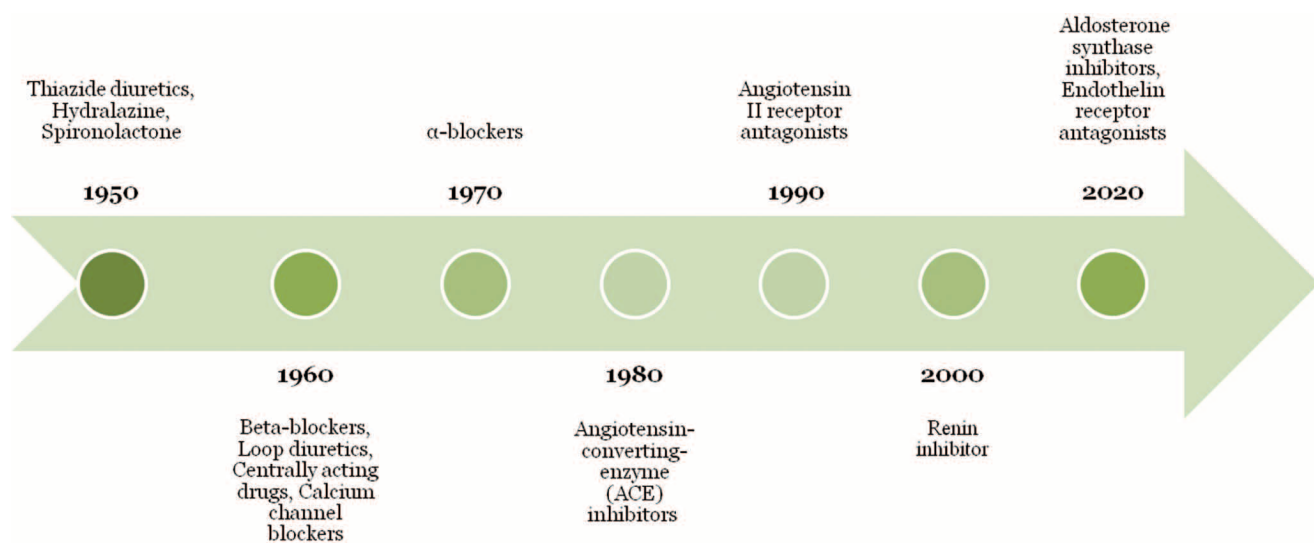


Figure 1. Chronology of the introduction of different groups of antihypertensive drugs into clinical practice for the first time

Таблица 1. Фармакотерапевтические стратегии лечения артериальной гипертензии в историческом контексте

Этап	Средства	Особенности
Древность и Средневековье	Кровопускание, растительные и животные средства, изменения в диете	Низкая эффективность, опасность для здоровья
Начало 20 века	Нитраты, нитропруссид натрия, ртутные диуретики, седативные препараты	Большое количество побочных эффектов, токсичность, недостаточно прогнозируемый гипотензивный эффект
Середина 20 века	Ганглиоблокаторы, α-блокаторы и препараты центрального действия, ацетазоламид, тиазидные и петлевые диуретики, первые БАБ и БКК	Продолжен поиск более эффективных и безопасных средств; многие представители данных групп сохранили актуальность и к настоящему времени
Рубеж 20-21 века	иАПФ, БРА II, последние поколения БАБ и БКК, ингибитор ренина	Большая эффективность и безопасность, значительное снижение смертности от ССЗ; накопление данных научных исследований
Современность	Активное использование комбинаций антигипертензивных препаратов из различных групп	Акцент на индивидуальный подход к лечению повышенного АД, на низких дозах, используемых препаратов, на влияние на различные звенья патогенеза АГ; продолжен поиск средств согласно научным открытиям и развитию фармакологии

Table 1. Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of arterial hypertension in a historical context

Stage	Means	Features
Antiquity and the Middle Ages	Bloodletting, herbal and animal remedies, dietary changes	Low efficiency, health hazard
Beginning of the 20th century	Nitrates, sodium nitroprusside, mercury diuretics, sedatives	Large number of side effects, toxicity, poorly predicted hypotensive effect
Mid 20th century	Ganglionic blockers, α-blockers and centrally acting drugs, acetazolamide, thiazide and loop diuretics, first beta-blockers and calcium channel blockers	The search for more effective and safer means continues; many representatives of these groups have remained relevant to this day
The turn of the 20th-21st century	ACE inhibitors, Angiotensin II receptor antagonists, latest generations of beta-blockers and calcium channel blockers, renin inhibitor	Greater efficacy and safety; significant reduction in mortality from cardiovascular diseases; accumulation of scientific research data
Modernity	Active use of combinations of antihypertensive drugs from different groups	Emphasis on an individual approach to the treatment of high blood pressure, on low doses of drugs used, on the impact on various links in the pathogenesis of hypertension; continued search for means in accordance with scientific discoveries and the development of pharmacology

Фармакологические средства, используемые для снижения артериального давления

Препараты угнетающего (седатизирующего) действия

К началу 20-го столетия понимание значимой роли симпатической регуляции в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) привело к поиску методов воздействия на неё, как одного из принципов терапии. Большое внимание уделялось эмоциональному состоянию больных с гипертонией. Основоположник российской электрокардиографии Фогельсон Л.И. пишет: «Медикаментозным лечением необходимо добиться понижения возбудимости нервной системы и понижения тонуса периферических артерий. Как общеуспокаивающие средства хорошо действуют бромистые и валериановые препараты и люминал, понижающие возбудимость центров вегетативной нервной системы» [3]. Плетнев Д.Д., один из учителей Мясникова А.Л., в своей статье «Гипертония (опыт анализа ее генеза)» пишет, что при лечении эссенциальной гипертонии «полезны тепловатые «индифферентные» ванны, бромистые, валериановые препараты» [4]. Ланг Г.Ф. в своей монументальной монографии «Гипертоническая болезнь» также подчеркивает роль люминала в «понижении возбудимости как высших вегетативных гипоталамических центров, так и коры», а также упоминает соединение барбитуровой кислоты в лечении гипертонической болезни искусственным прерывистым или непрерывным сном [5].

Средства на основе природных агентов

Роль сосудистого тонуса, как одного из патогенетических аспектов в формировании АГ, побудили принять к рассмотрению те вещества, влияние на сосудистый тонус которых было известно с давнего времени. Так, экстракты растений, содержащие ядовитые алкалоиды, вызывающие, в том числе сосудистый коллапс известны с древности. Рассматривая растения в формате готового медикаментозного средства, нельзя обойти препараты, содержащие алкалоиды, кульминация использования которых пришлась на середину 20-го века в связи с неудовлетворенностью предшествующей терапией, а также значительным влиянием прогресса в химической отрасли. Сальсолин — сосудорасширяющее средство, ранее применяемое при гипертонической болезни «в начальных фазах с устойчивым артериальным давлением». Сальсолин производное изохинолина, алкалоид из надземных частей среднеазиатского растения солянка Рихтера. Уже к 1981 г. с появлением более эффективных средств Министерство здравоохранения СССР исключило сальсолин и его комбинации из номенклатуры лекарственных средств. Также яркий представитель растительных алкалоидов симпатолитик резерпин, выделенный из раувольфии змеиной и впервые искусственно синте-

зированный Р.Б. Вудвордом в 1956 году [6]. Резерпин имел множество побочных эффектов, мог, в том числе усиливать симптомы стенокардии. Советский биохимик Дадали В.А. разработал лекарственный препарат на основе тех же алкалоидов раувольфии — раунатин, чьё седативное влияние было выражено меньше, чем у резерпина, а по гипотензивному действию не уступало ему. Опиумный алкалоид папаверин, известный уже около двух столетий, также был популярен в 20-м веке в качестве гипотензивного средства, как и другой спазмолитический препарат — бендазол. До настоящего времени бендазол и папаверин и их торговые комбинации присутствуют на фармацевтическом рынке. Данные препараты не имеют доказательной базы, располагают большим числом побочных эффектов, среди которых снижение возбудимости миокарда и сердечного выброса, замедление внутрисердечной проводимости вплоть до полной АВ-блокады, а также ярко выраженные нарушения вегетативной нервной системы. Прародителем же альфа-адреноблокаторов по праву можно считать эрготамин, выделенный в 1918 г. из смеси алкалоидов паразитического гриба спорыньи [7].

Мочегонные средства

Патологическое влияние избыточной жидкости в структуре патогенеза АГ привело к попытке применения мочегонных средств. Так, еще с древности велся поиск средства для уменьшения отёчного синдрома, эмпирически было замечено, что с уменьшением отёчности также происходит и снижение АД. В прошлые столетия с диуретической целью использовались минеральные соединения, содержащие ртуть, настой морского лука, листья кустарника толокнянки обыкновенной («медвежьи ушки»), содержащие гликозид арбутин, обладающий мочегонным эффектом. Только к концу 50-х были созданы тиазидные диуретики, доказавшие свою высокую эффективность именно в лечении АГ. Крупнейшее исследование антигипертензивной терапии ALLHAT (42 000 пациентов), проводившееся в более чем 600 клиниках Северной Америки и продолжавшееся 8 лет, начиная с 1994 года, продемонстрировало высокую эффективность тиазидоподобного диуретика хлорталидона в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений, не уступающую ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторам кальциевых каналов (БКК) [8].

Антигипертензивное средство центрального действия

Влияние нервной регуляции в структуре патогенетического звена АГ все чаще приводило к попыткам изучения влияния того или иного вещества путем ингибирования или миметического воздействия на отдельные рецепторы, посредством чего достигалось изменение АД прямым или опосредованным действием. Так, препарат центрального действия производного

имидазола — клонидин был создан в 60-х годах как средство от насморка, однако практически сразу были отмечены его гипотензивные свойства. Как препарат, снижающий АД, клонидин ранее использовался в течение нескольких десятков лет в СССР и за границей. Побочный седативный эффект клонидина, обусловленный активацией α_2 -адренорецепторов, расположенных в голубом пятне, инициировал разработку препаратов с более избирательным действием. В настоящее время распространены селективные агонисты имидазольных II-рецепторов второго поколения — моксонидин и рилменидин, не обладающие побочными эффектами клонидина и имеющие плейотропные свойства (снижение инсулинорезистентности, регуляция липидного обмена, нейропротекция, влияние на процессы воспаления и пролиферации клеток и др.) [9]. Родоначальник данной группы — метилдопа, входящий в список Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов 2025 г., одно из немногих средств, разрешенных к применению у беременных.

Бета-адреноблокаторы

Физиологическое действие экстрактов надпочечников на сердечно-сосудистую систему было впервые описано в конце 19-го века. А в 1898 г. Джон Джейкоб Абель получил из этих экстрактов кристаллическое вещество, обладавшее свойством повышать АД, назвав его эpineфрин («сверху почки») [10]. Потребовались десятилетия чтобы доказать влияние катехоламинов на миокард и открыть адренорецепторы. Спустя 60 лет, в 1958 г. был синтезирован первый в мире бета-адреноблокатор (БАБ) — дихлороизопротеренол [11], от которого пришлось отказаться из-за выраженной внутренней симпатомиметической активности. В начале 1960-х гг. группе британских исследователей удалось синтезировать пропранолол. В 1964 г. после публикации в журнале *The Lancet* пропранолол стал первым в мире БАБ, успешно применяемым в клинической практике в пероральной и парентеральной формах [12]. Первым кардиоселективным препаратом был синтезированный в конце 1960-х гг. практолол, от которого отказались из-за побочных эффектов (склерозирующий перитонит, плеврит, кератоконъюнктивит). Замечено, что чем БАБ более селективен, тем выше эффект от его блокирования именно бета1-адренорецепторов. Селективность является дозозависимым свойством, однако с увеличением дозы, нежелательные эффекты также увеличиваются. В связи с этим десятилетиями велся поиск высокоселективных БАБ. Результатом стали БАБ последних генераций — метопролол, небиволол, бисопролол [13]. После метаанализа L.Lindholm и соавторов, БАБ утратили лидирующие позиции в фармакотерапии АГ. При сравнении эффекта БАБ с плацебо или отсутствием лечения различий в частоте инфаркта миокарда и смертности не наблюдалось, а относительный риск инсульта снизился вдвое меньше ожидаемого, таким образом БАБ назначаются только при наличии дополнительных показаний [14].

Блокаторы кальциевых каналов

В 1959 г. Ф. Денгел синтезировал вещество, аналог папаверина, обладающий отрицательными инотропным и хронотропным эффектами. Вещество вначале было названо «ипровератрил», затем «верапамил» [15]. Препарат первично разрабатывался как БАБ, однако в последующем у данного вещества было открыто свойство блокировать поток ионов кальция через медленные трансмембранные каналы. В целом БКК представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств. Они отличаются по химической структуре, фармакокинетике и фармакодинамике, характеру побочных эффектов и противопоказаниям к применению. Некоторые авторы называют верапамил, нифедипин и дилтиазем препаратами I поколения. БКК быстро заняли прочные позиции в кардиологической практике. Кратковременность действия препаратов I поколения, а также большой размах терапевтической концентрации в плазме приводили к неустойчивости вазодилатирующего эффекта и варибельности АД и частоты сердечных сокращений. Не все попытки разработать новые БКК оказались успешны. Например, мибефрадил, представитель новой к 1980-м годам подгруппы избирательных БКК Т-типа, который, обладая высокой антигипертензивной активностью, был несовместим с более чем двумя десятками препаратов, в процессе метаболизма которых участвовали системы цитохрома P450 2D6 и 3A4. Препараты накапливались в опасных концентрациях в связи с ингибирующим действием мибефрадила, вызывая некроз брюшных мышц, острое повреждение почек, выраженную брадикардию [16]. БКК имеют дополнительные преимущества (метаболическую нейтральность, антиатеросклеротический и антитромботический эффекты, противоишемическое действие и пр.). В настоящее время в группу БКК последнего поколения входят такие производные дигидропиридина как амлодипин и лерканидипин, которые успешно применяются в современной антигипертензивной терапии в РФ.

Нестандартный периферический вазодилататор

Агенты, вызывающие периферическую вазодилатацию за счет прямого расслабления гладких мышц сосудов, длительно были привлекательной группой с точки зрения их антигипертензивного эффекта. Обращает на себя внимание история пинацидила. Данный препарат не был связан с другими антигипертензивными средствами, применяемыми в клинической практике, ни по механизму действия, ни по структуре. Пинацидил относится к новому для 80-х годов 20 века классу препаратов, называемых «открывателями калиевых каналов», которые действуют посредством оттока калия, гиперполяризуя клеточные мембраны, вызывая снижение внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц сосудов. Проблема пинацидила заключалась в частых побочных эффектах, которые являлись результатом его

основной периферической вазодилатирующей активности, таких как: головная боль, отечность, усиленное сердцебиение и тахикардия. Данные эффекты требовали отмены терапии или добавления препаратов других групп [17].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

К началу 20-го века эмпирическим путём накапливалось все больше данных о роли почек в регуляции АД. Имелись попытки лечить повышенное АД мацерированными почками, сравнивались свойства почечных и печеночных экстрактов, приготовленных аналогичным способом. Гипотензивное действие у последних обнаружено не было [5]. Однако имелись и данные, что значительная часть полученных от применения почечных экстрактов благоприятных результатов при гипертонии объясняется их пирогенным действием [18]. Вещества с сомнительной чистотой вызывали воспалительную реакцию и лихорадку. В 1942 г. П. Коркорен и другие авторы выполнили нейтрализацию прессорного действия ангиотонина (гипертенсина), который сейчас известен как ангиотензин [19]. Уже в середине 1960-х годов С. Феррейра верифицировал ангиотензинпревращающий фермент [20], разработка его ингибиторов привела к появлению сначала тепротида — полипептида короткого действия, выделенного из яда бразильской змеи жарараки обыкновенной, имеющего множество побочных эффектов, а затем и в 1977 г. внедренного в клиническую практику первого ИАПФ — каптоприла. 1977 г. принято считать началом успеха фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В 1980 г. в терапевтический арсенал был добавлен эналаприл — препарат второго поколения, являющийся длительно действующим ИАПФ. На 2 года раньше тепротида был синтезирован саралазин — пептид, первый представитель класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II), развитие которых в дальнейшем уступило по своим темпам ИАПФ. Последующие непептидные БРА II, имевшие сродство к рецепторам 1-го типа, стали широко применяться для лечения АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронических заболеваний почек с начала 1990-х годов [21]. В 2002 г. арсенал кардиологов пополнился новой группой, по-иному блокирующей РААС, FDA одобрила первый пероральный прямой ингибитор ренина алискирен, в последующем алискирен был запрещен к обращению, в том числе и в РФ. В клиническом исследовании ALTITUDE были получены результаты, свидетельствующие, что добавление алискирена к стандартной терапии с блокадой РААС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых и почечных событий, может быть вредным [22]. Блокаторы РААС прочно вошли в клиническую практику повсеместно [23]. В клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» от 2024 г. валсартан+сакубитрил, комбинация известная ранее при ХСН, приведена как новое антигипертензивное

средство. Данная комбинация БРА II, уменьшающего гиперактивацию РААС, и сакубитрила, фермента блокирующего неприлизин, обеспечивает дополнительное снижение АД и может оказывать органопротективные свойства, в частности, уменьшение жесткости крупных артерий при систолической АГ и дополнительный натрийурез [24].

Фиксированные комбинации

В настоящее время исходя из мультипатогенетической теории патогенеза АГ, обосновано назначение комбинированной антигипертензивной терапии: возможность физиологического и фармакологического взаимодействия между препаратами разных классов, более интенсивное снижение АД и лучшая переносимость в сравнении с монотерапией, влияние на прогноз и выживаемость. Формируется тенденция к назначению низкодозовых комбинаций. Стоит отметить, что первые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов появились в начале 1960-х годов. Они были представлены различными составами, в том числе: метилдопа + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + калийсберегающие диуретики; резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид, упомянутый выше.

Об актуальности тематики и тонкостях фармакокинетики

На основе оценок исследования «Глобальное бремя болезней» (GBD) 2019 года, включающего все доступные источники данных о заболеваемости, распространенности, летальности, смертности и рисках для здоровья населения 204 стран и территорий мира за период с 1990 по 2019 год были сделаны ниже описанные статистические выводы. Случаи общего числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) почти удвоились с 271 миллиона (95 % интервал неопределенности [UI]: 257–285 миллионов) в 1990 году до 523 миллионов (95 % UI: 497–550 миллионов) в 2019 году, а число смертей от ССЗ выросло с 12,1 миллиона (95 % UI: 11,4 до 12,6 миллиона) в 1990 году, достигнув 18,6 миллиона (95 % UI: от 17,1 до 19,7 млн) в 2019 году [25]. Очевидно, что потребность в новых антигипертензивных препаратах по-прежнему сохраняется. Помимо вопросов к курации пациентов и их комплаенса, также имеются некоторые особенности фармакокинетики отдельных групп препаратов. Например, имеются обходные пути образования ангиотензина II, минуя ангиотензинпревращающий фермент (химазы, CAGE, катепсин G, эластаза, тонин), приводящие к развитию патологических процессов в органах и тканях, которые не могут быть полностью исчерпаны только приемом ИАПФ [26].

Формирующиеся тенденции

В последние годы большое количество разнонаправленных исследований посвящено изучению значимости малых интерферирующих РНК (миРНК).

Перспективным представляется создание на основе миРНК кардиологических маркеров, а также лекарственных препаратов новой генерации. Данная группа препаратов будет предназначена для парентерального введения 1 раз в несколько месяцев, что может значительно повысить комплаенс. Один из таких разрабатываемых препаратов, это зилебезиран, представляющий собой миРНК, ингибирующую транскрипцию гена ангиотензиногена в печени [27].

Недавно были разработаны и протестированы новые классы антигипертензивных препаратов для снижения АД у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ), в дополнение к антигипертензивной лекарственной терапии тремя или более препаратами, снижающими АД. До последнего времени с целью разрешить РАГ назначался спиронолактон, так как одним из механизмов формирования РАГ является избыточный синтез альдостерона. Новый класс препаратов — высокоселективные ингибиторы альдостерон-синтазы — бакдростат, лорундростат. Имеются опасения, что фермент альдостерон-синтаза в высокой степени подобен ферменту, инициирующему синтез кортизола, поэтому блокада альдостерон-синтазы может быть связана с развитием надпочечниковой недостаточности. Однако использование бакдростата доклинически ассоциировалось со снижением уровня альдостерона, но не кортизола [28].

В 2024 г. зарегистрирован препарат, блокирующий рецепторы к эндотелину — апроцитентан. Показанием для применения, так же, как и у ингибиторов альдостерон-синтазы, является РАГ. Апроцитентан — разнонаправленный антагонист обоих типов рецепторов к эндотелину (А и В), в связи с чем препарат воздействует как на сосудистый тонус, так и на стимуляцию образования NO эндотелием. Препараты из группы антагонистов рецепторов эндотелина хорошо известны по успешному лечению легочной АГ, в случае с гипертонической болезнью также имеются обнадеживающие результаты [29].

Заключение

Антигипертензивная терапия претерпела множество изменений, этапов становления, следуя пути понимания патогенеза заболевания, возможностей влияния с целью снижения риска неблагоприятных событий и увеличения продолжительности и качества жизни. Большая часть лекарственных средств отселялась в связи с новыми открытиями в патофизиологии и фармакологии. В настоящее время продолжается работа по управлению АГ и ассоциированными с нею рисками, расширяя арсенал клиницистов и приближая к эпохе фактической персонализированной медицины.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ведерников А.А.: окончательное утверждение публикуемой статьи, согласие принять на себя ответственность за все аспекты работы

и гарантия того, что все вопросы, связанные с точностью и добросовестностью любой части работы, могут быть надлежащим образом исследованы и урегулированы

Межонов Е.М.: разработка общей концепции статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

Ведерникова С.А.: существенный вклад в разработку концепции научной работы, получение, анализ и доработка статьи

Вялкина Ю.А.: существенный вклад в разработку концепции научной работы, получение, анализ и доработка статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vedernikov A.A.: final approval of the published article, agreement to assume responsibility for all aspects of the work, and a guarantee that all issues

Mezhonov E.M.: development of general concept article, writing of the manuscript, verification of critical important intellectual content

Vedernikova S.A.: significant contribution to the development of the concept of scientific work, obtaining, analyzing and finalizing the article


Vyalkina Yu.A.: significant contribution to the development of the concept of scientific work, obtaining, analyzing and finalizing the article

Список литературы/ References:

- Booth J. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med.* 1977;70(11):793-799.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
- Фогельсон Л.И. Болезни сердца и сосудов. М.: Государственное издательство биологической и медицинской литературы; 1935; 120 с.
Fogelson L.I. Diseases of the heart and blood vessels. M.: State Publishing House of Biological and Medical Literature; 1935; 120 p. [in Russian].
- Плетнев Д.Д. Гипертония (опыт анализа ее генеза). *Пульмонология.* 2022;32(2 (Прил.)):22-26. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-25-22-26
Pletnev D.D. Hypertension (experience of analyzing its genesis). *Pulmonologiya.* 2022; 32 (2, Suppl.): 22–26. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-25-22-26 [in Russian].
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз; 1950; 353 с.
Lang G.F. Hypertension. L.: Medgiz; 1950; 353 p. [in Russian].
- Азимов А. Краткая история химии /Пер. с англ. В.М. Абашкина. М.: ЗАО Центрполиграф; 2002; 106 с.
Azimov A. A brief history of chemistry /Trans. from English V.M. Abashkina. M.: ZAO Tsentropoligraf; 2002; 106 p. [in Russian].
- Glazer G, Myers KA, Davies ER. Ergot poisoning. *Postgrad Med J.* 1966;42(491):562-568. doi: 10.1136/pgmj.42.491.562
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic:

- The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [published correction appears in JAMA. 2003 Jan 8;289(2):178] [published correction appears in JAMA. 2004 May 12;291(18):2196]. JAMA. 2002;288(23):2981-2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2981
9. Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: selective i(1) -imidazoline receptors activation. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):209-216. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00269.x
 10. Epinephrin from the Suprarenal Capsule: "A Classic of Science." (1932). The Science News-Letter, 22(610), 391-392. doi: 10.2307/3908203
 11. Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J Pharmacol Exp Ther. 1958;122(4):480-488.
 12. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A new adrenergic betareceptor antagonist. Lancet. 1964;1(7342):1080-1081. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91275-9
 13. Frishman W.H., Charlap S. Alpha-and beta-adrenergic blocking drugs //Cardiovascular Pharmacotherapeutics. New York, NY: McGraw-Hill. 2003; 67-97.
 14. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;366(9496):1545-1553. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67573-3
 15. Hollman A. Plants in cardiology. BMJ, 1992. 40. doi: 10.1136/hrt.67.5.376
 16. SoRelle R. Withdrawal of Posicor from market. Circulation. 1998;98(9):831-832. doi: 10.1161/01.cir.98.9.831
 17. Friedel HA, Brogden RN. Pinacidil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. Drugs. 1990;39(6):929-967. doi: 10.2165/00003495-199039060-00008
 18. Stevens CD, Kotte JH. The treatment of human hypertension with a kidney extract. Am J Med Sci. 1946;211:227-231.
 19. Page, Taylor, Corcoran a. others. Correlation of clinical types of hypertension with renal function. III. Effect of spinal anaesthesia. J. A. M. A., 124, 185, 1944.
 20. Ferreira SH. A Bradykinin-potentiating factor (bpf) present in the venom of bothrops jararaca. Br J Pharmacol Chemother. 1965;24(1):163-169. doi: 10.1111/j.1476-5381.1965.tb02091.x
 21. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. Lancet. 2000;355(9204):637-645. doi: 10.1016/s0140-6736(99)10365-9
 22. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-2213. doi: 10.1056/NEJMoa1208799
 23. Богданов Д.В., Шишминцева Е.П. Особенности терапии артериальной гипертензии на врачебном участке. Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т.24, № 1; 11-14. doi: 10.36361/18148999_2023_24_1_11
Bogdanov DV, Shishmintseva EP. Peculiarities of therapy of arterial hypertension in the medical site. Medical science and education of Ural. 2023. Vol.24, no.1; 11-14. doi: 10.36361/18148999_2023_24_1_11 [in Russian].
 24. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/ Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. Hypertension. 2017;69(3):411-420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556
 25. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.039.]. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
 26. Dogra S, Shah S, Gitzel L, et al. Baxdrostat: A Novel Aldosterone Synthase Inhibitor for Treatment Resistant Hypertension. Curr Probl Cardiol. 2023;48(11):101918. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101918
 27. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331(9):740-749. doi: 10.1001/jama.2024.0728
 28. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405. doi: 10.1056/NEJMoa2213169
 29. Trens F, Bortolamiol C, Kramberg M, et al. Pharmacological Characterization of Aprocitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, Alone and in Combination with Blockers of the Renin Angiotensin System, in Two Models of Experimental Hypertension. J Pharmacol Exp Ther. 2019;368(3):462-473. doi: 10.1124/jpet.118.253864

Информация об авторах:


Ведерников Артем Андреевич  — врач — кардиолог, кардиологического отделения № 2, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1297-5035>, e-mail: barterer55@yandex.ru

Межонов Евгений Михайлович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой помощи Института клинической медицины, врач-кардиолог; ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-4578>

Ведерникова Софья Андреевна — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3201-382X>

Вялкина Юлия Александровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-5606>


Author information

Artyom A. Vedernikov  — MD, cardiologist, cardiology department No. 2, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1297-5035>, e-mail: barterer55@yandex.ru

Evgeny M. Mezhanov — MD, D. Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery with an Emergency Care Course at the Institute of Clinical Medicine, cardiologist; Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation; Regional Clinical Hospital No1, Tyumen, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-4578>

Sofya A. Vedernikova — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy with a course in Endocrinology; Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3201-382X>

Yulia A. Vyalkina — PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Endocrinology of the Institute of Clinical Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russia Federation, Tyumen, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6470-5606>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-20-27

УДК 616.36-003.826-036.22-085

EDN: GEJZGZ



Ю.В. Черемухина¹, Н.Ю. Боровкова²,
А.С. Василькова², О.А. Ермилова¹, Е.Н. Колодей¹

¹— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ТЕРАПИИ (ОБЗОР)

Yu.V. Cheremukhina¹, N.Yu. Borovkova²,
A.S. Vasilkova², O.A. Yermilova¹, E.N. Kolodei¹

¹ — Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

² — Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Possibilities of Its Therapy (Review)

Резюме

НАЖБП является актуальной междисциплинарной проблемой, учитывая ее высокую распространенность во всем мире, а также роль в развитии и прогрессировании кардиометаболических нарушений, онкологических заболеваний. В обзоре проанализированы современные данные, касающиеся эпидемиологии, механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени и современных возможностей ее терапии. Проблема НАЖБП хорошо изучена. При этом публикуются новые данные, касающиеся механизмов ее развития, влияния на другие метаболически ассоциированные заболевания. Это доказывает, что необходим дальнейший поиск новых схем лечения таких пациентов, с целью улучшения прогноза и снижения кардиометаболических рисков. Особое внимание в обзоре было уделено возможностям гепатопротективной терапии при стеатозе печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, лечение, гепатопротекторы, средиземноморская диета

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Обзор подготовлен при поддержке ООО «НТФФ «ПОЛИСАН». ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» не оказывало влияния на определение структуры обзора, анализ полученного материала, интерпретацию материалов и написание статьи.

Статья получена 17.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 15.11.2025 г.

Принята к публикации 30.12.2025 г.

Для цитирования: Черемухина Ю.В., Боровкова Н.Ю., Василькова А.С. и др. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ТЕРАПИИ (ОБЗОР). Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 20-27. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-20-27. EDN: GEJZGZ

Abstract

NAFLD is an urgent multidisciplinary problem, given its high prevalence worldwide, as well as its role in the development and progression of cardiometabolic disorders and cancer. The review analyzed current data regarding epidemiology, mechanisms of development of non-alcoholic fatty liver disease and current possibilities of its therapy. The problem of NAFLD is well understood. At the same time, new data are published regarding the mechanisms of its development, the impact on other metabolically associated diseases. This proves that a further search for new treatment regimens for such patients is necessary in order to improve the prognosis and reduce cardiometabolic risks. Particular attention in the review was paid to the possibilities of hepatoprotective therapy for hepatic steatosis.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, treatment, hepatoprotectors, Mediterranean diet

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The review was prepared with the support of POLISAN NTFF LLC. POLISAN NTFF LLC did not influence the determination of the review's structure, analysis of the obtained materials, interpretation of the data, or the writing of the article

Article received on 17.09.2025

Reviewer approved 15.11.2025

Accepted for publication on 30.12.2025

For citation: Cheremukhina Yu.V., Borovkova N.Yu., Vasilkova A.S. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Possibilities of Its Therapy (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 20-27. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-20-27. EDN: GEJZGZ

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, МАЖБП — метаболически-ассоциированная болезнь печени

Введение

По современным представлениям неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является важной междисциплинарной проблемой. Патогенетически она часто связана с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистой патологией и даже развитием рака печени [1, 2].

Среди всех заболеваний печени в настоящее время НАЖБП занимает лидирующие позиции [3]. Например, по данным российского исследования ЭССЕ РФ-2, жировое поражение печени выявлено у 38,5% мужчин и 26,6% женщин [4]. Для сравнения у жителей Европы оно регистрируется примерно у 33%, в азиатских странах этот показатель составляет не более 18% [4]. Распространенность в общей популяции в мире несколько различается и находится в диапазоне от 6,3 до 33% [3, 5]. Учитывая, что верификация НАЖБП в большинстве случаев требует морфологического подтверждения, можно предположить, что эти показатели могут быть гораздо выше.

Важно подчеркнуть, что жировая болезнь повышает риск смертности не только от патологии печени (цирроз и гепатоцеллюлярный рак), но и других ассоциированных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет, болезни системы кровообращения [3].

Несмотря на длительное и глубокое изучение НАЖБП, в настоящее время вопрос о возможностях ее медикаментозной терапии остается дискуссионным. Не прекращаются исследования, направленные на поиск оптимальных схем лечения данного заболевания, которые приводили бы к регрессу жирового поражения печени и снижению кардиометаболических рисков.

Цель обзора: проанализировать данные, касающиеся эпидемиологии, механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени и современных возможностей ее терапии.

Материалы и методы

Поиск отечественных и зарубежных публикаций по исследуемой теме проводился в базах данных PubMed, РИНЦ и eLibrary с использованием следующих ключевых слов: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, кардиоваскулярные риски, лечение, гепатопротекторы, средиземноморская диета. Проведен анализ информации, представленной в литературных обзорах, статьях, метаанализах за последние 10 лет. Критерии отбора информации: научные статьи в рецензируемых журналах, отражающие современные взгляды на

проблему НАЖБП, с подробной описательной статистикой. Предпочтение отдавалось высоко цитируемым статьям из ведущих журналов.

В данном обзоре мы проанализировали, как менялся взгляд ученых на проблему НАЖБП (этиологию, патогенез), а также обсудили современные подходы к ее лечению.

История вопроса и современный взгляд на понятие НАЖБП

Проблемой НАЖБП ученые стали заниматься довольно давно. Еще в 1849 году австрийский патолог Карл фон Рокитанский впервые обнаружил, что жировая дистрофия печени напрямую связана с избыточным весом [6, 7]. Далее Х. Талер (1962 год) выявил изменения в печени, характерные для лиц, употребляющих алкоголь, у пациентов, не имеющих токсического компонента [8]. В 1980 г. немецкий ученый Юрген Людвиг с соавторами из клиники Майо (США) сформулировали единый термин «non alcoholic steatohepatitis», что в переводе на русский язык означает — неалкогольный стеатогепатит [9]. Американскими гепатологами в 2000 году был предложен термин «nonalcoholic fatty liver disease», или в переводе на русский язык «неалкогольная жировая болезнь печени». Российские же врачи термин «неалкогольная жировая болезнь печени» стали употреблять только с 2002 года [10, 11].

В 2020 году было предложено новое понятие «Metabolic associated fatty liver disease» (MAFLD), который переводится как «жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболическими нарушениями» или «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) [3, 12]. Новым термином ученые подчеркивают связь жировой болезни печени с метаболической дисфункцией, а также были разработаны диагностические критерии для постановки данного диагноза.

В 2023 году международная группа экспертов под эгидой ассоциаций по изучению печени предложили новую номенклатуру жировой болезни печени — Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). Под этим термином следует понимать наличие стеатоза печени в сочетании по меньшей мере с одним кардиометаболическим фактором риска (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия). В Российской Федерации была принята данная терминология и рекомендовано применять новые оптимизированные диагностические критерии.

Хотя в медицинской документации до настоящего времени используются обозначения принятые МКБ-10 [3].

На сегодняшний день принято считать, что неалкогольная жировая болезнь печени — это хроническое заболевание печени, связанное с метаболической дисфункцией, ассоциированное с избыточным накоплением липидов (триглицеридов) в печеночной паренхиме, влекущее за собой развитие целого каскада осложнений со стороны других органов и систем [2, 3].

Патогенез развития НАЖБП и ассоциированные с ней заболевания

В настоящее время наиболее часто встречаются две формы неалкогольной жировой болезни печени: стеатоз и стеатогепатит. Раньше считалось, что НАЖБП всегда начинается со стеатоза. В подтверждение этой теории длительно существовала концепция «двойного удара», предложенная Day С.Р. и James О.Е. Ученые поясняли, что первый удар связан с отложением повышенного количества триглицеридов в печеночной паренхиме. Второй этап связан с цитокиновой и токсической перегрузкой печени, что приводит к воспалению клетки [13, 14]. В настоящее время стеатоз и стеатогепатит рассматривают, как независимые друг от друга варианты НАЖБП, придерживаясь теории «множественных ударов». В ней поясняется, что заболевание развивается у лиц, генетически предрасположенных к данной патологии, при воздействии многих факторов внешней среды. Концепция «множественных ударов» раскрывает всю многогранность патогенеза НАЖБП. Это резистентность к инсулину, дисбаланс между адипокинами и цитокинами, неправильное питание, повышенная проницаемость слизистой кишечника и многие др. [3, 15, 16].

Нарушение чувствительности к инсулину является одним из ключевых механизмов, который способствует развитию жировой дистрофии печени и метаболического синдрома. Это провоцирует нарушения обмена веществ, что приводит к увеличению продукции свободных жирных кислот (СЖК). Например, известно, что до 60 % СЖК продуцируют адипоциты. Отсюда становится понятна связь ожирения с НАЖБП [3, 15, 16]. В результате избыточного количества СЖК, поступающих в печень, нарушается их β -окисление. Митохондриальная дисфункция провоцирует оксидативный стресс. На этом фоне снижается синтез и секреция липопротеидов очень низкой плотности, что влечет за собой дисбаланс между поступлением и утилизацией СЖК. Это приводит к накоплению триглицеридов в гепатоците, при липолизе которых вновь образуются СЖК, которые оказывают прямое повреждающее действие на клетки печени [3]. Оксидативный стресс приводит к образованию активных форм кислорода и активации механизмов перекисного окисления липидов, что провоцирует повреждение гепатоцитов [3, 15, 16].

Кишечная микрофлора так же играет большую роль в развитии НАЖБП. Нарушение микробиома вызывает повышенную нагрузку на защитные механизмы печени, что приводит к увеличению продукции вос-

палительных маркеров, таких как цитокины. Это индуцирует воспаление и фиброз паренхимы печени. Так же кишечная флора активно участвует в метаболизме желчных кислот, которые опосредованно влияют на чувствительность тканей к инсулину [3, 17].

Как результат всех описанных выше механизмов, развивается хроническое воспаление, которое приводит к активации клеток Купффера, пестрых и жировых запасающих клеток. Они начинают активно продуцировать коллаген. Это приводит к прогрессированию гепатита и формированию фиброза.

Кроме процессов в печени, НАЖБП запускает механизм развития и усугубления сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек, возрастает риск развития онкопатологии [18]. Ключевым моментом в развитии данных состояний является системное воспаление. Например, известно, что при НАЖБП избыточно образуются проатерогенные липопротеиды. Это приводит к повышенному тромбообразованию и повреждению сосудов [3, 18]. При стеатозе нарушаются процессы глюконеогенеза и депонирования глюкозы, на фоне чего снижается чувствительность тканей к инсулину, и может дебютировать сахарный диабет. Так же доказано, что при длительно текущем жировом поражении печени, могут возникнуть эндокринные нарушения (гинекомастия, бесплодие, снижение либидо, атрофия яичек) [18].

Лечение НАЖБП

Взгляд ученых менялся не только на терминологию, механизмы развития, но и на лечение НАЖБП. Учитывая многогранность этиологии и патогенеза данного заболевания, терапия должна быть комплексной, безопасной и эффективной [3].

По сути, все лечение НАЖБП держится на «трех китах»: физическая активность, диета и медикаментозная терапия.

За время изучения проблемы НАЖБП предлагались различные группы лекарственных препаратов, их комбинации. Неизменным оставался взгляд на то, что физическая активность и диета играют основополагающую роль в лечении заболеваний печени.

Диетотерапия имеет основное значение при НАЖБП. Одни ученые считали, что необходимо быстрое снижение массы тела за счет снижения в рационе углеводов и употребления большого количества жиров [19]. Другие предлагали интервальное питание, так называемое оздоровительное голодание [19].

В 2016 году Европейской ассоциацией врачей по изучению печени, сахарного диабета и ожирения были разработаны основные принципы диетотерапии при данных состояниях. Это постепенное снижение веса на 5-10% от исходного уровня, что можно достигнуть путем снижения употребляемых калорий в сутки; ограничения жирной пищи и увеличения количества сложных углеводов, растительной клетчатки и белков; исключения токсических доз алкоголя, а также продуктов богатых фруктозой [20].

В настоящее время лидирующее место среди диет по лечению НАЖБП занимает средиземноморская диета [21].

Основные принципы данной диеты отображаются в так называемой пирамиде правильного питания [21]. В основании пирамиды расположены продукты, которые рекомендуются употреблять ежедневно. Чем ближе вершина, тем меньше должна употребляться данная пища в недельном рационе. Опорой пирамиды является физическая активность. Она должна подбираться индивидуально, учитывая особенности каждого пациента. Все же предпочтение отдается аэробным упражнениям в среднем темпе [22, 23].

Преимущество средиземноморской диеты в том, что она позволяет не только снизить вес, но и удержать достигнутые результаты в течение длительного времени. Данный вид питания может привести к восстановлению метаболических нарушений, что особенно важно при проблемах с печенью. В некоторых научных работах продемонстрировано, что на фоне этой диеты уменьшаются воспалительные и фиброзные изменения в паренхиме, а также снижаются кардиометаболические риски [23]. Из всего следует, что основной задачей немедикаментозного лечения является снижение массы тела. При этом физические упражнения способствуют не только нормализации веса, но и способствуют нормализации метаболических процессов. Так же в ряде работ продемонстрировано, что физические упражнения уменьшают содержание жира в гепатоцитах [23]. В систематических обзорах и метаанализах было установлено, что адекватная физическая активность может приводить к снижению количества липидов в гепатоцитах, даже при отсутствии значительного снижения веса [24]. Например, в 2017 году проведено исследование, в которое было включено 115 человек с НАЖБП. Все пациенты на протяжении 6 месяцев 2-3 раза в неделю по 30-60 минут выполняли аэробные нагрузки. Далее оценивалось количество жира в печени. Полученные результаты показывают, что липиды в печени снижались на 24,4% [24].

В настоящее время в лечении НАЖБП используются различные группы препаратов, от лекарств растительного происхождения, до терапии желчными кислотами и производными янтарной кислоты. Это разнообразие медикаментозных средств связано с многогранностью патогенеза стеатоза печени. Но, к сожалению, можно констатировать, что на сегодняшний день еще не разработано универсальное средство, которое может воздействовать на все механизмы развития НАЖБП.

Основную роль в лечении НАЖБП отдают препаратам с гепатопротективным действием [3]. Целью их назначения является снижение прогрессирования патологических процессов непосредственно в самой ткани печени. От гепатопротекторов ожидаются следующие эффекты: антихолестатический, антиоксидантный, антифибротический, иммуномодулирующий и другие [3]. Многие из них обладают многонаправленным действием и положительно влияют на сердечно-сосудистую систему, восстанавливают нарушения углеводного и липидного обмена [3, 26, 27].

На сегодняшний день к данной группе относится большое количество препаратов, с различными механизмами действия. Это метаболиты желчных кислот,

фиксированная комбинация инозин + меглюмин + никотинамид + янтарная кислота + метионин (ремаксол), а также урсодезоксихолевая кислота, альфатокоферола ацетат (витамин Е), адеметионин и др. У каждого из них имеется своя доказательная база [3].

Витамин Е, являясь липофильным антиоксидантом может применяться в лечении НАЖБП. Механизм его действия связан с тем, что он за счет торможения образования гидропероксидов, разрывает цепную реакцию перекисного окисления липидов и способствует удалению свободных радикалов [27].

Доказано, что при хронических заболеваниях печени снижена антиоксидантная способность гепатоцитов [3]. Показано, что применение витамин Е в дозе 800 международных единиц в день уменьшает выраженность стеатоза и воспаления [27]. В ряде работ был продемонстрирован положительный эффект от применения данного препарата, в виде снижения цитолиза, уменьшение активности воспаления, но отсутствие влияния на фиброз печени [3, 27, 28]. В 2005 году опубликованы данные метаанализа, где показано, что применение больших доз витамина Е повышает риски смерти от других причин [28]. Позже другими исследователями эти данные были опровергнуты [27, 28]. Все же на данный момент целесообразность и безопасность применения данного препарата остается дискуссионной, что ограничивает его применение.

Фиксированная комбинация инозина + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (ремаксол) оказывает все ожидаемые эффекты от назначения гепатопротекторов, а именно гепатопротективный, антихолестатический, антиоксидантный. Каждый компонент, входящий в состав ремаксолола играет свою важную роль [3, 29].

Янтарная кислота непосредственно влияет на коррекцию митохондриальной дисфункции, что является основным звеном патогенеза НАЖБП. Это достигается за счет антиоксидантного и антигипоксического действия данного компонента [29-31].

Никотинамид (витамин РР) является источником никотинамидадениндинуклеотида и никотинамидадениндинуклеотидафосфата, которые являются коферментами для многих энзимов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Так же никотинамид участвует в метаболизме углеводов, нормализует работу кишечника [30, 31].

Метионин является незаменимой аминокислотой, которая необходима для поддержания роста и азотистого равновесия организма. Так же он используется для синтеза холина, необходимого для образования фосфолипидов. Метионин участвует и в уменьшении отложения в печени нейтрального жира [30, 31].

Инозин оказывает антигипоксическое действие, повышает энергетический баланс всего организма, участвует в обмене углеводов и повышает активность ферментов цикла Кребса [30, 31].

Благодаря уникальному многокомпонентному составу ремаксол оказывает воздействие на основные звенья патогенеза НАЖБП, что позволяет его считать универсальным гепатопротективным препаратом, который может применяться в монотерапии.

В ряде работ продемонстрировано его положительное влияние на холестеринный обмен. [31, 32]. Важен тот факт, что ремаксол способен не только снижать уровень общего холестерина и триглицеридов, но и способствует повышению уровня липопротеидов высокой плотности. В некоторых исследованиях показано, что на фоне приема данного препарата, происходит быстрое купирование астенического и диспепсического синдрома [32]. В 2021 году проведено мультицентровое открытое сравнительное исследование 317 пациентов, где сравнивались эффекты применения адеметионина и ремаксола. Оценивались общее состояние пациентов, лабораторные показатели (маркеры цитолиза и холестаза), липидный обмен. В результате было установлено, что оба препарата имеют положительные результаты. По некоторым же показателям, ремаксол превосходил адеметионин, например, уменьшение выраженности кожного зуда было больше у препарата ремаксол, так же он способствовал более быстрому снижению уровня билирубина [31].

Адеметионин — естественное вещество организма человека, которое синтезируется в печени из L-метионина и аденозинтрифосфорной кислоты. Он необходим для синтеза глутатиона, который является важнейшим антиоксидантом клеток. При снижении в организме глутатиона, что наблюдается при хронических заболеваниях печени, усиливается повреждающее действие свободных радикалов. Это в свою очередь, влечет за собой митохондриальную дисфункцию, гепатоцеллюлярный апоптоз и может приводить к гепатоцеллюлярной карциноме [33].

Известно, что при хронических заболеваниях печени часто развиваются депрессивные расстройства (повышенная раздражительность, утомляемость, слабость, нарушения сна). В ряде работ, доказана роль адеметионина в купировании астенического синдрома [33]. В 18 контролируемых исследованиях продемонстрировано, что антидепрессивный эффект при приеме данного препарата, сопоставим по эффективности с хлорпирамином, минаприном и имипранином [33]. Учитывая этот факт, адеметионин является препаратом выбора при данной клинической ситуации.

Урсодезоксихолевая кислота в настоящее время широко применяется при патологии печени, в том числе и при НАЖБП. Доказано, что данный препарат уменьшает воспаление, тормозит прогрессирование фиброза, улучшает показатели липидного профиля [34, 35]. В 2018 году проведено многоцентровое исследование «Успех», в котором приняли участие 207 человек с НАЖБП. Всем пациентам был назначен препарат урсодезоксихолевой кислоты, сроком на 6 месяцев, в стандартной дозе 15 мг/кг массы тела. В результате было достигнуто снижение цитолиза, улучшение показателей холестеринного обмена, а также снижение выраженности стеатоза и фиброза [34, 35]. В последнее время активно обсуждается роль урсодезоксихолевой кислоты в липофагии.

В настоящее время для лечения НАЖБП используются препараты не только с гепатопротективным эффектом, но и лекарства, направленные на коррекцию коморбидных состояний. Например, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид, семаглутид)

и ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы — 2-го типа (ипраглифлозон, дапаглифлозон) при сахарном диабете второго типа [3]. Данные препараты приводят к снижению массы тела, инсулинорезистентности и уровня цитолиза, а также уменьшают липогенез *de novo* [3, 36]. При сочетании НАЖБП с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями обосновано назначение ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (статинов) с целью достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности. В ряде исследований продемонстрировано, что статины уменьшают стеатоз, воспаление и фиброз печени [37, 38]. При непереносимости или неэффективности ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы рекомендовано назначение эзетимиба [39]. Для снижения сердечно-сосудистого риска и выраженности цитолиза назначаются фенофибраты [3, 40].

Отдельно хотелось бы выделить группу пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением. Известно, что снижение массы тела способствует уменьшению выраженности стеатоза и активности стеатогепатита [41]. Пациентам, которые не ответили на немедикаментозную терапию (диета, дозированная физическая активность) назначаются лекарственные препараты для лечения ожирения [3]. Например, лираглутид или орлистат, которые способствуют снижению веса, облегчают пациентам выполнять рекомендации по соблюдению диеты и помогают выработать новые пищевые привычки [42]. При отсутствии положительного эффекта на фоне модификации образа жизни и фармакотерапии, рекомендовано проведение бариатрического лечения. Результаты метаанализа свидетельствуют о положительном влиянии бариатрического вмешательства на течение неалкогольной жировой болезни печени. У 88% пациентов отмечено уменьшение выраженности стеатоза и стеатогепатита, а у 30% — регресс фиброза [3, 42]. Показания к хирургическому вмешательству определяются индивидуально для каждого пациента междисциплинарной командой докторов.

Перспективным направлением в лечении НАЖБП является назначение модуляторов факторов ядерной транскрипции, в частности, фарнезоидного X-рецептора (FXR). Применение обетихолевой кислоты (стимулятора FXR) способствует уменьшению концентрации желчных кислот, а также улучшает другие метаболические процессы, такие как глюконеогенез и липогенез [12, 43].

В настоящее время в США для лечения пациентов с НАЖБП зарегистрирован новый таргетный препарат Ресметиром (агонист рецепторов тиреоидных гормонов). В ходе исследования MAESTRO-NASH было выявлено, что препарат способен не только снижать активность заболевания, но и приводит к регрессу фиброза печени [44]. В России данный препарат пока не зарегистрирован.

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь — это хроническое мультисистемное заболевание с многогранным патогенезом, характеризующееся высокой распространенностью во всем мире и ассоциированное с развитием других коморбидных состояний.

Лечение данной патологии должно быть комплексным, с применением медикаментозных и немедикаментозных методов. Оно должно приводить к регрессу стеатоза печени, а также снижать кардиометаболические риски.

В настоящее время активно изучается роль препарата ремаксол на течение неалкогольной жировой болезни печени. Результаты проведенных исследований последних лет, демонстрируют хорошую переносимость препарата, высокую эффективность в отношении снижения печеночных ферментов, нормализации холестерина обмена, купирования диспепсических проявлений. Этот факт позволяет не только включать ремаксол в схемы лечения НАЖБП, с целью уменьшения риска прогрессирования фиброза и снижения количества осложнений, но и позволяет рассмотреть его в монотерапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Черемухина Ю.В.: сбор, анализ и интерпретация данных по проблеме НАЖБП, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Боровкова Н.Ю.: анализ и интерпретация данных по проблеме НАЖБП, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Василькова А.С.: сбор, анализ и интерпретация данных по проблеме НАЖБП, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Ермилова О.А.: обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста, редактирование статьи

Колодей Е.Н.: сбор, анализ и интерпретация данных по проблеме НАЖБП, обзор литературы, анализ литературных источников, подготовка и написание текста

Author Contributions:

All authors made a significant contribution to the preparation of the paper, read, and approved the final version of the article before publication

Cheremukhina Yu.V.: collection, analysis, and interpretation of NAFLD data, literature review, analysis of literature sources, preparation and writing of the article, editing of the article

Borovkova N.Yu.: analysis and interpretation of NAFLD data, literature review, analysis of literature sources, preparation and writing of the article, editing of the article

Vasilkova A.S.: collection, analysis, and interpretation of NAFLD data, literature review, analysis of literature sources, preparation and writing of the article, editing of the article

Ermilova O.A.: literature review, analysis of literary sources, preparation and writing of the article, editing of the article

Kolodey E.N.: collection, analysis, and interpretation of data on NAFLD, literature review, analysis of literary sources, preparation and writing of the article

Список литературы/ References:


1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022; 94(2): 21653. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. Maevskaya M.V., Kotovskaya YU.V., Ivashkin V.T. et al. National Consensus for Physicians on the Management of Adult Patients with

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Major Comorbidities. Therapeutic Archives. 2022; 94(2): 216-53. [in Russian]. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
2. Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2021;17(6):880-8. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>. Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA et al. Cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease: the relationship and pathogenetic aspects of pharmacotherapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):880-8. [in Russian]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>.
3. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. 2024. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2 (дата обращения: 25.07.2025). Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease. 2024. Ministry of Health of the Russian Federation: official website [in Russian]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2 (accessed: 25.07.2025).
4. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. Evstifeeva SE, SHal'nova SA, Kucenko VA et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the working-age population: associations with sociodemographic indicators and behavioral risk factors (ESSE-RF-2 data). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(9):3356 [in Russian]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
5. Виноцкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(24): 54-63. Vinitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bordin D.S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. Effective Pharmacotherapy. 2020; 16(24): 54-63 [in Russian].
6. Best C.H., Hartroft W.S. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. Br. Med. J. 1949; 2(4635): 1002-1006.
7. Hanssen P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus. JAMA. 1936; 106: 914-916.
8. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1962; 335: 180-210.
9. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Ohet B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc. 1980; 55(7): 434-438.
10. MacCalau A.J. New information for non-alcoholic fatty liver disease. J. Clin. Gastroenterology. 2002; 34: 255-262.
11. Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. Hepatology. 2003; 37(2): 244 p.
12. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(2):27-35. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127> Krolevets TS, Livzan MA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. Evidence-based gastroenterology. 2021;10(2):27-35. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127> [in Russian].
13. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? Gastroenterology 1998;114:842-845.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2021, 72 с.

- Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyu YuA. Metabolically associated fatty liver disease. Moscow: Prima Print, 2021, 72 p. [in Russian]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020. 52 с.
Maev I.V., Kucheryavyu Yu.A., Andreev D.N. Liver and biliary tract in metabolic syndrome: a manual for physicians. Moscow, 2020. 52 p. [in Russian].
16. Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В. и др. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):7–13.
Tsukanov VV, Osipenko MF, Beloborodova EV et al. Practical aspects of clinical manifestations, pathogenesis and therapy of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease: Expert opinion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):7–13. [In Russian]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13
17. Халилова Д.М., Сахаутдинова Г.М. О роли кишечной микробиоты в патогенезе и лечении неалкогольной жировой болезни печени. Лечащий Врач. 2024; 5 (27): 48-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.009>
Halilova DM, Sahautdinova GM. On the role of intestinal microbiota in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. The attending physician. 2024;5(27):48-56 [in Russian]. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.5.009>
18. Шабанин С.А., Пчелин И.Ю. Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени. Juvenis scientia. 2020; 6(6): 18-32.
Habani SA, Pchelin IYU. Metabolic disorders in men and women with non-alcoholic fatty liver disease. Juvenis scientia. 2020; 6(6): 18-32 [in Russian].
19. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Влияние на параметры абдоминального ожирения у больных метаболическим синдромом: фокус на приверженность диетическим рекомендациям. Лечащий врач. 2010; 7: 29–34.
Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. Impact on abdominal obesity parameters in patients with metabolic syndrome: focus on adherence to dietary recommendations. The attending physician. 2010;7: 29–34 [in Russian].
20. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. EASL-EASD-easo clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016;64 (6): 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
21. Акашева Д.У., Драпкина О.М. Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательство пользы и возможность применения в российской реальности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):307-316. DOI: 10.20996/1819- 6446-2020-04-03.
Akasheva DU Drapkina O.M. The Mediterranean Diet: History, Key Components, Evidence of Benefits, and Possibility of Application in Russia. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):307-316. DOI: 10.20996/1819– 6446-2020-04-03 [in Russian].
22. Андреев К.А., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (4): 112–122. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021- 4-112-122>.
Andreev KA, Skirdenko YUP, Nikolaev NA. Adherence to lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease. Bulletin of Siberian Medicine. 2021; 20 (4): 112–122. [in Russian]. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021- 4-112-122>.
23. Лялюкова Е.А., Друк И.В., Чернышева Е.Н. Физическая активность как мультитаргетная терапия метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Лечащий Врач. 2022; 2 (25): 8-12. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.001.
Lyalyukova EA, Druk IV, Chernysheva EN. Physical activity as a multitarget therapy for metabolically associated fatty liver disease. Attending Physician. 2022; 2 (25): 8-12. [in Russian]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.001.
24. Cheng S., Ge J., Zhao C., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. Sci Rep. 2017;7(1):15952. DOI: 10.1038/s41598-017-16159-x.
25. Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Антиоксиданты как потенциальные биомаркеры стадий неалкогольной жировой болезни печени. Байкальский медицинский журнал. 2023; 2(4):24-32. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-4-24-32>.
Kravchenko SD, Kozlova NM, Tirikova OV. Antioxidants as potential biomarkers of non-alcoholic fatty liver disease stages. Baikal Medical Journal. 2023;2(4):24-32. [in Russian]. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-4-24-32>.
26. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4-52
Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;1(1):4-52 [in Russian]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
27. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17(1):23-8. DOI: 10.1002/cld.1045.
28. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142(1):37-46. DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110.
29. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Козлов В.К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(4):89-98.
Stelmakh V.V., Kovalenko A.L., Kozlov V.K. Efficacy of the drug "Remaxol, solution for infusions" in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis syndrome in chronic diffuse liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; (4): 89-98 [in Russian].
30. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2016; 6 (28): 16-21. DOI 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
Il'chenko LYU, Okovityj SV. Remaxol: mechanisms of action and use in clinical practice. Part 1. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6 (28): 16-21 [in Russian]. DOI 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21.
31. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Терапевтический архив. 2021; 93(12):1470–1476. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266.
Stel'mah VV, Kovalenko AL, Popova VB. Results of the multicenter, open-label, comparative, randomized phase III study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome associated with chronic diffuse liver disease. Therapeutic Archives. 2021; 93(12):1470–1476. [in Russian]. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266].
32. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):4346.

- Filippova NV, Baryl'nik IuB, Shuldyakov AA. The efficacy of remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmacotherapy. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(4):4346. [in Russian]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901143>
33. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. Терапевтический архив. 2019. 91(2): 134–142. Raikhelson KL, Kondrashina EA. Adâmethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a system-atic review. Therapeutic Archive. 2019; 91 (2): 134–142. [in Russian]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
34. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д. Влияние урсодо-зоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29> Maevskaya MV, Nadinskaya MYU, Lun'kov VD. The effect of urso-deoxycholic acid on inflammation, liver steatosis, liver fibrosis, and atherogenic factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: results of the USPEKH study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Proctology. 2019;29(6):22–29. [in Russian]. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
35. Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В. Клиническое исследование применения Урсосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(5):213–220. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220. Pirogova IYU, Ufimceva IV. A clinical trial of Ursosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (the KURS study). RMJ. Medical Review. 2022;6(5):213–220. [in Russian]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-22.
36. Wong C, Lee MH, Yaow CYL, Chin YH, Goh XL, Ng CH et al. Glucagon-Like Peptide1 Receptor Agonists for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:609110. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609110>.
37. Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. Medicine (Baltimore). 2023;102(26):e33981. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033981>.
38. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(2):441–451. <https://doi.org/10.1111/bcp.14943>.
39. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ и др. Нарушения липидного обмена: клинические рекомендации. М.; 2023. 103 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism: clinical guidelines. Moscow; 2023. 103 p. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1 [in Russian].
40. Houttu V, Csader S, Nieuwdorp M. Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr. 2021;8:716783. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.716783>
41. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, и др. Ожирение: клинические рекомендации. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Obesity: Clinical Guidelines. М.; 2020. Access mode: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2. [in Russian].
42. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
43. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10215):2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
44. Harrison SA, Taub R, Neff GW, et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2023;29(11):2919–28. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>.

Информация об авторах

Черемухина Юлия Вадимовна  — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», ассистент кафедры терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: doctor.cheremuhina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4089-7583>


Боровкова Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, первый заместитель директора Института терапии, заведующий кафедрой терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: borovkov-nn@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Василькова Анастасия Семеновна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики ФГБУЗ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3826-3415>

Ермилова Ольга Александровна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4872-0800>

Колодей Елена Николаевна — к.м.н., главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ НО, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2329-071X>

Author information

Yulia V. Cheremukhina  — gastroenterologist, gastroenterology department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region "National Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Assistant Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Nizhny Novgorod Primorsky Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: doctor.cheremuhina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4089-7583>

Natalya Yu. Borovkova — MD, Professor, First Deputy Director of the Institute of Therapy, Head of the Department of Therapy and General Medical Practice, Nizhny Novgorod Primorsky Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: borovkov-nn@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Anastasia S. Vasilkova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Nizhny Novgorod Primorsky Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3826-3415>
Olga Aleksandrovna Ermilova, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4872-0800>

Elena N. Kolodey — MD, PhD, Chief Gastroenterologist of the Nizhny Novgorod Ministry of Health, Head of the Gastroenterology Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2329-071X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-28-37

УДК 616.125-008.313.2:616.12-008.46-036-07

EDN: PCXZBG



Н.Г. Потешкина^{1,2}, Я.Р. Шашкина², Е.А. Ковалевская^{1,2},
М.В. Горев², А.А. Карасёв¹, И.В. Самсонова²

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» Москва, Россия

ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

N.G. Poteshkina^{1,2}, Ya.R. Shashkina², E.A. Kovalevskaya^{1,2},
M.V. Gorev, A.A. Karasev¹, I.V. Samsonova²

¹ — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov Russian National Research Medical University), Moscow, Russia

² — State Budgetary Institution “Moscow Clinical Science and Research Center 52”, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Course of Chronic Heart Failure in the Early Period Following Catheter Cryoballoon Ablation in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation

Резюме

Цель. Изучить течение хронической сердечной недостаточности при пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в раннем периоде после операции катетерной криобаллонной абляции устьев легочных вен. **Материал и методы.** Шестьдесят семь пациентов (средний возраст $65,07 \pm 7,72$ лет, 31(46,3%) мужчин) с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью разделены на 2 группы: I — пароксизмальная, II — персистирующая фибрилляция предсердий. Все пациенты получили первичную криобаллонную абляцию по стандартной методике. До и через 3 месяца после операции проводились тест 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику, уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, эхокардиография. **Результаты.** Уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) был ниже в группе I — 151,00 [65,50; 249,00] против 513,00 [355,25; 948,00] нг/л ($p < 0,001$) в группе II. Группа II отличалась большими размерами левого предсердия: передне-задний размер 40,00 [37,00; 43,00] мм ($p=0,018$), индекс объема левого предсердия 35,00 [31,00; 43,00] мл/м² ($p=0,023$), правого предсердия: 38,00 [36,00; 40,00] мм ($p=0,001$) и левого желудочка. Фракция выброса левого желудочка была ниже в группе II — 55,00 [50,50; 58,00] против 60,00 [57,00; 62,00] % ($p < 0,001$). Внутригрупповой анализ изменений в динамике после КБА показал: в группе I улучшение качества жизни и увеличение дистанции 6-минутной ходьбы с 411,0 [377,0; 482,5] до 455,0 [420,0 – 515,0] метров ($p=0,001$). У пациентов группы II в динамике отмечено: увеличение расстояния 6-минутной ходьбы с 424,00 [390,00; 500,75] до 470,00 [410,00 – 551,50] метров ($p < 0,001$), значимое снижение уровня NT-proBNP с 513,00 [355,25; 948,00] до 153,00 [73,50 – 171,00] нг/л ($p < 0,001$), уменьшение размеров левого предсердия, правого желудочка, систолическое давление в легочной артерии, увеличение фракция выброса левого желудочка с 55,0 [50,5; 58,0] до 60,0 [55,0 – 60,0] % ($p=0,004$). **Заключение.** У пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, которые исходно имели более тяжелое течение хронической сердечной недостаточности, через 3 месяца после операции криобаллонной абляции устьев легочных вен отмечалось улучшение функционального статуса, повышение толерантности к ходьбе, уменьшение размеров левого предсердия, правого желудочка, систолического давления в легочной артерии, увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение уровня

NT-проBNP в сыворотке крови. У пациентов с пароксизмальной фибрилляции предсердий проведенная катетерная криобаллонная абляция устьев легочных вен способствовала повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, качество жизни, криобаллонная абляция, эхокардиография, фракция выброса левого желудочка, NT-проBNP

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 230 от 28.06.2023 года). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Статья получена 09.06.2025 г.

Одобрена рецензентом 09.09.2025 г.

Принята к публикации 31.10.2025 г.

Для цитирования: Потешкина Н.Г., Шашкина Я.Р., Ковалевская Е.А. и др. ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 28-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-28-37. EDN: PCXZBG

Abstract

Aim. Study the course of chronic heart failure with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF) during the early period after catheter cryoballoon ablation of pulmonary vein. **Material and Methods.** Sixty-seven patients (mean age 65.07 ± 7.72 years, 31 (46.3%) men) with atrial fibrillation and heart failure were divided into two groups: Group I — paroxysmal AF and Group II — persistent AF. All patients underwent primary cryoballoon ablation using standard technique. Before operation and three months post-operation, tests included six-minute walk test, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, and echocardiography. **Results.** The NT-proBNP level was lower in Group I — 151.00 [65.50;249.00] ng/L versus 513.00 [355.25; 948.00] ng/L in Group II ($p < 0.001$). Group II demonstrated larger left atrial dimensions: left atrial diameter 42.50[40.25;45.00] mm ($p=0.018$), indexed left atrial volume 40.00 [37.50;46.65] mL/m² ($p=0.023$), right atrial diameter 43.00 [40.25;45.75] mm ($p=0.001$) and left ventricular. Left ventricular ejection fraction was lower in Group II — 55.00 [50.50;58.00] % versus 60.00 [57.00;62.00] % ($p < 0.001$). Within-group analysis showed that Group I improved the quality of life and an increased 6-minute walk test distance from 411.0 [377.0;482.5] meters to 455.0 [420.0–515.0] meters ($p=0.001$). For Group II, dynamic changes revealed an increase in 6-minute walk test distance from 424.00 [390.00;500.75] to 470.00 [410.00–551.50] meters ($p < 0.001$), a significant drop in NT-proBNP level from 513.00 [355.25;948.00] to 153.00 [73.50–171.00] ng/L ($p < 0.001$), reduction in left atrial dimensions, right ventricular size, systolic pulmonary artery pressure, and an increase in left ventricular ejection fraction from 55.00 [50.50;58.00] % to 60.00 [55.00–60.00] % ($p=0.004$). **Conclusion.** Patients with persistent atrial fibrillation, who initially had more severe chronic heart failure, experienced an improvement in their functional status, increased walking endurance, reduction in left atrial and right ventricular dimensions, as well as systolic pulmonary artery pressure, along with an increase in left ventricular ejection fraction and a decrease in NT-proBNP levels, 3 months after cryoballoon ablation. Patients with paroxysmal atrial fibrillation benefited from cryoballoon ablation through enhanced physical activity tolerance and improved quality of life.

Key words: atrial fibrillation, heart failure, quality of life, cryoballoon ablation, echocardiography, left ventricular ejection fraction, NT-proBNP

Conflict of Interest

The authors declare that this work, its topic, subject matter, and content do not affect any competing interests.

Funding Sources

The authors declare that they received no funding for this research.

Compliance with the principles of ethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Minutes No230 dated 28.06.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Article received on 09.06.2025

Reviewer approved 09.09.2025

Accepted for publication on 31.10.2025

For citation: Poteshkina N.G., Shashkina Ya.R., Kovalevskaya E.A., et al. Course of Chronic Heart Failure in the Early Period Following Catheter Cryoballoon Ablation in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 28-37. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-28-37. EDN: PCXZBG

ААТ — антиаритмическая терапия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КБА — криобаллонная абляция, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, УЛВ — устья легочных вен, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК ХСН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по New York Heart Association, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНунФВ — хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиографии, EHRA — шкала оценки симптомов фибрилляции предсердий European Heart Rhythm Association, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни, NT-проBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, ТАРСЕ — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, 6МХТ — тест 6-минутной ходьбы

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются серьезным бременем для общественного здравоохранения, вызывают высокую смертность и заболеваемость, негативно влияют на качество жизни и прогноз пациентов [1]. ХСН диагностируется у 22,5 % пациентов с пароксизмальной, 44 % — с персистирующей и 56 % — с постоянной ФП. Встречаемость ФП нарастает параллельно с увеличением функционального класса (ФК) ХСН, достигая 45 % при III-IV ФК [2, 3].

В течение длительного времени вопрос о наиболее предпочтительной тактике ведения пациентов с ФП подвергался дискуссии. Исследования последних лет, такие как EAST-AFNET 4 [4], RAAFT-2 [5], EARLY-AF [6] продемонстрировали преимущества стратегии восстановления и поддержания синусового ритма (СР), в том числе с использованием аблационных методов. Катетерная абляция в качестве терапии первой линии при персистирующей форме ФП обладает меньшим классом рекомендаций (IIb), чем при пароксизмальной (I) [7]. В 2024 году был опубликован Консенсус Европейской ассоциации сердечного ритма по катетерной и хирургической абляции ФП. В данном документе представлен систематический обзор 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных методу выбора лечения ФП у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), которой продемонстрировал преимущество интервенционных методик над антиаритмической терапией (ААТ), в виде улучшения качества жизни, снижения частоты госпитализаций и смертности, уменьшения бремени ФП, увеличения фракции выброса (ФВ), предотвращения прогрессирования ХСН [8].

Цель исследования — изучить течение ХСН при пароксизмальной и персистирующей ФП в раннем периоде после операции катетерной криобаллонной абляции (КБА) устьев легочных вен (УЛВ).

Материалы и методы

В одноцентровое проспективное исследование было включено 67 пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и ХСН. Возраст исследуемых составил от 41 до 76 лет ($65,15 \pm 7,76$), из них 36 (53,7 %) женщины.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП.
2. Наличие доказанной сердечной недостаточности.
3. Первичная катетерная абляция.
4. Письменное согласие пациента.

Критерии исключения из исследования:

Передне-задний размер левого предсердия (ПЗР ЛП) более 5,0 см по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Тромбоз ушка ЛП по данным компьютерной томографии сердца с контрастированием или трансезофагеальной ЭхоКГ; наличие имплантированных устройств (постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС), импланти-

руемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД), сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ); митральные и аортальные пороки сердца средней и тяжелой степени (или требующие оперативной коррекции); некорректированная дисфункция щитовидной железы; наличие онкологического заболевания; терминальной стадии почечной недостаточности; анемия, тромбоцитопения средней и тяжелой степени; острые инфекционные заболевания; острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН; инфаркт миокарда и/или коронарная реваскуляризация в предшествующие 3 месяца; инфекционный эндокардит, миокардит, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии; острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев.

До оперативного вмешательства всем пациентам проводилась оценка функционального статуса при помощи теста 6-минутной ходьбы (6МХТ), качества жизни по Миннесотскому опроснику (MLHFQ), уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), эхокардиография (ЭхоКГ). При проведении ЭхоКГ оценивались линейные и объемные параметры, ФВ ЛЖ, показатели тканевого доплера, степень диастолической дисфункции. Для оценки нарушений ритма и проводимости сердца через 3 месяца после вмешательства всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ (Система суточного мониторирования ЭКГ «Миокард-Холтер-2», производитель: ООО «Научно-исследовательский институт медицинского приборостроения ЕСН»). Пациентам с фракцией выброса 50 % и более для верификации хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) использовались шкалы H2FPEF, HFA-PEFF и, по показаниям, диастолический стресс-тест. Диагностика ХСН проводилась на основании клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью 2024г [9]. Всем пациентам проводилась катетерная криобаллонная абляция (КБА) по принятой в клинике методике с достижением изоляции устьев легочных вен, без нанесения дополнительных окклюзионных воздействий. Под местной анестезией новокаином и тотальной внутривенной анестезией (фентанил, мидазолам, пропофол), выполнялась пункция правой внутренней яремной вены, правой бедренной вены с последующей установкой гемостатических интродьюсеров. Многополюсные диагностические электрофизиологические катетеры устанавливались в коронарном синусе и правом желудочке. Под контролем рентгеноскопии выполнялась пункция межпредсердной перегородки, внутривенно вводился гепарин для профилактики интраоперационных тромбоэмболических осложнений (целевые цифры активированного времени свертывания — 300-350 секунд). Трансептальный интродьюсер проводился в полость левого предсердия. Выполнялась смена трансептального интродьюсера на доставочную систему Polar Sheath 12F (Boston Scientific, США) на диагностическом проводнике 150-270 см. После введения криобаллонного катетера PolarX (Boston Scientific, США) в полость левого предсердия последовательно выполнялись криовоздействия в левой верхней, левой

нижней, правой нижней и правой верхней легочных венах длительностью 240 секунд. Перед каждым воздействием окклюзия легочной вены баллонным катетером подтверждалась рентгеноскопически введением в нее рентген-контрастного препарата. Электрическая изоляция легочных вен подтверждалась исчезновением электрической активности мышечной муфты каждой легочной вены, регистрируемой с помощью диагностического циркулярного катетера PolarMap (Boston Scientific, США). Дополнительные неокклюзионные воздействия вне легочных вен не выполнялись. В случае сохранения после выполнения всех воздействий фибрилляции предсердий, синусовый ритм восстанавливался электрической кардиоверсией. После завершения оперативного вмешательства пациенты маршрутизировались в отделение реанимации. После исключения гемоперикарда через 4 часа после операции возобновлялась терапия антикоагулянтами. Вне зависимости от баллов по шкале CHA2DS2-VASC все пациенты получали терапию прямыми оральными антикоагулянтами не менее 3 недель до и 8 недель после оперативного вмешательства на основании Клинических рекомендаций по лечению Фибрилляция и трепетание предсердий 2020 г [10]. Антагонисты витамина К не использовались.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, протокол № 230 от 28.06.2023 года. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели

оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1 — Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно дизайну исследования, до проведения КБА пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от формы ФП: группа I — пароксизмальная, $n=45$ (67,2%), средний возраст 67,0 лет, мужчин 16 (35,6%), группа II — персистирующая, $n=22$ (32,8%), средний возраст 65,0 лет, мужчин 15 (68,2%). В исследовании

Таблица 1. Медикаментозная терапия до операции КБА

Прием препаратов n (%)	Группа I (пароксизмальная ФП) n=45	Группа II (персистирующая ФП) n=22	p
ААТ I C класс (пропафенон, лаптаконитина гидробромид)	19 (42,2)	1 (4,8)	0,002*
Амиодарон	9 (20,0)	14 (63,6)	<0,001*
Соталол	9 (20,0)	7 (31,8)	0,363
Бета-адреноблокаторы	27 (60,0)	7 (31,8)	0,030*
Ингибиторы АПФ	22 (48,9)	10 (45,5)	0,792
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	19 (42,2)	6 (27,3)	0,289
АРНИ	1 (2,3)	3 (13,6)	0,100
иНГЛТ-2	12 (26,7)	9 (40,9)	0,271
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	18 (40,0)	10 (45,5)	0,793
Петлевой диуретик	1 (2,2)	0 (0,0)	1,000

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Table 1. Drug therapy before CBA

Drug therapy n (%)	Group I (Paroxysmal AF) n=45	Group II (Persistent AF) n=22	p
Class I C antiarrhythmic drugs (propafenone, lappaconitine hydrobromide)	19 (42,2)	1 (4,8)	0,002*
Amiodarone	9 (20,0)	14 (63,6)	<0,001*
Sotalol	9 (20,0)	7 (31,8)	0,363
Beta-adrenergic blockers	27 (60,0)	7 (31,8)	0,030*
ACE inhibitors	22 (48,9)	10 (45,5)	0,792
Angiotensin II receptor antagonists	19 (42,2)	6 (27,3)	0,289
ARNI	1 (2,3)	3 (13,6)	0,100
SGLT-2	12 (26,7)	9 (40,9)	0,271
Mineralocorticoid receptor antagonists	18 (40,0)	10 (45,5)	0,793
Loop diuretics	1 (2,2)	0 (0,0)	1,000

Abbreviations: AAD — antiarrhythmic therapy, ACE — angiotensin-converting enzyme, ARNI — angiotensin receptor and neprilysin inhibitors, SGLT-2 — sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

не было пациентов с длительно персистирующей ФП (более 1 года). Пациенты в группах отличались по полу: в группе I было 16 (35,6%) мужчин и 29 (64,4%) женщин, в группе II — 15 (68,2%) мужчин и 7 (31,8%) женщин ($p=0,012$). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,505$), индексу массы тела (ИМТ) — 29,89 и 30,84 кг/м² ($p=0,372$), коморбидным заболеваниям: гипертоническая болезнь (ГБ) — у 45 (100%) в группе I и у 21 (95,5%) в группе II ($p=0,328$), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 4 (8,9%) в группе I, 5 (22,7%) в группе II ($p=0,160$), сахарный диабет 2 типа — 3 (6,7% в группе I, 1 (4,5% в группе II ($p=1,000$), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — 1 (2,9%) в группе I, 1 (7,1%) в группе II ($p=0,503$), расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) — 67,00 [60,00 — 75,00] мл/мин/1.73 м² в группе I, 71,00 [61,75 — 79,75] мл/мин/1.73 м² — в группе II ($p=0,224$).

Все пациенты с гипертонической болезнью получали гипотензивную терапию с достижением целевых значений артериального давления. Медикаментозная

терапия ХСН была сопоставима в обеих группах. Пациенты с ХСНнФВ находились на четырехкомпонентной терапии в максимально переносимых дозировках не менее 3 месяцев до оперативного вмешательства, доза сакубитрил/валсартана составила 200 мг/сутки, спиронолактона 25 мг/сутки, бисопролола 5 мг/сутки, дапаглифлозина 10 мг/сутки. Были выявлены отличия в антиаритмической терапии: значимо чаще пациенты в группе I принимали препараты I С класса и бета-адреноблокаторы, а в группе II превалировало назначение амиодарона (таблица 1).

Большинство пациентов обеих групп имели II ФК ХСН по NYHA ($p=0,717$). Класс по шкале EHRA, отражающий степень выраженности симптомов ФП, был более высоким у пациентов группы I, при этом значимых отличий между группами получено не было ($p=0,441$) (таблица 2).

В обеих группах преобладали пациенты с сохраненной ФВ. В группе II у 5 (22,7%) пациентов отмечалась сниженная или умеренно сниженная ФВ ЛЖ,

Таблица 2. Данные пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП до операции КБА

Показатель	Группа I (Пароксизмальная ФП) n=45	Группа II (Персистирующая ФП) n=22	p
Мужчины, %	35,6	68,2	0,012*
Возраст, лет	67,00 [61,75; 72,00]	64,00 [61,00; 70,00]	0,505
ФК ХСН NYHA, n (%)			0,717
Класс I	19 (48,2)	8 (36,4)	
Класс II	24 (53,3)	12 (54,5)	
Класс III	2 (4,4)	2 (9,1)	
Фенотип ХСН, n (%)			0,070
ХСНнФВ	0 (0,0)	2 (9,1)	
ХСНунФВ	3 (6,7)	3 (13,6)	
ХСНсФВ	42 (93,3)	17 (77,3)	
MLHFQ, баллы	30,3 (±15,65)	23,52 (±13,81)	0,100
6МХТ, метры	411,00 [377,00; 482,50]	424,00 [390,00; 500,75]	0,962
NT-proBNP, нг/л	151,00 [65,50; 249,00]	513,00 [355,25; 948,00]	<0,001*
EHRA класс, n (%)			0,441
I	4 (8,9)	1 (4,5)	
IIa	14 (31,1)	11 (50,0)	
IIb	26 (57,8)	10 (45,5)	
III	1 (2,2)	0 (0,0)	
ФВ ЛЖ, %	60,00 [57,00; 62,00]	55,00 [50,50; 58,00]	<0,001*
ПЗР ЛП, мм	40,00 [37,00; 43,00]	42,50 [40,25; 45,00]	0,018*
ИОЛП, мл/м ²	35,00 [31,00; 43,00]	40,00 [37,5; 46,65]	0,023*
КДО, мл	87,00 [78,00; 109,00]	98,00 [89,25; 121,00]	0,008*
КДР, см	4,5 [4,30 — 4,90]	4,91 [4,60 — 5,10]	0,033*
ПЖ, мм	29,0 [26,0 — 31,0]	30,6 [29,0 — 31,0]	0,069
НПВ, мм	17,0 [14,0; 19,0]	18,0 [15,0; 22,0]	0,187
TAPSE, см	2,20 [2,00; 2,30]	2,00 [1,82; 2,20]	0,299
СДЛА, мм рт.ст.	30,00 [25,00 — 34,00]	31,00 [25,00 — 38,00]	0,581
E/e'	9,50 ± 2,36 (8,67 — 10,32)	9,64 ± 2,79 (8,29 — 10,98)	0,847

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Ме [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения значения исследуемого показателя. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ФК ХСН NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности по New York Heart Association, EHRA — шкала оценки симптомов фибрилляции предсердий European Heart Rhythm Association, ХСНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной ФВ, ХСНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной ФВ, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни, 6МХТ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ПЖ — правый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, E/e' — отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e'.

в группе I — 3 (6,7%) пациентов имели умеренно сниженную ФВ. При сопоставлении выявленных фенотипов ХСН по ФВ между группами не было установлено статистически значимых отличий ($p=0,070$). По качеству жизни и дистанции теста 6-минутной ходьбы, баллам по шкалам H2FPEF и HFA-PEFF группы значимо не различались. Уровень NT-proBNP был значимо ниже в группе I (151,00 нг/л, $p<0,001$). Среди показателей ЭхоКГ группа II отличалась значимо большими размерами камер сердца: передне-заднего размера левого предсердия, индекса объема левого предсердия, размера правого предсердия, левого желудочка. ФВ ЛЖ была значимо ниже в группе II (55,00%, $p<0,001$). Таким образом, у пациентов группы II отмечалось более тяжелое течение ХСН, что проявлялось значительным повышением уровня биомаркера миокардиального стресса (NT-proBNP) и выраженными структурно-гемодинамическими отклонениями по данным ЭхоКГ (таблица 2).

Между группами были выявлены отличия в антиаритмической терапии, которая была назначена после проведения операции: в II группе 16 (72,7%) пациентов

получали амиодарон и 6 (27,3%) соталол, а в I группе 17 (37,8%) принимали пропафенон, 9 (20,0%) амиодарон, 9 (20,0%) соталол, 6 (13,3%) метопролол, 4 (8,9%) лапаконитина гидробромид (таблица 3).

Пациенты повторно обследованы через 3 месяца после КБА. Внутригрупповой анализ исследуемых параметров в динамике до и после операции КБА показал следующие значимые изменения: в группе I снижение баллов по MLHFQ, что отражало улучшение качества жизни пациентов, а также увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы. Среди показателей ЭХОКГ отмечено лишь уменьшение диаметра нижней полой вены (НПВ) с 17,0 [14,0; 19,0] до 15,0 [13,0 — 17,5] мм ($p=0,047$). Не отмечено изменений ФВ ЛЖ — 60,0 [57,0; 62,0] и 59,0 [56,0–61,0] % ($p=0,831$), передне-заднего размера левого предсердия (ПЗР ЛП) — 40,00 [37,0; 43,0] и 39,0 [36,0–42,0] мм ($p=0,948$), индекса объема левого предсердия (ИОЛП) — 35,00 [31,00 — 43,00] и 34,50 [27,0 — 38,8] мл/м² ($p=0,274$), ПЖ 29,1 [26,0 — 31,0] и 29,0 [27,0 — 30,0] мм ($p=0,460$), СДЛА, 30,16 [25,0–34,0] и 30,0 [26,5–33,5] мм рт.ст. ($p=0,557$).

Table 2. Data of patients with paroxysmal and persistent AF before CBA

Indicator	Group I (Paroxysmal AF) n=45	Group II (Persistent AF) n=22	p
Men, %	35,6	68,2	0,012*
Age, years	67,00 [61,75; 72,00]	64,00 [61,00; 70,00]	0,505
NYHA FC CHF, n (%)			
Class I	19 (48,2)	8 (36,4)	0,717
Class II	24 (53,3)	12 (54,5)	
Class III	2 (4,4)	2 (9,1)	
Phenotype of CHF, n (%)			
CHFrEF	0 (0,0)	2 (9,1)	0,070
CHFmrEF	3 (6,7)	3 (13,6)	
CHFPeEF	42 (93,3)	17 (77,3)	
MLHFQ, points	30,3 (±15,65)	23,52 (±13,81)	0,100
6MWT,	411,00 [377,00; 482,50]	424,00 [390,00; 500,75]	0,962
NT-proBNP, ng/l	151,00 [65,50; 249,00]	513,00 [355,25; 948,00]	<0,001*
EHRA класс, n (%)			
I	4 (8,9)	1 (4,5)	0,441
IIa	14 (31,1)	11 (50,0)	
IIb	26 (57,8)	10 (45,5)	
III	1 (2,2)	0 (0,0)	
LV EF, %	60,00 [57,00; 62,00]	55,00 [50,50; 58,00]	<0,001*
LA AP diameter, mm	40,00 [37,00; 43,00]	42,50 [40,25; 45,00]	0,018*
LAVI, ml/m ²	35,00 [31,00; 43,00]	40,00 [37,5; 46,65]	0,023*
EDV, ml	87,00 [78,00; 109,00]	98,00 [89,25; 121,00]	0,008*
EDD, cm	4,5 [4,30 — 4,90]	4,91 [4,60 — 5,10]	0,033*
RV, mm	29,0 [26,0 — 31,0]	30,6 [29,0 — 31,0]	0,069
IVC, mm	17,0 [14,0; 19,0]	18,0 [15,0; 22,0]	0,187
TAPSE, cm	2,20 [2,00; 2,30]	2,00 [1,82; 2,20]	0,299
sPAP, mmHg	30,00 [25,00 — 34,00]	31,00 [25,00 — 38,00]	0,581
E/e'	9,50 ± 2,36 (8,67 — 10,32)	9,64 ± 2,79 (8,29 — 10,98)	0,847

Note: Data are presented as M ± SD or Me [Q1; Q3] depending on the type of distribution. * — $p<0,05$ was considered statistically significant.

Abbreviations: AF — atrial fibrillation, NYHA FC CHF — functional class of chronic heart failure according to the New York Heart Association, EHRA — European Heart Rhythm Association Atrial Fibrillation Symptom Rating Scale, CHFrEF — heart failure with reduced ejection fraction, CHFmrEF — heart failure with moderately reduced ejection fraction, CHFPeEF — heart failure with preserved ejection fraction, MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, 6MWT — Six-minute walk test, NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, LV EF — left ventricular ejection fraction, LA AP diameter — Left atrial anteroposterior diameter, LAVI — Left atrial volume index, EDV — End-diastolic volume, EDD — End-diastolic diameter, RV — Right ventricular diameter, IVC — Inferior vena cava diameter, TAPSE — Tricuspid annular plane systolic excursion, sPAP — Systolic pulmonary artery pressure, E/e' — the ratio of the transmitral E peak to the tissue myocardial Doppler e'.

Таблица 3. Антиаритмическая терапия пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП после операции КБА

Препарат	Группа I (пароксизмальная ФП) n=45	Группа II (персистирующая ФП) n=22	p
Амиодарон	9 (20,0%)	16 (72,7%)	p<0,001
Соталол	9(20,0%)	6 (27,3%)	p=0,542
Метопролол	6 (13,3%)	0	p=0,167
Пропафенон	17 (37,8%)	0	p<0,001
Лаппаконитина гидробромид	4 (8,9%)	0	p=0,249

Table 3. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent AF after CBA

Drug therapy	Group I (Paroxysmal AF) n=45	Group II (Persistent AF) n=22	p
Amiodarone	9 (20,0%)	16 (72,7%)	p<0,001
Sotalol	9(20,0%)	6 (27,3%)	p=0,542
Metoprolol	6 (13,3%)	0	p=0,167
Propafenone	17 (37,8%)	0	p<0,001
Lappaconitine hydrobromide	4 (8,9%)	0	p=0,249

Среди пациентов группы II выявлены статистически значимые изменения: увеличение пройденного расстояния во время теста 6-минутной ходьбы, значимое снижение уровня NT-proBNP (таблица 4). При оценке параметров ЭхоКГ верифицировано статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, отмечено значимое уменьшение линейных и объемных характеристик левого предсердия, правого желудочка, СДЛА, диаметра НПВ (рисунок 1).

В первые 90 дней во время слепого периода после КБА пароксизмы ФП отмечались у 6 (13,3%) пациентов в группе I и 1 (4,5%) в группе II (p=0,412). По результатам суточного мониторирования ЭКГ через три месяца пароксизмы ФП были зарегистрированы у 4 (8,9%) пациентов только в группе I, с учетом небольшого коли-

чества пациентов с рецидивом ФП статистически значимых отличий между группами не получено (p=0,294).

Таким образом, как в группе пациентов с пароксизмальной, так и в группе с персистирующей ФП через 3 месяца после катетерной криобаллонной абляции отмечено повышение толерантности к физической нагрузке. Качество жизни в динамике значимо улучшилось у пациентов с пароксизмальной ФП. У пациентов с персистирующей ФП отмечено значительное снижение уровня NT-proBNP и улучшение структурно-гемодинамических показателей ЭХОКГ: уменьшение линейных и объемных параметров левого предсердия, правого желудочка, систолического давления в легочной артерии, нижней полой вены, рост фракции выброса левого желудочка, что отражает улучшение течения ХСН.

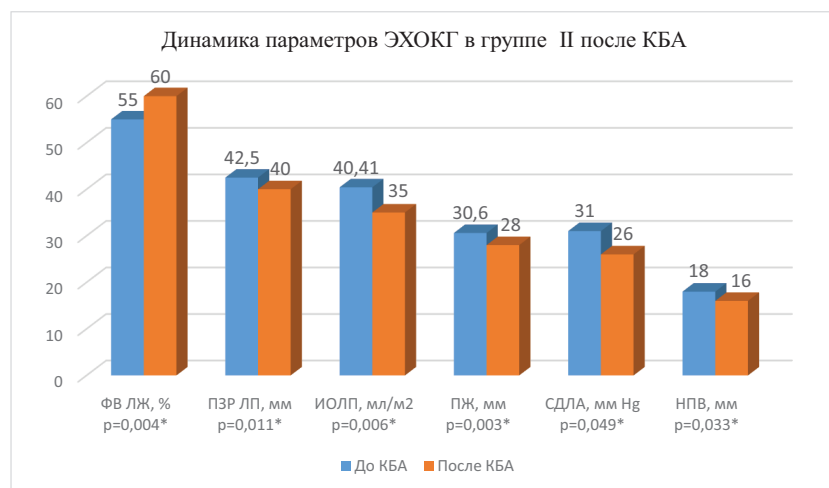


Рисунок 1. Динамика параметров эхокардиографии в группе II через 3 месяца после КБА

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ПЖ — правый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ТАРСЕ — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

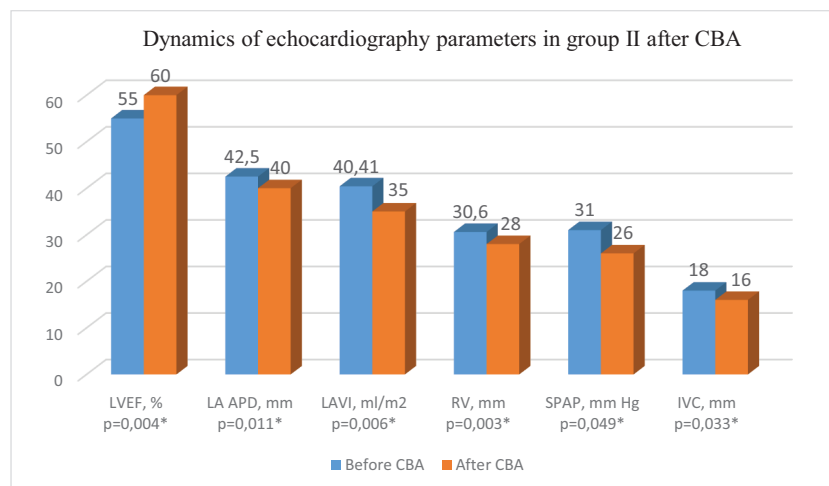


Figure 1. Dynamics of echocardiography parameters in group II 3 months after CBA

Abbreviations: LVEF — left ventricular ejection fraction, LA APD — left atrial anterior-posterior dimension, LAVI — left atrial volume index, RV — right ventricle, IVC — inferior vena cava, TAPSE — tricuspid annular systolic excursion, SPAP — pulmonary artery systolic pressure

Таблица 4. Данные пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП через 3 месяца после КБА

Показатель	Группа I			Группа II		
	До КБА	После КБА	p	До КБА	После КБА	p
MLHFQ, баллы	30,3 (±15,65)	19,50 [6,25–41,0]	0,032*	23,52 (±13,81)	15,00 [6,50–23,00]	0,168
6МХТ, метры	411,0 [377,0; 482,5]	455,0[420,0 – 515,0]	<0,001*	424,00 [390,00; 500,75]	470,00 [410,00 — 551,50]	<0,001*
NT-proBNP, нг/л	151[65,5;249]	91,50 [46,30 — 219,75]	0,216	513,00 [355,25; 948,00]	153,00 [73,50 — 171,00]	<0,001*
КДО, мл	87,0 [78,0; 109,00]	85,00 [75,5–97]	0,122	98,00 [89,25; 121,00]	105,00 [94,00 — 120,00]	0,258
КДР, см	4,64 (±0,41)	4,50 [4,3 — 4,9]	0,171	4,91 (±0,52)	4,80 [4,65 — 5,05]	0,529
TAPSE, см	2,20 [2,0; 2,30]	2,11 ± 0,25 (2,03–2,19)	0,344	2,00 [1,82; 2,20]	2,19 ± 0,36 (2,01 — 2,37)	0,409
E/e'	9,50 ± 2,36	8,80 ± 2,48	0,078	9,64 ± 2,79	8,96 ± 3,44	0,358

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения значения исследуемого показателя. * — различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Сокращения: MLHFQ — Миннесотский опросник качества жизни, 6МХТ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, E/e' — отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e'

Table 4. Data from patients with paroxysmal and persistent AF 3 months after CBA

Indicator	Group I			Group II		
	Before CBA	After CBA	p	Before CBA	After CBA	p
MLHFQ, points	30,3 (±15,65)	19,50 [6,25–41,0]	0,032*	23,52 (±13,81)	15,00 [6,50–23,00]	0,168
6MWT, meter	411,0 [377,0; 482,5]	455,0[420,0 – 515,0]	<0,001*	424,00 [390,00; 500,75]	470,00 [410,00 — 551,50]	<0,001*
NT-proBNP, ng/l	151[65,5;249]	91,50 [46,30 — 219,75]	0,216	513,00 [355,25; 948,00]	153,00 [73,50 — 171,00]	<0,001*
EDV, ml	87,0 [78,0; 109,00]	85,00 [75,5–97]	0,122	98,00 [89,25; 121,00]	105,00 [94,00 — 120,00]	0,258
EDD, cm	4,64 (±0,41)	4,50 [4,3 — 4,9]	0,171	4,91 (±0,52)	4,80 [4,65 — 5,05]	0,529
TAPSE, cm	2,20 [2,0; 2,30]	2,11 ± 0,25 (2,03–2,19)	0,344	2,00 [1,82; 2,20]	2,19 ± 0,36 (2,01 — 2,37)	0,409
E/e'	9,50 ± 2,36	8,80 ± 2,48	0,078	9,64 ± 2,79	8,96 ± 3,44	0,358

Note: Data are presented as M ± SD or Me [Q1; Q3] depending on the type of distribution. * — p < 0.05 was considered statistically significant.

Abbreviations: MLHFQ — Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, 6MWT -Six-minute walk test, NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, LV EF — left ventricular ejection fraction, LA AP diameter — Left atrial anteroposterior diameter, LAVI — Left atrial volume index, EDV — End-diastolic volume, EDD — End-diastolic diameter, TAPSE — Tricuspid annular plane systolic excursion, E/e' — the ratio of the transmitral E peak to the tissue myocardial Doppler e'

Среди нежелательных событий в раннем периоде после КБА был отмечен транзиторный парез диафрагмального нерва у 1 пациента из группы I (2,9%), развитие не фатального ОНМК через 36 дней после операции у 1 пациента из группы I (2,9%), с дальнейшей полной компенсацией неврологического дефицита. У 1 пациента из группы I (2,9%) отмечалась постпункционная гематома, не потребовавшая дополнительных вмешательств.

Обсуждение

Катетерная абляция (КА), как стратегия контроля ритма, существенно повышает выживаемость, снижает частоту повторных госпитализаций, способствует поддержанию синусового ритма, сохранению функции сердца и улучшает качество жизни пациентов с ФП и ХСН [11]. Оптимальная стратегия КА для пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ПФП) и сердечной недостаточностью (СН) остается неопределенной. В исследовании CRYO4PERSISTENT AF [12] с включением 101 пациента с персистирующей ФП без ХСН после криобаллонной абляции отмечено улучшение качества жизни: средний нормализованный показатель физического компонента здоровья SF-36 улучшился на 7,1 баллов (с 46,9 до 53,9 баллов; p < 0,0001), а показатель психического компонента улучшился на 3,3 балла (с 47,3 до 50,6 баллов; p=0,008). В нашем исследовании улучшение качества жизни продемонстрировали па-

циенты с пароксизмальной ФП, тогда как у пациентов с персистирующей ФП значимой динамика не выявлено.

Преимущества КА у пациентов с ФП и ХСН продемонстрированы S.A. Virk и соавторами [13]: в метаанализе 6 РКИ сравнили результаты КА и медикаментозной терапии ФП у 772 пациентов со средним показателем ФВ ЛЖ 30 ± 9% и преимущественно персистирующей ФП. КА, по сравнению с медикаментозным лечением, сопровождалась большим улучшением ФВ ЛЖ (среднее различие абсолютного прироста показателя между группами 5,67%; p < 0,001), превосходством в снижении смертности на 48% (p=0,001), увеличением расстояния теста 6-минутной ходьбы (MD 25,12 метров; 95% ДИ, 0,59–49,65; p=0,04), улучшении качества жизни с большим снижением балла MLHFQ (MD 9,03; 95% ДИ, 2,48–15,59; p=0,007). В нашем исследовании у пациентов с персистирующей ФП после КБА также отмечено улучшение ФВ ЛЖ, улучшение переносимости физических нагрузок, однако, не получено достоверного улучшения качества жизни.

В исследовании RAFT-AF [14] 411 пациентов с ХСН с сохраненной и сниженной ФВ, из которых более 90% пациентов имели персистирующую ФП, были распределены в группы контроля ритма на основе абляции (n=214) или контроля частоты (n=197). ФВ ЛЖ возросла в группе абляции на 10,1 ± 1,2% по сравнению с 3,8 ± 1,2%, p=0,017, расстояние, пройденное во время теста 6-минутной ходьбы увеличилось на 44,9 ± 9,1 м

по сравнению с $27,5 \pm 9,7$ м, $p=0,025$, а концентрация NT-proBNP снизилась на 77,1% по сравнению с 39,2%, $p < 0,0001$. Опросник MLHFQ продемонстрировал более выраженное улучшение качества жизни в группе контроля ритма, основанного на аблации ($p=0,0036$). Данные нашего исследования также демонстрируют положительную динамику ФВ ЛЖ, ремоделирования полостей сердца, уровня NT-proBNP, дистанции теста 6-минутной ходьбы у пациентов с персистирующей ФП после КБА.

Исследование A. Pott [15], которое включало 414 пациентов с ФП, перенесших первичную криобаллонную аблацию, среди них 137 (33%) имели персистирующую фибрилляцию предсердий, 113 (27,3%) — ХСНнФВ (среднее значение ФВ ЛЖ $38,4 \pm 10,8\%$) и 301 (72,7%) сохраненную фракцию выброса левого желудочка, продемонстрировало увеличение ФВ ЛЖ с $38,4 \pm 10,8\%$ до $52,5 \pm 17,2\%$ ($p < 0,001$), регрессирование симптомов, связанных с СН и снижение ФК ХСН по NYHA в первые 12 месяцев после КБА, а также уменьшение частоты госпитализаций. В нашем исследовании группа пациентов с персистирующей ФП, среди которых было больше пациентов с ФВ ЛЖ $< 50\%$, чем в группе с пароксизмальной ФП, также отмечено значимое увеличение фракции выброса и выявлено улучшение функционального статуса пациентов.

Заключение

Представленное исследование демонстрирует, что у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, которые исходно имели более выраженное патологическое ремоделирование миокарда и высокий уровень маркера миокардиального стресса, через 3 месяца после операции катетерной криобаллонной аблации отмечалась значительная положительная динамика показателей, характеризующих хроническую сердечную недостаточность: улучшение функционального статуса, повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение размеров левого предсердия, правого желудочка, СДЛА, увеличение фракции выброса левого желудочка, снижение уровня NT-proBNP. У пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий проведенная КБА способствовала повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни.

В рамках работы планируется продолжение наблюдения за пациентами, оценка исследуемых параметров через 12 месяцев после оперативного вмешательства, что позволит оценить долгосрочные изменения в течении сердечной недостаточности.

Ограничениями данного исследования являются небольшой объем выборки и короткий период наблюдения (3 месяца).

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Потешкина Н.Г.: формирование идеи и структуры статьи, редактирование, утверждение финального варианта рукописи

Шашкина Я.Р.: разработка концепции и дизайна статьи, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

Ковалевская Е.А.: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных

Горев М.В.: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных

Карасёв А.А.: разработка концепции и дизайна статьи, анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

Самсонова И.В.: разработка концепции и дизайна статьи, анализ и интерпретация данных

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

N.G. Poteschkina: conceptualization and article structure, manuscript editing, final approval of the version to be published

Ya.R. Shashkina: concept and article design, literature review, drafting and writing of the manuscript

E.A. Kovalevskaya: concept and article design, data analysis and interpretation

M.V. Gorev: concept and article design, data analysis and interpretation

A.A. Karasyov: concept and article design, literature review, drafting and writing of the manuscript

I.V. Samsonova: concept and article design, data analysis and interpretation


Список литературы/References:

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мареев Ю.В., и др. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021; 17(6): 816–824. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-05.
- Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Mareev Yu.V. et al. Patients with a Combination of Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure in Clinical Practice: Comorbidities, Drug Treatment and Outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021; 17(6): 816–824. doi: 10.20996/1819-6446-2021-12-05 [In Russian].
- Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С., и др. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2022; 27(7): 5018. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5018.
- Larina V.N., Skiba I.K., Skiba A.S., et al. Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 5018. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5018 [In Russian].
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1; 383(14): 1305–1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
- Morillo CA, Verma A, Connolly SJ et al. RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014 Feb 19; 311(7): 692–700. doi: 10.1001/jama.2014.467. Erratum in: *JAMA*. 2014 Jun 11; 311(22): 2337. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jul 27; 326(4): 360. doi: 10.1001/jama.2021.9741.
- Andrade JG, Wells GA, Deyell MW et al. EARLY-AF Investigators. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibril-

- lation. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28; 384(4): 305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2029980.
7. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
 8. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace.* 2024 Mar 30;26(4):euae043. doi: 10.1093/europace/euae043. Corrected and republished in: *Heart Rhythm.* 2024 Sep;21(9):e31-e149. doi: 10.1016/j.hrthm.2024.03.017.
 9. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. [In Russian].
 10. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594.
Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594 [In Russian].
 11. Chen S, Pürerfellner H, Meyer C et al. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J.* 2020 Aug 7;41(30):2863-2873. doi: 10.1093/eurheartj/ehz443.
 12. Boveda S, Metzner A, Nguyen DQ et al. Single-Procedure Outcomes and Quality-of-Life Improvement 12 Months Post-Cryoballoon Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: Results From the Multicenter CRYO4PERSISTENT AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Nov; 4(11): 1440-1447. doi: 10.1016/j.jacep.2018.07.007.
 13. Virk S.A., Bennett R.G., Chow C. et al. Catheter ablation versus medical therapy for atrial fibrillation in patients with heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Lung Circ.* 2019; 28(5): 707-718. PMID: 30509786. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.10.022
 14. Parkash R, Wells GA, Rouleau J et al. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circulation.* 2022 Jun 7; 145(23): 1693-1704. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057095.
 15. Pott A, Jäck S, Schweizer C et al. Atrial fibrillation ablation in heart failure patients: improved systolic function after cryoballoon pulmonary vein isolation. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct; 7(5): 2258-2267. doi: 10.1002/ehf2.12735.

Информация об авторах:

Потешкина Наталия Георгиевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), директор Университетской клиники общей терапии ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: nat-pa@yandex.ru; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9803-2139

Шашкина Явилика Романовна  — кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: yavilika-medik@mail.ru, ShashkinaYR@zdrav.mos.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2194-0785

Ковалевская Елена Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры общей терапии ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: tolyaaa@mail.ru; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0787-4347


Горев Максим Васильевич — врач — рентгенирург отделения рентгенирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: Drgorevmv@gmail.com. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1300-4986

Карасёв Антон Андреевич — к.м.н., ассистент кафедры общей терапии ИНОПР ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: akara95_2010@mail.ru; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3863-6755

Самсонова Инна Владимировна — к.м.н., заместитель директора по клинической работе главный врач ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», Москва, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1228-1765

Authors Information:

Natalia G. Poteshkina — MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Director of the University Clinic of General Therapy, "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: nat-pa@yandex.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-9803-2139

Yavilika R. Shashkina  — MD, Cardiologist, Department of Cardiology, "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: yavilika-medik@mail.ru, ShashkinaYR@zdrav.mos.ru, ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2194-0785

Elena A. Kovalevskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Therapy, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Head of the Cardiology Department, "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: tolyaaa@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0787-4347

Maxim V. Gorev — MD, Endovascular Diagnostics and Treatment specialist, Department of Endovascular Diagnostics and Treatment, "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: Drgorevmv@gmail.com. ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-4143-8899

Anton A. Karasyov — MD, PhD, Assistant of the Department of General Therapy, Faculty of Continuing Professional Education, Institute of Personalized Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Physician of Functional Diagnostics, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: akara95_2010@mail.ru ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-3863-6755

Inna V. Samsonova — MD, PhD, Deputy Director for Clinical Affairs, Head of the "Moscow Clinical Science and Research Center 52", Moscow, Russia. E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru; ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-1228-1765

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-38-48

УДК [616.36-004+616.36-008.64]-074/-076-085+616.36-004-036.88

EDN: QOZDCN



Б.М. Тараки¹, И.Г. Адамова¹, Л.Ю. Ильченко¹,
И.Г. Федоров^{1,2}, Г.Г. Тотолян¹, Н.В. Петренко², И.Г. Никитин¹

¹— Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинического медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

²— ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕТАЛЬНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

B.M. Taraki¹, I.G. Adamova¹, L.Yu. Ilchenko¹,
I.G. Fedorov^{1,2}, G.G. Totolyan¹, N.V. Petrenko², I.G. Nikitin¹

¹— Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov Medical Faculty N.I. Pirogov Russian national research medical university, Moscow, Russia

²— State Clinical hospital named after V.M. Buyanov, Moscow, Russia

Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Patients with Liver Cirrhosis

Резюме

Цель исследования: представить клинико-лабораторную характеристику и оценить частоту 28-дневной летальности у пациентов с циррозом печени (ЦП). **Материалы и методы:** в исследование включено 137 пациентов (средний возраст 51±11, 75 (54,7%) мужчин) с ЦП. Диагноз устанавливался на основе клинических и лабораторно-инструментальных данных. Согласно шкале органной дисфункции CLIF-C OF-score пациентов разделили на две группы: основная группа (n=72, средний возраст 52±11, 37 (51,4%) мужчин) — с наличием острой печеночной недостаточности на фоне хронической (ACLF) и группа сравнения (n=65, средний возраст 49±11, 38 (58,5%) мужчин) — с декомпенсированным циррозом печени (декЦП) без ACLF. Оценивались клинические показатели, маркеры воспаления, уровень аммиака, лактата, прогностические шкалы, 28-дневная летальность. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM SPSS 26. **Результаты:** Среди пациентов с ЦП 72 (52,6%) пациента имели декЦП, а 65 (47,4%) — ACLF, преобладала алкогольная этиология заболевания (52,8% и 63,1% соответственно). Пациенты с ACLF характеризовались значимо более тяжелой печеночной, почечной дисфункцией, системным воспалением и высокими баллами всех прогностических шкал (p < 0,001). 28-дневная летальность составила 9,7% в группе декЦП и 27,7% — в группе ACLF, достигая 71,4% при ACLF 3. Анализ выживаемости показал значительные различия между группами (Log-Rank p < 0,001). **Заключение:** установлена высокая распространенность ACLF среди госпитализированных пациентов с ЦП. Использование шкалы CLIF-C OFs позволяет эффективно стратифицировать пациентов по степени риска, что имеет важное значение для определения тактики ведения и своевременного направления в специализированные центры.

Ключевые слова: цирроз печени, острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ACLF), декомпенсация цирроза печени

Конфликт интересов

Соавтор статьи Никитин И.Г. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Никитин И.Г. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи.

Соавтор статьи Ильченко Л.Ю. является главным редактором журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Решение о публикации статьи было принято редакционной коллегией без участия главного редактора.

Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Протокол № 235 от 18.12.23 года). Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании.

Статья получена 15.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 17.12.2025 г.

Принята к публикации 16.01.2026 г.

Для цитирования: Тараки Б.М., Адамова И.Г., Ильченко Л.Ю. и др. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕТАЛЬНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 38-48. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-38-48. EDN: QOZDCN

Abstract

Background: To present clinical and laboratory characteristics and assess 28-day mortality in patients with liver cirrhosis (LC). **Materials and Methods:** The study included 137 patients (mean age 51±11; 75 (54,7 %) males) with LC. The diagnosis was established based on clinical, laboratory, and instrumental data. According to the CLIF-C OF organ dysfunction score, patients were divided into two groups: the main group (n=72, mean age 52±11; 37 (51,4 %) males) — with acute-on-chronic liver failure (ACLF), and the comparison group (n=65, mean age 49±11; 38 (58,5 %) males) — with decompensated liver cirrhosis (DC) without ACLF. Clinical parameters, inflammatory markers, ammonia and lactate levels, prognostic scores, and 28-day mortality were assessed. Statistical analysis was performed using IBM SPSS 26. **Results:** Among patients with LC, 72 (52,6 %) had DC and 65 (47,4 %) had ACLF. Alcohol-related etiology was predominant (52,8 % and 63,1 %, respectively). Patients with ACLF were characterized by significantly more severe hepatic and renal dysfunction, systemic inflammation, and higher scores on all prognostic scales ($p < 0,001$). The 28-day mortality rate was 9,7 % in the DC group and 27,7 % in the ACLF group, reaching 71,4 % for ACLF grade 3. Survival analysis showed significant differences between the groups (Log-Rank $p < 0,001$). **Conclusion:** A high prevalence of ACLF was established among hospitalized patients with LC. The use of the CLIF-C OFs scale allows for effective risk stratification of patients, which is important for determining management tactics and timely referral to specialized centers.

Key words: liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure (ACLF), decompensated liver cirrhosis

Conflict of interests

Co-author of the article Nikitin I.G. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. Nikitin I.G. did not participate in the decision to publish this article.

Co-author of the article Ilchenko L.Yu. is the editor-in-chief of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article has passed the peer-review procedure adopted by the journal. The decision to publish the article was made by the editorial board without the participation of the editor-in-chief. The authors did not declare any other conflicts of interest

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of N.I. Pirogov Russian national research medical university (Approval No. 235, December 18, 2023). Informed consent was obtained from all patients who participated in the study.

Article received on 15.09.2025

Reviewer approved 17.12.2025

Accepted for publication on 16.01.2026

For citation: Taraki B.M., Adamova I.G., Ilchenko L.Yu. et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 38-48. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-38-48. EDN: QOZDCN

АБП — алкогольная болезнь печени, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода, ГТТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ДекЦП — декомпенсация цирроза печени, ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ИМП — инфекция мочевыводящих путей, МНО — международное нормализованное отношение, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ОПН — острая печеночная недостаточность, ПЭ — печеночная энцефалопатия, РОПИП — Российское общество по изучению печени, СРБ — С-реактивный белок, СБП — спонтанный бактериальный перитонит, Ср. АД — среднее артериальное давление, ХЗП — хронические заболевания печени, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза

Введение

Цирроз печени (ЦП) является распространенным заболеванием, представляющим конечную стадию хронического поражения печени, ассоциированного с высокой летальностью.

Смертность, ассоциированная с ЦП, составляет 2,4 % от общемировой и является причиной приблизительно двух миллионов летальных исходов ежегодно, занимая одиннадцатую ведущую причину смерти в мире [1, 2].

В течении ЦП выделяют несколько стадий: 0-2 стадии компенсации ЦП, при которой наблюдается постепенное увеличение портального давления в отсутствие или наличии минимальных клинических проявлений; 3 стадия ЦП, проявляющаяся первым эпизодом кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП); 4 стадия ЦП, характеризующаяся появлением и нарастанием асцита, эпизодом печеночной энцефалопатии (ПЭ); 5 стадия повторной декомпенсации ЦП (декЦП) [3, 4].

Данные состояния существенно увеличивают частоту госпитализаций пациентов и внутрибольничную летальность с диапазоном 10–50 % [5].

Однако, важной проблемой в клинической практике по-прежнему является определение тактики ведения пациентов с «терминальной стадией» цирроза из-за тяжелых осложнений (рецидивирующего/рефрактерного асцита, инфекции, почечной или другой внепеченочной органной дисфункции) и возможного развития острой печеночной недостаточности (ОПН) на фоне хронической или Acute-on-chronic liver failure (ACLF) [6].

При ACLF наблюдается печеночная и внепеченочная органная дисфункция с развитием системного воспаления и чрезвычайно высокой 28-дневной летальностью [7]. В представленном метаанализе глобальная распространенность ACLF среди пациентов, госпитализированных с ЦП, составляет 35 % [8].

Несмотря на общепризнанные критерии диагностики ACLF, данные о распространенности и особенностях

течения этого синдрома в российской популяции остаются ограниченными.

Цель исследования: представить клинико-лабораторную характеристику и определить частоту 28-дневной летальности у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет) (Протокол № 235 от 18.12.23 г.) и проведено на клинической базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» (ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова) кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова института клинической медицины в период с октября 2023 г по апрель 2025 г.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени (РОПИП), диагноз ЦП устанавливался на основании клинических и лабораторно-инструментальных признаков внутрипеченочной портальной гипертензии с признаками печеночной недостаточности и без них [9].

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18-75 лет с ЦП, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов анонимно.

Критерии невключения: тяжелые декомпенсированные соматические внепеченочные заболевания; психические заболевания; наличие онкологического заболевания, выявленного у пациента до или во время госпитализации; не подписавшие информированное согласие.

Настоящее исследование представляет собой проспективное когортное исследование, включившее 137 пациентов (76 мужчин и 61 женщина, средний возраст 50 [42–58] лет), среди которых преобладали лица с алкогольным циррозом печени (79; 57,7%). Обследование пациентов проводилось в первые три дня госпитализации. Тяжесть состояния определялась с помощью шкал Child-Turcotte-Pugh (CTP) [10], Model for End-Stage Liver Disease (MELD) [11], Model for End-Stage Liver Disease-Sodium (MELD-Na) [12], Maddrey discriminant function (MDF) [13], Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [14].

Органную дисфункцию оценивали согласно шкале CLIF Consortium Organ Failure score (CLIF-C OF-score) [15], которая позволила разделить пациентов на две группы: ACLF (**основная группа**) и декЦП (**группа сравнения**) (табл. 1).

Таблица 1. Шкала CLIF-C OFs у пациентов с ЦП

Орган или система	Количество баллов		
	1	2	3
Печень, билирубин, мкмоль/л	<103	103 до 205	≥205,2
Почки, креатинин, мкмоль/л	<177	177 до 309	≥309 или ЗПТ
Головной мозг — ПЭ по шкале West-Haven, степень	0	1-2	3-4
Коагуляция, МНО	<2	2,0 до 2,5	≥2,5
Гемодинамика, ср. АД, мм рт. ст.	≥70	<70	Необходимость применения вазопрессоров
Легкие, индекс оксигенации PaO ₂ /FiO ₂	>300	≤300, но >200	≤200
индекс оксигенации SpO ₂ /FiO ₂	>357	≤357, но >214 >214 and ≤357	≤214

Примечания: ЗПТ — заместительная почечная терапия; ПЭ — печеночная энцефалопатия; МНО — международное нормализованное отношение; ср. АД — среднее артериальное давление; PaO₂ — напряжение кислорода в артериальной крови; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; SpO₂ — сатурация.

Table 1. The CLIF-C OFs for patients with cirrhosis of the liver

Organ/system	Subscore		
	1	2	3
Liver, bilirubin, μmol/L	<103	103 до 205	≥205,2
Kidneys, creatinine, μmol/L	<177	177 до 309	≥309 or RRT
Brain — West-Haven grade for HE	0	1-2	3-4
Coagulation, INR	<2	2,0 до 2,5	≥2,5
Circulatory, MAP	≥70	<70	Use of vasopressors
Respiratory PaO ₂ /FiO ₂	>300	≤300, но >200	≤200
SpO ₂ /FiO ₂	>357	≤357, но >214 >214 and ≤357	≤214

Note. RRT- renal replacement therapy; HE — hepatic encephalopathy; INR — International Normalized Ratio; MAP — Mean Arterial Pressure; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; FiO₂ — fraction of inspired oxygen; SpO₂ — pulse oximetric saturation

Группа ACLF согласно тяжести органной дисфункции поделена на подгруппы: ACLF 1, ACLF 2, ACLF 3. Такой дизайн позволил оценить различия в летальности и характеристиках между пациентами с разной степенью тяжести печеночной недостаточности.

В качестве маркеров воспалительного ответа оценивали С-реактивный белок (СРБ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ — отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов) [16].

Выраженность ПЭ оценивали по клиническим проявлениям с помощью шкалы West-Haven и содержанию аммиака капиллярной крови (метод микродиффузии; PocketChem BA PA-4140, Япония) [17].

28-дневная летальность выбрана в качестве первичной конечной точки в соответствии с международными стандартами оценки прогноза у пациентов с ACLF, установленными в исследовании CANONIC [7]. Данный период является критическим для определения краткосрочного прогноза и принятия решений о необходимости трансплантации печени. 28-дневная летальность определялась от момента госпитализации пациента в стационар. Исход оценивался на 28-й день наблюдения. Информация о витальном статусе пациентов после выписки уточнялась через Единую медицинскую информационно-аналитическую систему (ЕМИАС).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM SPSS 26. Проверка распределения на нормальность оценивалась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики представлены с помощью медианы и 25-го и 75-го перцентилей для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений количественных данных в несвязанных выборках применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц и многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ выживаемости производился с использованием метода Каплана-Мейера. Сравнение распределений выживаемости производилось

с использованием лог-рангового критерия. Для графического представления данных построены диаграммы дожития.

Уровень значимости (p) в целом не превышал 0,050 во всех вышеописанных сравнениях.

Результаты

На основании шкалы CLIF-C OFs у 72 (52,6%) среди 137 пациентов установили декЦП, а у 65 (47,4%) — ОПН на фоне хронической (ACLF). Группы были сопоставимы по полу (p=0,856) и возрасту (p=0,128). Среди пациентов с ACLF преобладали пациенты с ACLF 1 (n=41; 63,1%) и реже — с ACLF 2 (n=17; 26,2%) и с ACLF 3 (n=7; 10,7%).

Наиболее частыми провоцирующими факторами ухудшения состояния при декЦП (n=72) были инфекции (n=20; 27,8%), злоупотребление алкоголем (n=17; 23,6%) и желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) (n=9; 12,5%). Сочетанное действие нескольких факторов отмечено в 16 случаях (22,2%); у 8 пациентов (11,1%) причина не установлена.

Основными триггерами развития ACLF (n=65) явились злоупотребление алкоголем (n=27; 41,5%) и сочетание нескольких факторов (n=28; 43,1%); ЖКК (n=4; 6,2%) и инфекции (n=3; 4,6%) встречались реже. У 2 пациентов (3,1%) причина развития ACLF не определена. Также анализируемые группы не отличались по выраженности отечно-асцитического синдрома, как причины госпитализации (p=0,238).

Частота повторных госпитализаций была выше среди пациентов с ACLF (46; 74,2%) vs декЦП (42; 65,6%), однако статистического различия между ними получено не было.

Ведущей этиологической причиной ЦП в обеих группах была алкогольная болезнь печени (АБП): 38 (52,8%) — при декЦП и 41 (63,1%) — при ACLF (табл. 2). Значительную долю составили пациенты со смешанной этиологией хронических заболеваний печени (ХЗП): АБП+вирусная инфекция — 14 (19,4%) декЦП и 8 (12,3%) ACLF) и АБП+неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — 14 (19,4%) декЦП, 15 (23,1%) ACLF). Комбинация «вирусная инфекция+НАСГ» встречалась только в группе декЦП (n=3 (8,3%)).

В таблицах 3 и 4 представлены подробная клинико-морфологическая и лабораторная характеристика пациентов.

Таблица 2. Этиология цирроза печени среди пациентов с декЦП и ACLF

Table 2. Etiology of liver cirrhosis among patients with decompensated cirrhosis (DC) and ACLF

Этиология цирроза/ Etiology of Cirrhosis	ДекЦП/DC (n=72), n (%)	ACLF (n=65), n (%)	p-value
АБП/ ALD	38 (52,8)	41 (63,1)	0,234
АБП + вирусная инфекция/ ALD + viral infection	14 (19,4)	8 (12,3)	0,267
АБП + НАСГ/ ALD + NASH	14 (19,4)	15 (23,1)	0,609
Вирусная инфекция + НАСГ/ Viral infection + NASH	6 (8,3)	0 (0)	0,014

Примечания: Данные представлены как n (%). Сравнение групп проведено с использованием точного критерия Фишера из-за ожидаемых частот <5. АБП — алкогольная болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ДекЦП — декомпенсированный цирроз печени; ACLF — острая печеночная недостаточность на фоне хронической. **Note:** Data are presented as n (%). Group comparison was performed using Fisher's exact test due to expected frequencies <5. ALD — alcoholic liver disease; NASH — non-alcoholic steatohepatitis DC — decompensated cirrhosis; ACLF — acute-on-chronic liver failure.

Таблица 3. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов с декЦП и ACLF
Table 3. Comparative clinical and laboratory characteristics of patients with decompensated cirrhosis (DC) and acute-on-chronic liver failure (ACLF)

Показатель, референсные значения Indicator / Reference range	Общая когорта/ Overall cohort n=137	ДекЦП DC n=72	ACLF n=65	P value
Пол/Gender, n (%)				
мужчины / males	62 (45,3)	38 (52,8)	38 (58,5)	0,856
женщины / females	75 (54,7)	34 (47,2)	27 (41,5)	
Возраст, лет/ age	50 (42-58)	51,5 (44,3-59,0)	48,0 (51,0-58,0)	0,128
Повторные госпитализации/Readmissions, n (%)	88 (69,8%)	42 (65,6%)	46 (74,2%)	0,295
Асцит при поступлении/Ascites on admission, n (%)	101 (79,5%)	48 (84,2%)	53 (75,7%)	0,238
Гемоглобин/Hemoglobin, 130–170 г/л	109 (90-126)	116 (94-134)	103 (87-118)	0,010
Тромбоциты/Platelets, 150–340×10 ⁹ /л	122 (88-161)	123 (88-164)	121 (76-161)	0,674
Лейкоциты/Leukocytes, 4–10×10 ⁹ /л	9,0 (6,4-12,3)	7,9 (5,6-11,2)	9,8 (7,5-13,2)	0,009
СРБ/CRP, 0,1–7 мг/л	29 (14-51)	25 (9,6-48,3)	34 (16-52,8)	0,05
НЛИ/NLR 1–2	3,6 (2,3-6,4)	2,9 (2,1-5,5)	4,4 (2,5-7,5)	0,004
Общий белок/ Total protein, 65–85 г/л	67 (59-71)	68 (63-71)	64 (57-72)	0,05
Альбумин/Albumin, 35–55 г/л	28 (24-32)	28 (26-33)	27 (23-32)	0,05
Общий билирубин/ Total bilirubin, 1,7–20,5 мкмоль/л	108 (36-268)	49 (27-100)	272 (165-467)	<0,001
Конъюгированный билирубин/ Direct bilirubin, 0,9–5 мкмоль/л	53 (17-142)	27 (16,5-52,5)	143 (79-210)	<0,001
АЛТ/ALT, 0–32 МЕ/л	42 (20-73)	35 (19-63)	48 (27,3-77,5)	0,048
АСТ/ AST, 5–34 МЕ/л	111 (62-184)	88 (45-173)	140 (82,5-189)	0,008
ГГТП/GGT, 0–73 МЕ/л	182 (77-679)	153 (45-643)	249 (96-715)	0,064
ЩФ/ ALP, 64–306 МЕ/л	335 (227-501)	295 (201-478)	359 (277-578)	0,036
Креатинин/ Creatinine, 71–115 мкмоль/л	89 (72-124)	87 (72-108)	103 (71-177)	0,016
Лактат/ Lactate, 0,5 до 2,2	2,7 (1,8-4,4)	1,6 (1,5-2,3)	3,4 (2,5-5,4)	0,001
МНО/ INR, 0,85–1,2	1,6 (1,3-2,1)	1,47 (1,29-1,77)	1,86 (1,41-2,46)	<0,001
Аммиак/ Ammonia, 8–60 мкмоль/л	149 (109-205)	146 (113-219)	149 (101-196)	0,048

Примечания: Данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль) для количественных и n (%) для категориальных переменных. Сравнение количественных переменных проведено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для переменных «Повторные госпитализации» и «Асцит» данные доступны для 126 и 127 пациентов соответственно. СРБ — С-реактивный белок; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; МНО — международное нормализованное отношение.
Note: Data are presented as median (25th; 75th percentile) for continuous and n (%) for categorical variables. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. Data for 'Previous hospitalizations' and 'Ascites at admission' were available for 126 and 127 patients, respectively. CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transferase; ALP — alkaline phosphatase; INR — international normalized ratio.

Степень выраженности анемии коррелировала с увеличением тяжести органной дисфункции при ACLF (p=0,05): наиболее низкие значения гемоглобина отмечены при ACLF 3.

Пациенты с ACLF имели также значимо повышенные уровни лейкоцитов (9,8 [7,5-13,2]; 7,9 [5,6-11,2] 10⁹/л, p=0,009), СРБ (34 [16-52,8]; 25 [9,6-48,3] мг/л, p=0,05) и НЛИ (4,4 [2,5-7,5]; 2,9 [2,1-5,5], p=0,004) по сравнению с группой декЦП. Уровень НЛИ демонстрировал тенденцию к увеличению с тяжестью ACLF (ACLF 1: 3,8 [2,3-6,7]; AСLF 2: 4,9 [2,2-7,0]; AСLF 3: 4,9 [1,0-7,7]; p=0,023),

ACLF характеризовалась значимо более высокими показателями общего билирубина (p <0,001), АСТ (p=0,008) и ЩФ (p=0,036) по сравнению с пациентами при декЦП. Соотношение АСТ/АЛТ было выше при ACLF. Содержание билирубина резко возрастало с прогрессированием ACLF (p <0,001).

Белково-синтетическая функция печени, а именно уровень общего белка (p=0,05) и альбумина (p=0,05), были ниже в группе с ACLF. Наиболее низкие значения

зафиксированы при ACLF 3 (общий белок — 56 г/л, альбумин — 24 г/л, p=0,015).

Уровень аммиака капиллярной крови, отражающий детоксикационную функцию печени, был значимо выше у пациентов с ACLF по сравнению с группой декЦП (p=0,048) и возрастал в зависимости от выраженности органной недостаточности (ACLF 1: 148 [101–195]; AСLF 2: 125 [87–186]; AСLF 3: 196 [172–199] мкмоль/л; p=0,017).

При оценки почечной функции зафиксированы более высокие значения креатинина при ACLF по сравнению с декЦП (p=0,016), достигающие максимума при ACLF 3 (p=0,003). Лактат также был значимо выше в группе ACLF (p=0,001), с пиковыми значениями при ACLF 3.

МНО было значимо выше в группе ACLF (p <0,001) и увеличивалось с тяжестью ACLF (p <0,001).

Все исследованные прогностические шкалы (MELD-Na, MDF, SOFA, CLIF-C OFs, Чайлд-Пью), представленные в таблице 5, значимо различались при ACLF в сравнении с пациентами при декЦП (p <0,001 для всех),

Таблица 4. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика с различной стадией ACLF
Table 4. Comparative clinical and laboratory characteristics by different stages of ACLF

Показатель норма	ACLF 1 (n=41)	ACLF 2 (n=17)	ACLF 3 (n=7)	P value
Пол/ Gender, n (%)				
Мужчины/ males	27 (65,9 %)	8 (47,1 %)	3 (42,9 %)	
Женщины/ females	14 (34,1 %)	9 (52,9 %)	4 (57,1 %)	
Возраст/age, лет	48 (41-58 %)	47 (41-57 %)	50 (34-57 %)	0,498
Асцит при поступлении/Ascites on admission, n (%)	27 (75,0 %)	17 (100,0 %)	4 (100,0 %)	0,090
Повторные госпитализации/Readmissions, n (%)	30 (76,9)	13 (81,3)	3 (42,9)	0,181
Гемоглобин/Hemoglobin, 130–170 г/л	110 (93-123)	93 (83-103)	90 (64-106)	0,005
Тромбоциты/Platelets, 150–340×10 ⁹ /л	112 (66-160)	126 (100-162)	132 (70-146)	0,801
Лейкоциты/Leukocytes, 4–10×10 ⁹ /л	8,7 (6,8-11,1)	12,1 (9,7-14,8)	12,4 (9,6-25,0)	0,001
СРБ/CRP, 0,1–7 мг/л	29,7 (16-51)	38,4 (12-48,4)	48 (31-84)	0,106
НЛИ/NLR 1–2	4,2 (2,6-6,5)	5,0 (2,8-6,4)	4,9 (2,0-8,6)	0,023
Общий белок/ Total protein, 65–85 г/л	67 (59-73)	64 (57-70)	56 (48-62)	0,015
Альбумин/Albumin, 35–55 г/л	28 (24-34)	27 (23-31)	24 (20-26)	0,015
Общий билирубин/ Total bilirubin, 1,7–20,5 мкмоль/л	260 (117-431)	316 (216-444)	635 (209-640)	<0,001
Конъюгированный билирубин/ Direct bilirubin, 0,9–5 мкмоль/л	101 (40-198)	138 (111-206)	199 (145-208)	<0,001
АЛТ/ALT, 0–32 МЕ/л	60 (28-74)	43 (18-80)	62 (43-77)	0,151
АСТ/ AST, 5–34 МЕ/л	147 (71-187)	141 (108-183)	130 (96-195)	0,052
ГГТП/GGT, 0–73 МЕ/л	330 (121-735)	194 (88-517)	156 (74-248)	0,222
ЩФ/ ALP, 64–306 МЕ/л	359 (283-580)	381 (340-562)	278 (129-504)	0,044
Креатинин/ Creatinine, 71–115 мкмоль/л	89 (69-177)	89 (78-160)	177 (125-349)	0,003
Лактат/ Lactate, 0,5–2,2	3,0 (2,5-4,4)	3,6 (1,8-7,1)	4,9 (2,6-8,2)	0,008
МНО/ INR, 0,85–1,2	1,57 (1,32-2,08)	2,30 (1,86-2,83)	2,57 (2,09-3,71)	<0,001
Аммиак/ Ammonia, 8–60 мкмоль/л	125 (87-186)	148 (101-195)	196 (172-199)	0,017

Примечания: Данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль) для количественных и n (%) для категориальных переменных. Общее сравнение количественных переменных между тремя группами проведено с помощью критерия Краскела-Уоллиса. СРБ — С-реактивный белок; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; МНО — международное нормализованное отношение.

Note: Data are presented as median (25th; 75th percentile) for continuous and n (%) for categorical variables. Overall comparison of continuous variables across the three groups was performed using the Kruskal-Wallis test. CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transferase; ALP — alkaline phosphatase; INR — international normalized ratio.

Таблица 5. Сравнение прогностических шкал и исходов
Table 5. Comparison of prognostic scales and outcomes

Шкала/Scale	ДекЦП/DC (n=72)	ACLF (1,2,3) (n=65)	p-value ¹	ACLF1 (n=41)	ACLF2 (n=17)	ACLF3 (n=7)	p-value ²
MELD-Na	18 (13-23)	28 (24-33)	<0,001	26 (22-29)	30 (26-35)	37 (31-42)	<0,001
MDF	33 (31-45)	58 (40-100)	0,002	43 (35-78)	67 (51-102)	103 (92-134)	0,001
SOFA	4 (2-5)	6 (5-7)	<0,001	5 (4-6)	6 (5-7)	10 (7-12)	<0,001
CLIF-C OFs	7 (7-8)	9 (8-11)	<0,001	9 (9-9)	11 (10-11)	13 (12-14)	<0,001
Класс Чайлд-Пью/ Child-Pugh class, n (%)							0,012
– A	2 (2,8 %)	0	<0,001	0	0	0	NA
– B	26 (36,1 %)	7 (11,1 %)		7 (17,9 %)	0	0	1-3 =0,023
– C	44 (61,1 %)	56 (88,9 %)		32 (82,1 %)	17 (100 %)	7 (100 %)	1-3 =0,046
28-дневная летальность/ 28-day mortality, %	7 (9,7 %)	18 (27,7 %)	0,007	10 (24,4 %)	3 (17,6 %)	5 (71,4 %)	0,05

Примечания: Данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль) для шкал и n (%) для класса Чайлд-Пью. p-value¹ отражает сравнение между группами ДекЦП и ACLF (1-3). p-value² отражает общее сравнение между группами ACLF 1, 2, 3 (критерий Краскела-Уоллиса для шкал и хи-квадрат для класса Чайлд-Пью). MELD-Na — MELD-Sodium; MDF — индекс Маддрей; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score.

Note: Data are presented as median (25th; 75th percentile) for scores and n (%) for Child-Pugh class. p-value¹ denotes comparison between DC and ACLF (1-3) groups. p-value² denotes overall comparison across ACLF 1, 2, and 3 groups (Kruskal-Wallis test for scores and Chi-square for Child-Pugh class). MELD-Na — MELD-Sodium; MDF — Maddrey discriminant function; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score.

а также при разных стадиях ACLF (ACLF 3 > ACLF 2 > ACLF 1; $p < 0,001$).

С целью проведения анализа выживаемости были построены кривые Каплана-Мейера. Установлены статистически значимые различия в 28-дневной выживаемости между группами пациентов с декЦП, ACLF 1, ACLF 2 и ACLF 3 (Log-Rank $p < 0,001$). Характер изменения кривых продемонстрировал их выраженное расхождение, наиболее отчетливое в группе ACLF 3 (Рис. 1).

Средняя максимальная продолжительность жизни при декЦП составила $26,7 \pm 0,5$ дня; 95% ДИ 25,6-27,7; минимальная — при ACLF 3 — $13 \pm 3,4$ дней; 95% ДИ 5,6-20,4.

Показатель 28-дневной летальности у пациентов с декЦП не превышал 9,7% (7/72), тогда как у пациентов с ACLF достигал 27,7% (18/65); (ACLF 1: 24,4% (10/41), ACLF 2: 17,6% (3/17), ACLF 3: 71,4% (5/7).

Для выявления факторов, непосредственно ассоциированных с 28-дневной летальностью, проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и данных прогностических шкал между группами выживших ($n=112$) и умерших ($n=25$) пациентов (табл. 6).

Доля пациентов с ACLF в группе умерших была значимо выше (18 (72,0%) vs 47 (42,0%) у выживших; $p=0,007$). И, напротив, среди выживших преобладали пациенты с декомпенсацией без ACLF (65 (58,0%) vs 7 (28,0%) среди умерших; $p=0,007$).

Возраст и пол пациентов с ЦП не различались в группах умерших и выживших ($p > 0,05$). При оценке параметров оксигенации и гемодинамики среди умерших пациентов зафиксирован сниженный индекс SpO_2/FiO_2 ($457,00 [452,00; 466,00]$ vs $461,00 [461,00; 466,00]$; $p=0,001$) и более низкое среднее артериальное давление ($81,00 [71,50; 91,50]$ мм рт. ст. vs $87,00 [80,00; 93,00]$ мм рт. ст. у выживших; $p < 0,001$).

Зарегистрированы изменения лабораторных показателей: лейкоциты ($9,70$ vs $8,62 \times 10^9/л$; $p=0,025$), НЛИ ($5,73$ vs $3,26$; $p=0,034$), СРБ ($48,00$ vs $25,50$ мг/л; $p < 0,001$), гипербилирубинемия ($252,0$ vs $97,0$ мкмоль/л; $p < 0,001$), АСТ ($143,0$ vs $108,0$ Ед/л; $p=0,046$), АЛТ ($47,0$ vs $39,0$ Ед/л; $p=0,018$), гиперлактатемия ($3,40$ vs $2,50$ ммоль/л; $p=0,040$) среди умерших и выживших пациентов с ЦП соответственно.

Следует также подчеркнуть большую частоту развития различных инфекционных осложнений в группе умерших пациентов. Так, инфекции мочевыводящих путей (ИМП) были выявлены у 16 (69,6%) умерших по сравнению с 35 (32,1%) выживших пациентов с ЦП ($p=0,001$). Однако частота развития пневмонии и спонтанного бактериального перитонита (СБП) в анализируемых группах не различались ($p > 0,05$).

Кроме того, при расчете прогностических шкал также получены значимые отличия в группе умерших в сравнении с выжившими пациентами: MELD ($26,0$ vs $20,0$; $p=0,001$), MELD-Na ($26,0$ vs $22,0$; $p=0,001$), Чайлд-Пью (балл: $12,0$ vs $11,0$; $p=0,001$; класс С: $92,0\%$ vs $70,0\%$; $p=0,023$), SOFA ($5,0$ vs $4,0$; $p=0,025$), CLIF-SOFA ($9,0$ vs $8,0$; $p=0,002$), CLIF-C OFs ($9,0$ vs $8,0$; $p=0,001$).

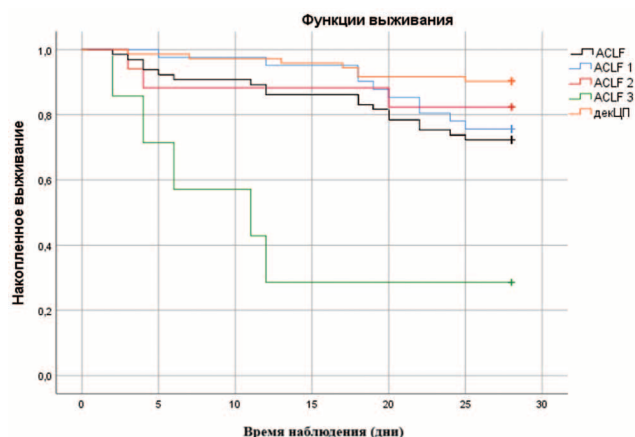


Рисунок 1. 28-дневная выживаемость пациентов с ACLF и декЦП

Примечание. ACLF — острая печеночная недостаточность на фоне хронической; ДекЦП — декомпенсированный цирроз печени без ACLF.

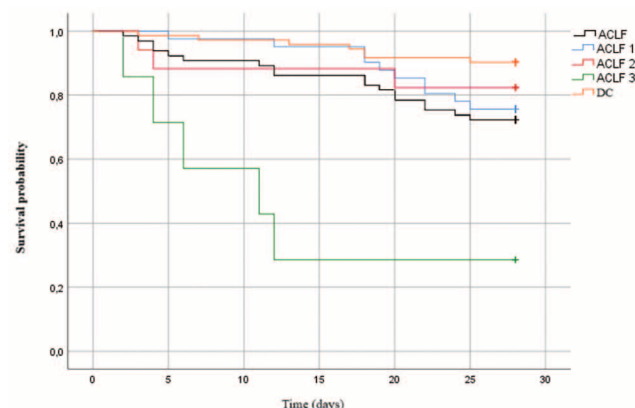


Figure 1. 28-day survival of patients with ACLF and DC

Abbreviations: ACLF — acute-on-chronic liver failure; DC — decompensated cirrhosis without ACLF.

Обсуждение результатов

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с декЦП и ACLF. Группы пациентов с декЦП и ACLF были однородны и не имели различий по полу и возрасту.

Среди пациентов, госпитализированных в стационар с явлениями декомпенсации ЦП, установлена высокая частота наличия ACLF, достигающая 47%, что превышало данные, полученные в европейской популяции (22,6%) [7].

Декомпенсация ЦП, как причина госпитализации в стационар, обусловлена различными факторами (поздней госпитализацией, несвоевременным обращением, злоупотреблением алкоголем).

Профиль триггеров развития декЦП и ACLF существенно различался. Если для декЦП характерны изолированные причины (инфекция, алкоголь, ЖКК), то для ACLF ведущую роль играли сочетание этих факторов.

В обеих группах причинами ЦП у большинства пациентов служила АБП, что указывает на актуальность алкоголизации в качестве ведущего фактора развития ХЗП.

Таблица 6. Клинико-лабораторная характеристика умерших и выживших пациентов с ЦП
 Table 6. Clinical and laboratory characteristics of deceased and surviving patients with liver cirrhosis

Параметр/ Parameter	Умершие/ Deceased (n=25)	Выжившие/ Survivors (n=112)	p-value
Возраст/age, лет	50,0 [46,0; 58,0]	50,0 [42,0; 58,0]	0,085
Пол, мужской/gender, male (n%)	14 (56,0%)	61 (54,5%)	0,889
Клинические показатели/ Clinical indicators			
ACLF (n%)	18 (72,0%)	47 (42,0%)	0,007
ДекЦП/DC, (n%)	7 (28,0%)	65 (58,0%)	0,007
Повторные госпитализации/ Readmissions	12 (54,5%)	76 (73,1%)	0,085
Асцит/ Ascites	15 (78,9%)	86 (79,6%)	0,946
Среднее АД/ MAP, мм рт.ст.	81,00 [71,50; 91,50]	87,00 [80,00; 93,00]	<0,001
SpO ₂ /FiO ₂	457,00 [452,00; 466,00]	461,00 [461,00; 466,00]	0,001
Наличие ИМП/ UTI (n%)	16 (69,6%)	35 (32,1%)	0,001
Пневмония/Pneumonia (n%)	4 (16,0%)	10 (9,1%)	0,306
СБП/ SBP (n%)	2 (10,5%)	21 (27,6%)	0,120
Шкалы/ Scale			
MELD	26,0 [21,0; 33,0]	20,0 [15,0; 26,0]	0,001
MELD-Na	26,0 [24,0; 34,0]	22,0 [16,0; 28,0]	0,001
DF	67,0 [43,0; 94,0]	43,0 [32,5; 79,0]	0,114
СРТ класс С (n%)	23 (92,0%)	77 (70,0%)	0,023
СРТ класс В (n%)	2 (8,0%)	31 (28,2%)	0,034
SOFA	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [3,0; 6,0]	0,025
CLIF-SOFA	9,0 [8,0; 12,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,002
CLIF-C OFs	9,0 [8,0; 11,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,001
CLIF-C ACLF	43,0 [0,0; 55,0]	0,0 [0,0; 44,0]	0,001
Лабораторные параметры/ Laboratory parameters			
Гемоглобин/Hemoglobin, г/л	109,00 [88,50; 126,75]	111,00 [92,25; 123,50]	0,895
Лейкоциты/Leukocytes, ×10 ⁹ /л	9,70 [8,00; 12,00]	8,62 [5,90; 12,60]	0,025
НЛИ/NLR	5,73 [2,86; 8,71]	3,26 [2,18; 5,75]	0,034
Лактат/Lactate, ммоль/л	3,40 [2,50; 5,60]	2,50 [1,70; 4,23]	0,040
Общий билирубин/Total bilirubin, мкмоль/л	252,0 [135,0; 505,0]	97,0 [34,0; 237,0]	<0,001
АЛТ/ALT, Ед/л	47,0 [34,0; 90,0]	39,0 [19,0; 71,0]	0,018
АСТ/AST, Ед/л	143,0 [87,0; 184,0]	108,0 [57,0; 183,0]	0,046
СРБ/CRP, мг/л	48,00 [33,00; 67,00]	25,50 [12,00; 48,00]	<0,001
Аммиак/ Ammonia	184 [144; 223]	142 [102; 196]	0,068

Примечания: данные представлены в виде медианы (25-й; 75-й процентиль) для количественных и n (%) для категориальных переменных. Сравнение проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни для количественных и критерия хи-квадрат для категориальных переменных. ACLF — острая-на-хроническая печеночная недостаточность; ДекЦП — декомпенсированный цирроз печени; ср. АД — среднее артериальное давление; ИМП — инфекция мочевыводящих путей; СБП — спонтанный бактериальный перитонит

Note: Data are presented as median (25th; 75th percentile) for continuous and n (%) for categorical variables. Comparisons were made using the Mann-Whitney U test for continuous and Chi-square test for categorical variables. ACLF — acute-on-chronic liver failure; DC — decompensated cirrhosis; MAP — mean arterial pressure; UTI — urinary tract infection; SBP — spontaneous bacterial peritonitis; MELD — Model for End-Stage Liver Disease; MELD-Na — MELD-Sodium; DF — Discriminant Function; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-SOFA — CLIF-SOFA score; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score; CLIF-C ACLF — CLIF-C ACLF score

По данным метаанализа, опубликованного в 2023 г., распространенность АБП составила 3,5% мирового населения, с показателями 5-летней летальности, достигавшей 50%. При этом распространенность алкогольного ЦП составила 0,3% с различной частотой в регионах мира: 3,0% — в Европе, 3,6% — в Западно-Тихоокеанском регионе и 7,0% — в Соединенных Штатах Америки [18].

Доля смертей, обусловленных употреблением алкоголя в России, составляет около 18%, что соответствует 5 месту среди 180 стран [19]. При этом хроническое

злоупотребление алкоголем является наиболее частой причиной развития ЦП. Менее часто этиология ХЗП среди обследованных нами пациентов была связана с сочетанием ряда факторов, а именно алкоголя, вирусов гепатитов, метаболических нарушений.

В развитии ACLF ключевую роль играет системная воспалительная реакция, механизм которой до конца не уточнен. Современные данные выделяют два основных пути, приводящих к дисрегуляции иммунного ответа и прогрессированию воспаления [20].

Первый путь связан с бактериальной транслокацией и последующей активацией Toll-подобных рецепторов (TLRs) [21] в иммунных клетках через взаимодействие с патоген-ассоциированными молекулами (PAMPs) [22], такими как бактериальные липополисахариды. Это вызывает образование провоспалительных молекул, индуцируя системный воспалительный ответ.

Второй путь включает высвобождение измененными гепатоцитами молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMPs) [22], что приводит к схожим эффектам, так как эти молекулы также связываются с TLRs и другими рецепторами, что стимулирует иммунные клетки. Длительная активация этих механизмов приводит к постоянному провоспалительному ответу у пациентов с ЦП.

Кроме того, у пациентов с циррозом и ACLF наблюдается нарушенная реакция на PAMPs из-за иммунной истощенности и толерантности к эндотоксинам, что, в свою очередь, также обусловлено иммунодефицитом вследствие ЦП. Последствием этого дисбаланса является повышенная восприимчивость к развитию инфекционных осложнений. Этанол повышает чувствительность гепатоцитов к апоптозу, что потенцирует их синергическое повреждение с бактериальным липополисахаридом.

Значимо чаще в проведенном нами исследовании в группе умерших пациентов встречались ИМП, реже — пневмонии и СБП.

Хотя воспаление играет важную прогностическую роль у пациентов с ACLF, современная лабораторная оценка воспалительного ответа затруднена, главным образом из-за отсутствия возможности рутинной оценки цитокинов вне научных учреждений [23].

Ввиду того что, системное воспаление, является центральным звеном патогенеза ACLF, поиск доступных, ранних маркеров этого состояния является важной задачей.

Одним из таких маркеров активации клеточного иммунитета служит показатель системного воспаления — НЛИ. Нормальный диапазон НЛИ составляет от 1 до 2, значения выше 3,0 и ниже 0,7 у взрослых считаются патологическими [24].

По данным исследования CANONIC, уровень СРБ в крови пациентов с ACLF значимо выше, чем у пациентов без органной дисфункции. Безусловно, вклад инфекционного триггера является очевидным, однако при исключении пациентов с подтвержденной инфекцией сохраняются статистически значимые различия в уровнях СРБ между группами с наличием и без инфекционного осложнения [7], что свидетельствует о важности иммунной дисрегуляции, характерной для ACLF.

У пациентов с ACLF наблюдались более высокие значения показателей печеночной дисфункции, а именно уровня билирубина, МНО, АСТ, ЩФ, а также снижение белково-синтетической функции и гемоглобина, что свидетельствует о прогрессии органной недостаточности.

Результаты нашего исследования показали, что средняя продолжительность жизни пациентов с де-

компенсацией ЦП составила 26 дней, что значительно превышало этот показатель в группе ACLF 3 (13 дней). Это подчеркивает необходимость раннего выявления, своевременного лечения осложнений цирроза, а также важность оценки стадии заболевания для прогнозирования исходов.

В нашем исследовании 28-дневная летальность в группе декЦП составила 9,7%, при ACLF 1 — 24,4%, тогда как при ACLF 2 — 17,6%, а при ACLF 3 — 71,4%. Эти результаты коррелируют с показателями в исследовании CANONIC, проведенном на основании анализа 1343 пациентов из 21 Европейских стран, госпитализированных в стационары с ЦП, где летальность увеличивалась с тяжестью органной дисфункции и составила 22,1% при ACLF 1, 32% — при ACLF 2, 76,7% — при ACLF 3), а в группе декЦП — 4,7% [7]. Летальность при ACLF связана с развитием полиорганной недостаточности, что и обуславливает переход пациентов в группу высокого риска. Выделение такой группы пациентов возможно благодаря своевременному использованию стандартных шкал, что в настоящий момент не используется в рутинной практике. Кроме того, ограниченность терапевтических возможностей, преимущественно направленных на симптоматическое лечение, также способствует неблагоприятному исходу.

В нашем исследовании использовались шкалы для оценки состояния пациентов с ЦП (CTP, MELD и MELD-Na), а также оценивающие органную дисфункцию (CLIF-SOFA, CLIF-C OFs, CLIF-C ACLF).

Так, в рамках исследования CANONIC была разработана система оценки органной дисфункции — шкала CLIF-SOFA [7]. В 2014 г Jalan R., et al. показали, что точность упрощенной шкалы CLIF-C OF сопоставима с CLIF-SOFA в прогнозировании летальности пациентов с ЦП [15]. Преимущество CLIF-C ACLF в том, что учитывается также количество лейкоцитов для оценки уровня воспаления. По данным многих исследований CLIF-SOFA, CLIF-C OF и CLIF-C ACLF превосходят CTP, MELD и MELD-Na по точности прогнозирования краткосрочной и долгосрочной смертности у пациентов с ACLF [7, 15, 25].

Использование шкал CLIF-C OFs, CLIF-SOFA позволяет выделить группу пациентов высокого риска летального исхода.

MELD и SOFA продемонстрировало свою эффективность в оценке состояния пациентов в прогнозировании летальности. Однако следует учитывать, что каждая шкала имеет свои ограничения и должна использоваться в сочетании с клиническими данными и индивидуальными характеристиками пациентов.

Сравнительный анализ пациентов по 28-дневному исходу (табл. 6) предоставил убедительные доказательства выраженности полиорганной недостаточности и факторов риска летальности в нашей когорте, что подтверждается значимо более высокими баллами по всем шкалам, оценивающим мультиорганное поражение (SOFA, CLIF-SOFA, CLIF-C OFs, CLIF-C ACLF; $p < 0,05$ для всех).

Заключение

В нашем исследовании наблюдалась высокая частота развития ACLF (47,4%) у пациентов с ЦП, которая превышала показатели, зарегистрированные в европейской популяции (35%). Среди основных триггеров, приводящих к развитию ACLF, преобладало сочетание провоцирующих факторов, тогда как основной причиной декомпенсации ЦП явились инфекции, что подчёркивает важность профилактики, раннего скрининга и своевременного их лечения.

Пациенты с ACLF характеризовались значимо более тяжелой печеночной недостаточностью, почечной дисфункцией, системным воспалением и высокими баллами всех прогностических шкал.

В нашем исследовании использование CLIF-C OF, как ключевого инструмента для оценки ACLF и определения риска летального исхода, продемонстрировало высокую прогностическую ценность, что позволило не только дифференцировать пациентов с декомпенсацией и ACLF ($p < 0,001$), но и выявлять различия внутри ACLF 1-3. Применение этой шкалы в клинической практике будет способствовать своевременному направлению пациентов на специализированное лечение, включая центры трансплантации печени.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Тараки Б.М.: сбор и анализ данных, статистическая обработка материала, написание текста.

Адамова И.Г.: сбор и анализ данных, статистическая обработка материала

Ильченко Л.Ю.: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста, утверждение окончательного текста статьи

Федоров И.Г.: получение данных, обзор литературных источников

Тотолян Г.Г.: оформление статьи и сопроводительных материалов

Петренко Н.В.: участие в разработке концепции и дизайна исследования

Никитин И.Г.: утверждение окончательного текста статьи

Contribution of Authors

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication

Taraki B.M.: data collection and analysis, statistical processing of data, text writing

Adamova I.G.: data collection and analysis, statistical processing of data

Ilchenko L.Yu.: concept and design of the study, text editing, approval of the final text of the article

Fedorov I.G.: data collection, literature review

Totolyan G.G.: design of the article and accompanying materials

Petrenko N.V.: concept and design of the study


Nikitin I.G.: approval of the final text of the article

Список литературы/References:

1. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245–266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
2. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P. et al. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol.* 2023;79(2):516–537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
3. Artru F., Reiberger T. One — or more — blind spot(s) unveiled in the new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2024;80(4):537–539. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.039.
4. Arroyo V., Angeli P., Moreau R. et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):670–685. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.048.
5. Trebicka J., Hernaez R., Shawcross D.L. et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers. *Gut.* 2024;73(6):1015–1024. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330584.
6. D'Amico G., Bernardi M., Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(1):202–207. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.018.
7. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426–1437. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
8. Mezzano G., Juanola A., Cardenas A. et al. Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2022;71(1):148–155. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321161.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102.
10. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S. et al. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of liver fibrosis and cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. [In Russian].
11. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646–649. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
12. Wiesner R., Edwards E., Freeman R. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91–96. doi: 10.1053/gast.2003.50016.
13. Leise M.D., Kim W.R., Kremers W.K. et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1952–1960. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.017.
14. Maddrey W.C., Boitnott J.K., Bedine M.S., et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978;75(2):193–199. PMID: 352788.
15. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–710. doi: 10.1007/BF01709751.
16. Jalan R., Saliba F., Pavesi M. et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038–1047. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012.
17. Li D., Sun W., Chen L. et al. Utility of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio in predicting acute-on-chronic liver failure survival. *Open Life Sci.* 2023;18(1): 20220644. doi: 10.1515/biol-2022-0644.

17. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3):97-118. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Russian consensus "Hyperammonemia in adults" (Version 2021). Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya. 2021;187(3):97-118. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118. [In Russian].
18. Amonker S., Houshmand A., Hinkson A. et al. Prevalence of alcohol-associated liver disease: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2023;7(5):e0133. doi: 10.1097/HCG.000000000000133.
19. Ritchie H, Roser M. Alcohol Consumption. Our World in Data. 2022. Available from: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption>. [Online Resource]
20. Laleman W., Claria J., Van der Merwe S. et al. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:1027152. doi: 10.1155/2018/1027152.
21. Pandey S., Kawai T., Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;7(1):a016246. doi: 10.1101/cshperspect.a016246.
22. González-Navajas J.M. Inflammation activation in decompensated liver cirrhosis. World J Hepatol. 2016;8(4):207-210. doi: 10.4254/wjh.v8.i4.207.
23. Chiriac S., Stanciu C., Singeap A.M. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure. Turk J Gastroenterol. 2020;31(12):868-876. doi: 10.5152/tjg.2020.19838.
24. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL_2021_078.
25. Hernaez R., Solà E., Moreau R. et al. Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut. 2017;66(3):541-553. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312670.

Информация об авторах:

Тараки Брешна Мирза  — аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), врач-гастроэнтеролог, Москва, e-mail: breshna98@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3739-1151>

Адамова Имара Габидуллаховна — аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины «ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), врач-гастроэнтеролог, Москва, e-mail: miss.imara@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7575-8341>

Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), Москва, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Федоров Илья Германович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины «ФГАОУ ВО Российский национальный исследователь-


ский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), заведующий гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва, e-mail: fedorovig1@zdrav.mos.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

Тотолян Гаяне Гургеновна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины «ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва, e-mail: tgg03@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>

Петренко Наталья Владимировна — заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», Москва, e-mail: Pena63@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (Пироговский университет), Москва, e-mail: Igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Authors Information:

Breshna M. Taraki  — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Gastroenterologist, Moscow, Russia. E-mail: breshna98@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-3739-1151>

Imara G. Adamova — Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Gastroenterologist, Moscow, Russia. E-mail: miss.imara@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7575-8341>

Lyudmila Yu. Ilchenko — MD, PhD, Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>

Ilya G. Fedorov — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Head of the Gastroenterology Department, "V.M. Buyanov City Clinical Hospital", Moscow, Russia. E-mail: fedorovig1@zdrav.mos.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-539X>

Gayane G. Totolyan — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University); Gastroenterologist, "V.M. Buyanov City Clinical Hospital", Moscow, Russia. E-mail: tgg03@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9922-5845>

Natalia V. Petrenko — Head of the Pathological Anatomy Department, "V.M. Buyanov City Clinical Hospital", Moscow, Russia. E-mail: Pena63@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9283-4237>

Igor G. Nikitin — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia. E-mail: Igor.nikitin.64@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-49-58

УДК 616.611-002-036.12-06:616.61-008.64

EDN: RIXSPZ



Е.А. Корнильцева¹, П.С. Школина¹, О.А. Слепова¹, Е.И. Ташина¹,
Б. Энхтайван¹, Х.Х. Алтемирова², А.О. Юсупова¹, Ю.Н. Беленков¹

¹ — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кафедра госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского;

² — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова), Москва, Россия

МОЛОДАЯ ПАЦИЕНТКА С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА И ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.А. Korniltseva¹, P.S. Shkolina¹, O.A. Slepova¹, E.I. Tashina¹,
B. Enkhtaivan¹, Kh.Kh. Altemirova², A.O. Iusupova¹, Yu.N. Belenkov¹

¹ — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
Department of Hospital Therapy № 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky;

² — Federal State Budgetary Institution of Science "M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases", Moscow, Russia

Young Patient with Alport Syndrome and End-Stage Renal Disease. A Clinical Observation

Резюме

Синдром Альпорта (СА) — генетически детерминированное заболевание, обусловленное нарушениями в генах, кодирующих альфа-3/4/5 цепи коллагена IV типа. Данный тип коллагена является важнейшим структурным компонентом базальных мембран клубочка, сетчатки и внутреннего уха, поэтому генетические мутации при данном заболевании приводят к поражению почек, нарушениям зрения и слуха. В зависимости от типа мутации, клиническая картина СА варьирует от бессимптомного снижения функции почек до раннего развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), утраты слуха и нарушения зрения. При этом, СА является одной из наиболее распространенных причин семейной протеинурии в популяции.

Исторически данное заболевание рассматривалось в качестве болезни детского возраста и чаще — мужского пола, хотя в настоящее время его распространенность среди женщин достаточно высока. Женский пол сопряжен с более мягким течением и поздним развитием осложнений, включая характерные нарушения зрения, слуха и тХПН. По данным J.P. Jais et al. (2003), тХПН наблюдается к 45 годам у 12% пациенток с х-сцепленным вариантом СА. Таким образом, раннее возникновение тяжелых проявлений является относительно редким, что приводит к недостаточной настороженности в отношении генетически обусловленных заболеваний почек, позднему проведению генетического тестирования и несвоевременному началу лечения, в том числе — трансплантации. В настоящее время проблема выявления, терапевтического и оперативного лечения СА остается сложным в решении вопросом.

В данной статье представлен клинический случай диагностики и ведения молодой пациентки с х-сцепленным COL4A5 вариантом СА, осложнившимся ренопаренхиматозной артериальной гипертензией и ранним прогрессированием до тХПН, что потребовало проведения заместительной почечной терапии и последующей трансплантации почки. Динамическое 2,5-летнее наблюдение показало значительное улучшение состояния органов-мишеней на фоне своевременного проведенного лечения.

Ключевые слова: синдром Альпорта; х-сцепленное наследование, мутация гена COL4A5; терминальная почечная недостаточность; трансплантация почки; ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статью «МОЛОДАЯ ПАЦИЕНТКА С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА И ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 17.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 10.08.2025 г.

Принята к публикации 15.08.2025 г.

Для цитирования: Корнильцева Е.А., Школина П.С., Слепова О.А. и др. МОЛОДАЯ ПАЦИЕНТКА С СИНДРОМОМ АЛЬПОРТА И ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 49-58. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-49-58. EDN: RIXSPZ

Abstract

Alport syndrome (AS) is a genetically determined disease caused by abnormalities in the genes encoding alpha-3/4/5 chains of type IV collagen. Collagen IV is the most important structural component of the glomerular basement membranes, retina and inner ear, therefore, genetic mutations in this disease lead to kidney damage, vision and hearing impairment. Depending on the type of mutation, the clinical features of AS vary from asymptomatic decrease to early development of end-stage renal disease (ESRD), hearing loss and blindness. At the same time, AS is one of the most common causes of familial proteinuria in the population. Historically, this disease was considered a pediatric disease and more common in males, although currently its prevalence among women is high. The female sex is associated with a milder course and late development of complications, including vision and hearing impairment and ESRD. According to J.P. Jais et al., ESRD is observed by the age of 45 in 12% of patients with the x-linked variant of AS. Early onset of severe manifestations is quite rare, which leads to insufficient diagnosis of genetically determined kidney diseases, late genetic testing and initiation of treatment, including transplantation. Currently, the problem of detection, therapeutic and surgical treatment of AS remains a difficult issue to resolve.

This article presents a clinical case of diagnosis and management of a young patient with the x-linked COL4A5 variant of AS, complicated by renal parenchymal hypertension and early progression to ESRD, which required renal replacement therapy (dialysis) and kidney transplantation. The subsequent 2.5-year follow-up showed a significant improvement in the condition of target organs against the background of timely treatment.

Key words: Alport syndrome, x-linked inheritance, COL4A5 gene mutation, end-stage renal disease, kidney transplantation, angiotensin converting enzyme inhibitors

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Young Patient with Alport Syndrome and End-Stage Renal Disease. A Clinical Observation» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 17.06.2024

Reviewer approved 10.08.2025

Accepted for publication on 15.08.2025

For citation: Korniltseva E.A., Shkolina P.S., Slepova O.A. et al. Young Patient with Alport Syndrome and End-Stage Renal Disease. A Clinical Observation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 49-58. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-49-58. EDN: RIXSPZ

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ — антитело, ГКС — глюкокортикостероиды, ЗС — задняя стенка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, СА — синдром Альпорта, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, тХПН — терминальная хроническая почечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Синдром Альпорта (СА) — генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутациями генов, кодирующих α -цепи коллагена IV типа, которые являются важнейшим компонентом базальных мембран. Распространенность СА составляет около 1:2000 и различается в зависимости от региона, с высокой частотой встречаемости в странах Северной Европы [1]. Наиболее распространенным является X-сцепленный вариант заболевания, обусловленный мутациями в гене, кодирующем α 5-цепь коллагена IV типа (COL4A5), и наблюдающийся более чем у 80% пациентов с этим заболеванием [2, 3].

Коллаген IV типа представляет основной структурный компонент базальных мембран и выполняет значимую роль в пролиферации и дифференцировке клеток,

активации процессов миграции, а также поддержании адгезии различных типов клеток [4]. Клинические проявления СА могут быть разнообразны: выявление патогенного варианта мутации COL4A5 ассоциировано с более высокой вероятностью аномалий развития базальной мембраны почечного клубочка, потери слуха, лентиконуса, задней субкапсулярной катаракты и пятнистой ретинопатии. У некоторых пациентов с X-сцепленным СА в результате делеции частей гена COL4A5 и соседнего гена COL4A6 обнаруживается диффузный лейомиоматоз — опухоли гладких мышц пищевода, трахеи, бронхов и женских половых органов [5].

На раннем этапе прогрессирования заболевания присутствуют стойкая гематурия, встречающаяся у всех пациентов мужского пола и приблизительно у 95% женщин, а также — протеинурия [6-8]. В исходе

заболевания развивается терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН), требующая проведения диализа и трансплантации почки. Согласно результатам Gillion V, et al. (2018), средний возраст на момент выявления тХПН у пациентов с различными вариантами СА составил 26, а возраст трансплантации — 28 лет, с разбросом от 11-12 до 71-73 лет. [9]. При этом у женщин с X-сцепленным СА, гетерозиготным по COL4A5, риск прогрессирования до тХПН достигает 12 % к 45 годам, 30 % — к 60 годам и 40 % — к 80 годам [10, 11]. Не менее значимым осложнением является ренопаренхиматозная артериальная гипертензия (АГ), нередко развивающаяся в детском и подростковом возрасте на фоне прогрессирующего гломерулонефрита и ускоряющая развитие фиброза почек [12].

Генетическое тестирование с выявлением мутации гена COL4A5 является основополагающим методом для диагностики х-сцепленного варианта СА и дальнейшего определения подходов к лечению: от медикаментозной терапии до трансплантации почки пациентам с тХПН [6]. Данный клинический случай представляет собой наблюдение пациентки, у которой имеется х-сцепленный COL4A5 вариант СА, осложненный ренопаренхиматозной АГ и потребовавший трансплантации почки.

Описание клинического случая

Пациентка К., 22 лет, госпитализирована в Университетскую клиническую больницу (УКБ) № 1 Семеновского Университета, Москва, в феврале 2025 г.

На протяжении длительного времени наблюдается амбулаторно с жалобами на нестабильность артериального давления (АД), учащенное сердцебиение при физической нагрузке. Наследственный анамнез отягощен: у мамы, бабушки, прабабушки пациентки отмечалась гематурия. Первые изменения в анализах мочи у пациентки были выявлены в 2005 году в возрасте 3 лет (Таблица 1). При этом, по данным проведенного обследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и урография), размер и функция почек соответствовали возрастной норме.

В 2006 г. (в возрасте 4 лет) при повторных обследованиях выявлялись протеинурия, гематурия (до тотальной), лейкоцитурия, в связи с чем пациентка была госпитализирована для дообследования с предположительным диагнозом: инфекция мочевыводящих путей, метаболическая нефропатия. При УЗИ была выявлена некоторая асимметрия размеров почек (правая: 93x35 мм; левая: 86x30 мм). В сентябре 2007 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) вновь отмечалось появление мочи красно-коричневого цвета. Биопсия почки не выполнялась, однако, с учетом клинической картины, семейного анамнеза и лабораторных данных был установлен предварительный диагноз «наследственный нефрит», начата терапия глюкокортикостероидами (ГКС) без положительного эффекта.

С 2007 по 2019 гг. сохранялась гематурия (от минимальных значений до тотальной), протеинурия. Пациентку ежегодно госпитализировали, в 2013 г. была начата терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприлом с нефропротективной

Таблица 1. Динамика показателей анализов мочи и крови

		Анализ мочи							
Параметр	Год	2005-06.2006	11.2006-12.2006	09.2007	2019	2021	2022 (после трансплантации)	2024	2025
Белок, г/л		0,132-0,165	0,2	0,099	1,456	-	-	0,048	0
Эритроциты, в п/зр		15-18	Тотально	4-8	Тотально	-	-	5-8	0
Лейкоциты, в п/зр.		-	-	До 10	-	-	-	15-20	7-10
		Биохимический анализ крови							
Креатинин, мкмоль/л		N	N	N	136-178	1096-1269	110	115	116
Мочевина, ммоль/л		N	N	N	-	38,2-38,4	6	6,28	7,35

Table 1. Dynamics of urine and biochemistry blood tests parameters

		Urine test							
Parameter	Year	2005-06.2006	11.2006-12.2006	09.2007	2019	2021	2022 (after transplantation)	2024	2025
Proteinuria, g/l		0,132-0,165	0,2	0,099	1,456	-	0,17	0,048	0
RBC/HPF		15-18	total	4-8	total	-	-	5-8	0
WBC/HPF		-	-	До 10	-	-	-	15-20	7-10
		Biochemistry blood test							
Creatinine, µmol/l		N	N	N	136-178	1096-1269	110	115	116
Urea, mmol/l		N	N	N	-	38,2-38,4	6	6,28	7,35

Note. RBC — red blood cells, HPF — high powered field, WBC — white blood cells

целью. На этом фоне сохранялись эпизоды гематурии и протеинурии, в дальнейшем эналаприл был отменен. Для верификации диагноза проводилось исследование антител (АТ) к двухпочечной ДНК, С3с, С4 компонентам комплемента, АТ к миелопероксидазе, АТ к протеиназе 3, антимиохондриальным АТ (которые были выявлены в диагностически незначимом титре).

В 2019 г. пациентка была госпитализирована в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) здоровья детей, Москва, диагностирована ХПН (анемия, уремия, гиперурикемия, креатинин — 159 мкмоль/л). 22.04.2019 г. с диагностической целью выполнялась нефробиопсия, по данным морфологического исследования выявлен фокально-сегментарный гломерулосклероз. Несмотря на проводимое лечение ГКС, состояние продолжало прогрессивно ухудшаться: к 23.01.2020 г. уровень креатинина возрос до 178,0 мкмоль/л. 30.01.2020 г., принимая во внимание неблагоприятный семейный анамнез, было проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлен патогенный вариант chrX:g.107938061_107938064de в гетерозиготном состоянии в гене COL4A5, что, согласно базе данных «Менделеевское наследование у человека» (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM), соответствует СА, наследуемому по Х-сцепленному доминантному типу. Таким образом, был установлен диагноз: Синдром Альпорта. Фокально-сегментарный и глобальный гломерулосклероз. Хроническая болезнь почек (ХБП) 3Б ст. А3.

В апреле 2021 г. наблюдалась значительная отрицательная динамика состояния пациентки: на фоне появления нестабильного уровня АД отмечались сильные головные боли (пациенткой самостоятельно начата терапия нестероидными противовоспалительными препаратами: кеторолак, ибупрофен, максимально — до 3 табл. в сутки), мелкоамплитудный тремор верхних конечностей. В октябре 2021 г. отмечено повышение уровня креатинина и мочевины (Таблица 1), а также — снижение уровня гемоглобина до 76 г/л. Проводилась гемотрансфузия, к терапии добавлены препараты эритропоэтина и железа с положительным эффектом: уровень гемоглобина повысился до 97 г/л. После выписки прогрессировали явления ХПН, развились минерально-костные нарушения, вторичный гиперпаратиреоз. В связи с появившимися впервые регулярными эпизодами повышения АД (до 225/130 мм рт.ст.) был установлен диагноз АГ, амбулаторно врачом назначена антигипертензивная терапия: бисопролол и нифедипин, препараты принимала нерегулярно. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) определялась гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) до 1,2 см с расширением полости левого предсердия (ЛП) до 4,2 см, выпот в полости перикарда (5-6 мм). На УЗ-исследовании были выявлены выраженные диффузные изменения паренхимы почек по типу нефросклероза (правая почка 79×29 мм, левая почка 79×29 мм), кисты почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась до критических значений — 4 мл/мин/1,73м², мочевина возросла до 38,3 ммоль/л. С 12.10.2021 г. начаты сеансы гемодиализа. С учетом сохраняющихся эпизо-

дов подъема АД, амбулаторно проводилась коррекция антигипертензивной терапии: назначены лозартан и нифедипин. Временная шкала состояния пациентки представлена на рисунке 1.

С учетом возраста пациентки и отсутствия отягощающих сопутствующих заболеваний, было принято решение о проведении трансплантации почки. 12.11.2022 г. была выполнена трансплантация правой почки от посмертного донора. Функция трансплантата — немедленная. В послеоперационном периоде стабилизировался уровень креатинина (110 мкмоль/л), мочевины (6 ммоль/л). Подобрана иммуносупрессивная терапия (такролимус 12 мг, микофеноловая кислота 720 мг 2 р./сутки, метилпреднизолон 16 мг). На фоне лечения в стационаре и после выписки наблюдалась положительная динамика, стойкая нормализация АД на уровне 120-130/80 мм рт.ст. (антигипертензивная терапия была отменена). В связи с удовлетворительной функцией трансплантата более года, в 2024 г. артериовенозная фистула гемодиализа была закрыта хирургически. По данным УЗИ трансплантата, размеры почки составили 112×42 мм (Рисунок 2).

При динамическом наблюдении отмечено уменьшение толщины стенок ЛЖ (межжелудочковая перегородка (МЖП): 0,9-0,95 см, задняя стенка (ЗС): 0,9 см) и полости ЛП до 2,9 см. С мая 2023 г. пациентку вновь начала беспокоить нестабильность АД с максимальным повышением до 140-150/90 мм рт.ст., амбулаторно к терапии был добавлен эналаприл 5 мг/сут, однако терапия была прекращена самостоятельно. С учетом сохраняющихся эпизодов повышения АД, в феврале 2025 г. пациентка впервые обратилась за консультацией к врачу-кардиологу клинического центра Сеченовского Университета, после чего впервые была госпитализирована в отделение кардиологии № 1 УКБ № 1, Москва, для дообследования и подбора терапии.

При объективном осмотре: состояние оставалось удовлетворительным, отеки не наблюдались. Аускультативно дыхание везикулярное, проводилось во все отделы легких, хрипы не выслушивались. Ритм сердца правильный, тоны сердца ясные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 86 уд/мин. АД 145/95 мм рт.ст. SpO₂ — 98%. Дизурических явлений не обнаружено. Симптом поколачивания отрицательный. По данным лабораторных исследований уровень гемоглобина был в пределах нормы (125 г/л), наблюдалось умеренное повышение уровня креатинина (116 мкмоль/л), мочевины (7,35 ммоль/л), расчетная СКФ — 58 мл/мин/1,73м².

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) размеры полостей сердца, толщина стенок ЛЖ были в пределах нормы (МЖП до 0,9-0,95 см, ЗС до 0,9 см). Систолическая функция не нарушена: фракция выброса ЛЖ =60%. Признаков диастолической дисфункции не выявлено. При Холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) основной ритм синусовый, значимых нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано. Согласно данным суточного мониторинга АД (СМАД), выявлена стойкая систоло-диастолическая гипертензия за все время мониторинга (Рисунок 3).

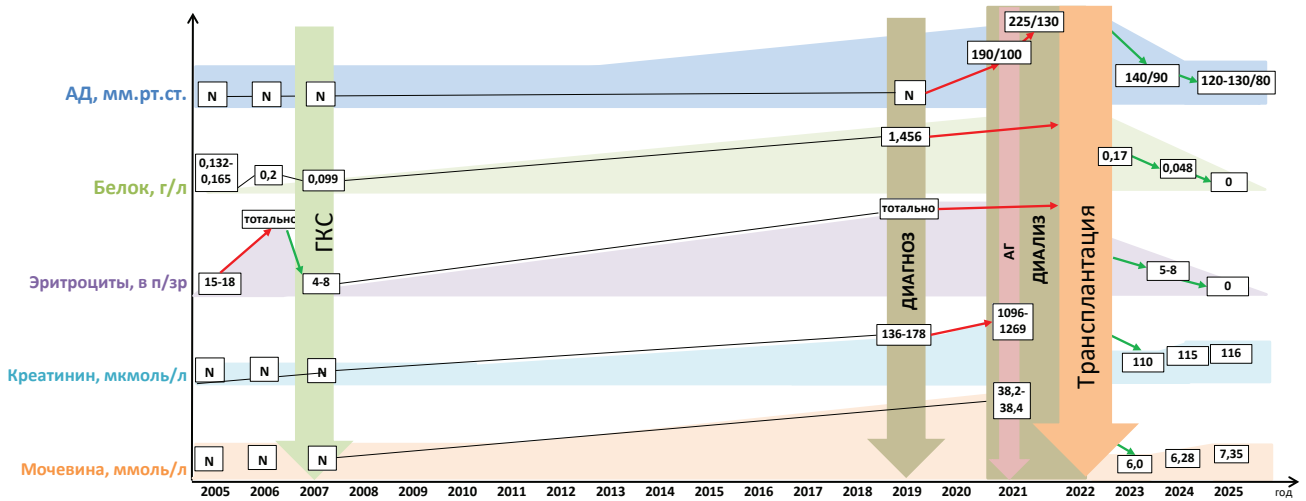


Рисунок 1. Динамика состояния пациентки до и после трансплантации почки

Примечание. АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГКС — глюкокортикостероиды

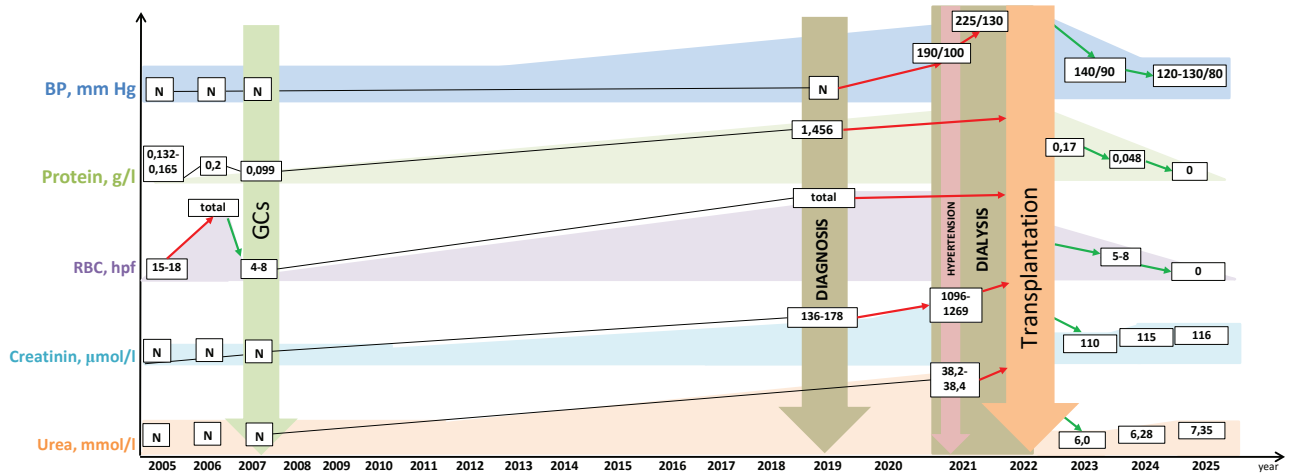


Figure 1. Patient's condition before and after kidney transplantation

Note. BP — blood pressure, RBC — red blood cells, GCS — glucocorticoids



Рисунок 2. Ультразвуковая картина трансплантированной почки

Figure 2. Ultrasound of transplanted kidney

По данным УЗИ почек обнаружено уменьшение размеров почек до 56x20 мм (правая) и 55x18 мм (левая), толщина паренхимы до 4 мм. Донорская почка до 115x43 мм, с двумя краевыми кистами 12 и 9 мм. С учетом данных СМАД (сохраняющаяся нестабильность АД с подъемами до 179/120 мм рт.ст.), а также с кардионефропротективной целью, к терапии добавлен периндоприл (4 мг утром) под контролем уровня АД. На фоне приема препарата за время госпитализации было отмечено снижение АД до 125-130/80 мм рт.ст., наблюдалась хорошая переносимость и приверженность к терапии, в связи чем была продолжена данная схема лечения.

Для выявления изменений сосудов сетчатки в рамках СА и ренопаренхиматозной АГ была проведена оптическая когерентная томография (ОУ): ядерные и плексиформные слои сохранены, наружная пограничная мембрана целостна и непрерывна. Комплекс ретиальный пигментный эпителий — мембрана Бруха: не изменен. Хориоидея без патологии. (Рисунок 4).

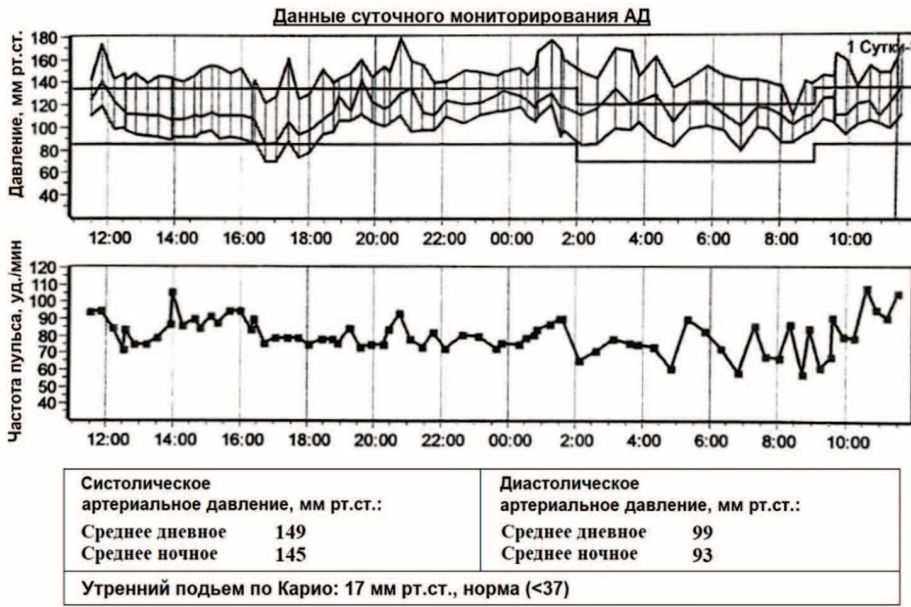


Рисунок 3.
Данные суточного мониторинга артериального давления пациентки

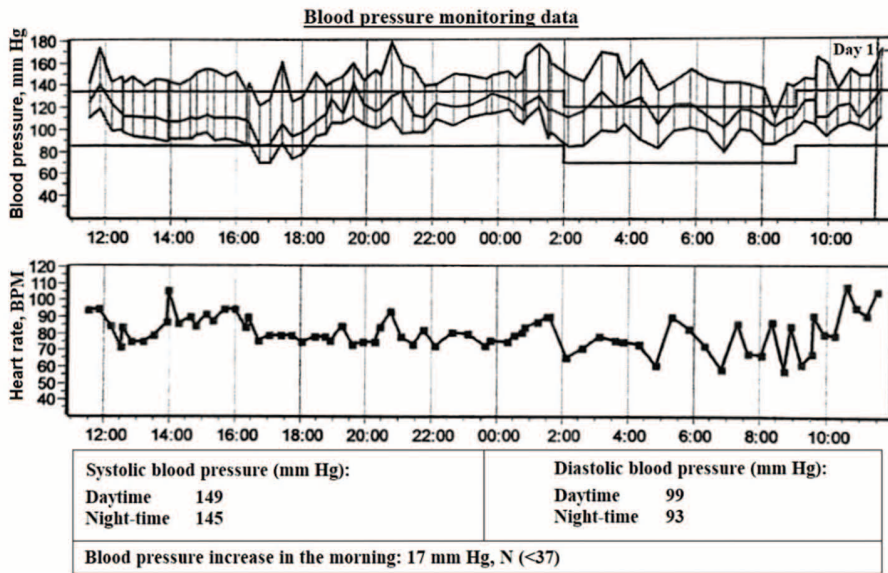


Figure 3.
Patient's blood pressure monitoring data

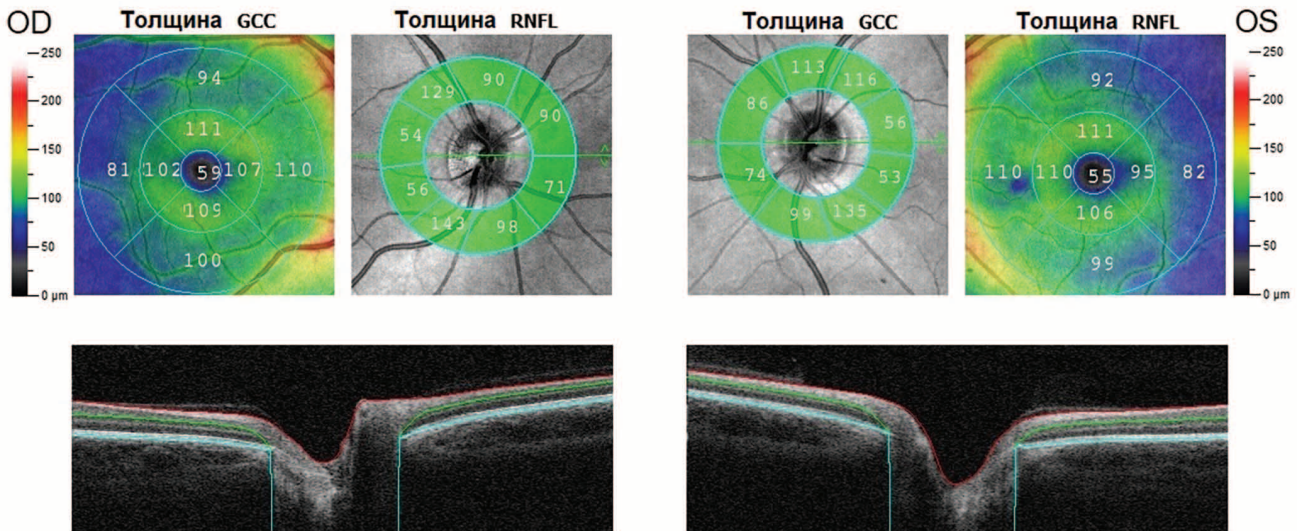


Рисунок 4: Данные оптической когерентной томографии сетчатки пациентки.
OD — правый глаз; OS — левый глаз; GCC — комплекс ганглиозных клеток; RNFL — слой нервных волокон сетчатки

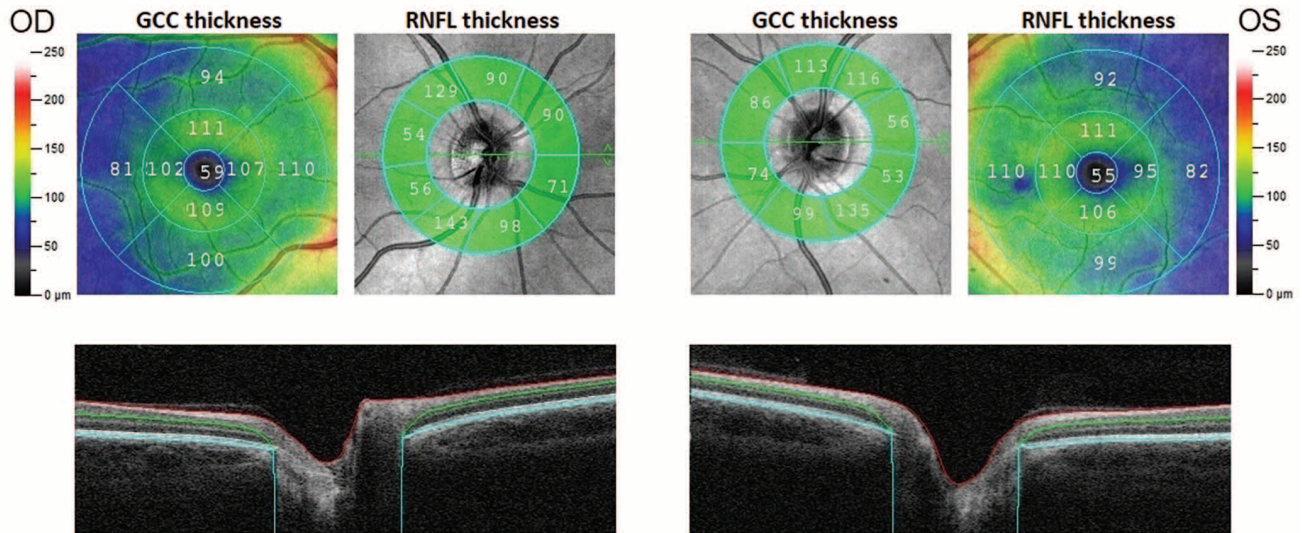


Figure 4: Patient's optical coherence tomography data.

OD — right eye; OS — left eye; GCC — ganglion cell complex; RNFL — retinal nerve fiber layer

На основании полученных клинико-инструментальных данных был сформулирован заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Синдром Альпорта, СО-14A5 X-сцепленный доминантный тип. Трансплантация левой почки от посмертного донора со стентированием мочеточника трансплантата 11.12.2022 г. Формирование артериовенозной фистулы от 18.10.2021 г., хирургическое закрытие от 09.07.2024 г.

Осложнения: Фокально-сегментарный гломерулосклероз (нефробиопсия от 2019 г.). ХБП С5 (заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа с 10.2021 г. по 11.22 г.) с исходом в ХБП 3А (рСКФ (СКД-ЕРІ, модификация 2011) 57,53 мл/мин/1,73м²), А1. Кисты донорской почки. Вторичная ренопаренхиматозная АГ 3 ст., контролируемая. Сердечно-сосудистый риск высокий. Анемия тяжелой степени с исходом в легкую.

На фоне стабилизации состояния пациентка была выписана под наблюдение нефролога, кардиолога, терапевта по месту жительства. При выписке даны рекомендации по модификации образа жизни, продолжена нефропротективная и антигипертензивная (периндоприл 4 мг/сут.), иммуносупрессивная (такролимус 5 мг/сут., микофеноловая кислота 360 мг 2 р./сут., преднизолон 5 мг/сут.), гастропротективная терапия (омепразол 20 мг/сут.). В дальнейшем, через 3 недели после начала терапии, проводился контроль уровней сывороточного креатинина и калия — без тенденции к повышению. По прошествии 3 месяцев наблюдения на фоне медикаментозной терапии состояние пациентки оставалось стабильным, без отрицательной динамики. По данным измерения АД при контрольных визитах, а также самоконтроля АД, наблюдалась нормализация АД на уровне <130/80 мм рт.ст., что соответствует целевым значениям по данным клинических рекомендаций Минздрава РФ и рекомендаций KDIGO [13-15].

Обсуждение клинического случая

Семейный случай геморрагического нефрита одним из первых описал С. Альпорт почти сто лет назад, в 1927 году [16]. Изучение структуры коллагена гломерулярной базальной мембраны позволило впоследствии определить патофизиологические механизмы развития данного синдрома [17]. В дальнейшем были установлены характерные патоморфологические признаки СА: изменение толщины базальной мембраны клубочков, а также ускоренная потеря подоцитов либо слияние их ножек [18, 19]. Наиболее часто происходящие изменения формируют картину, характерную для болезни минимальных изменений, фокально-сегментарного гломерулосклероза или мезангиопролиферативного гломерулонефрита [2].

Структурные нарушения приводят к появлению микрогематурии у пациентов женского пола до 98% случаев и в 73% манифестируют сочетанием гематурии и протеинурии [20]. Клинические проявления СА могут быть различными, и несмотря на то, что в большинстве случаев стойкая микрогематурия является единственным симптомом заболевания, тХПН может развиваться в достаточно раннем возрасте, что соответствует течению заболевания у описанной пациентки [21]. В представленном клиническом случае, несмотря на семейный анамнез, характерную клиническую картину и данные биопсии почки (фокально-сегментарный и глобальный гломерулосклероз), молекулярно-генетическое исследование было выполнено достаточно поздно, что замедлило постановку диагноза.

Представленное наблюдение демонстрирует современные возможности медикаментозной и хирургической тактики лечения молодой пациентки с X-сцепленным вариантом СА с мутацией гена COL4A5. При данном виде мутации снижение слуха, лентиконус, ретинопатия и фокальный сегментарный гломерулосклероз чаще проявляются уже во взрослом возрасте [6].

Согласно имеющимся данным, женщины с гетерозиготной мутацией не являются «доброкачественными носителями» и могут иметь различные исходы заболевания, с прогрессированием до тХПН [22]. Было обнаружено, что риск ее развития заметно выше у мужчин и увеличивается с возрастом у обоих полов: к 40 годам тХПН поражает до 90 % пациентов и к 60 — до 30 % пациенток с СА [11, 23, 24]. Хотя принято расценивать женский пол как фактор более благоприятного прогноза при COL4A5 х-сцепленном варианте СА, в представленном клиническом наблюдении прогрессирование почечной недостаточности у пациентки привело к раннему (в возрасте 18 лет) развитию тХПН и ее осложнений (ренопаренхиматозная АГ, нефрогенная анемия тяжелой степени, вторичный гиперпаратиреоз, минерально-костные нарушения) с последующим гемодиализом и трансплантацией правой почки от посмертного донора. В период после трансплантации в кратчайшие сроки наблюдалось повышение рСКФ и нормализация уровня мочевины, что может свидетельствовать об эффективности проведенного вмешательства. Тем не менее, несмотря на стабилизацию состояния пациентки к настоящему времени, необходим постоянный и продолжительный контроль лабораторных показателей и состояния почки после трансплантации, что позволит минимизировать риск возможных осложнений и своевременно начать лечение при их возникновении.

У пациентов с х-сцепленной формой СА нередко наблюдаются нейросенсорная тугоухость различной степени и нарушения зрения: помутнение роговицы, пятнистая ретинопатия, передний лентиконус и катаракта [25-27]. Кроме того, развивающаяся у части пациентов АГ также способствует утолщению интимы и гиалиновой дегенерации стенки сосуда. Эти структурные перестройки являются основой для последующего развития гипертонической ретинопатии [28]. В данном клиническом случае у пациентки отсутствовали нарушения слуха, патологические изменения базальной мембраны и ангиопатия сетчатки, о чем свидетельствуют данные оптической когерентной томографии-ангиографии в 2025 г.

Поражение базальной мембраны сетчатки и внутреннего уха является частым, но не обязательным проявлением СА. У женщин с х-сцепленным вариантом СА потеря слуха и глазные аномалии встречаются реже, чем у мужчин, и поражают до 28 и 15 % пациенток, соответственно [11, 29]. По данным Yamamura T. et al. (2017), из 275 обследованных пациентов только у 4 (1,5 %) наблюдалось специфическое поражение глаз [20]. В данном клиническом случае отсутствие вторичных изменений сетчатки наиболее вероятно обусловлено молодым возрастом пациентки, а также небольшим сроком артериальной гипертензии в анамнезе, проводимой антигипертензивной терапией и своевременной трансплантацией почки.

Отсутствие экстраренальных проявлений в виде снижения слуха и зрительных расстройств не является критерием исключения диагноза СА. Проведение генетического тестирования — ключевой этап в распознавании СА, позволяющий избежать диагностических ошибок [30]. С учетом риска развития тХПН как у па-

циентов, так и у их потомства, выявление СА в молодом возрасте имеет определяющее значение для прогноза таких пациентов [6]. Трансплантация почки является единственным радикальным методом лечения пациентов с тХПН. При этом, риск отторжения трансплантата у пациентов с СА не отличается от риска у пациентов с ХБП другого генеза, поэтому пересадка почки остается методом выбора в лечении данной патологии [31].

Выбор антигипертензивной терапии во многом опирается на переносимость лечения и достижение целевых уровней АД [14, 15]. С учетом неоднозначности рекомендаций в отношении выбора конкретной группы препаратов для лечения молодых пациентов с проведенной трансплантацией почки, а также исходных уровней АД 140-150/90 мм рт.ст., данной пациентке была рекомендована монотерапия препаратом из группы иАПФ. Принимая во внимание достижение целевого уровня АД (120-130/80 мм рт.ст.), а также хорошую переносимость лечения и высокую приверженность к нему, было принято решение воздержаться от последующего назначения комбинированной антигипертензивной терапии во избежание снижения систолического АД ≤ 120 мм рт.ст., что может привести к гипоперфузии жизненно важных органов и связанных с этим нежелательных эффектов [14]. Кроме того, было показано, что раннее назначение иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина безопасно и эффективно для снижения протеинурии, стабилизации уровня АД, замедления развития почечной недостаточности и увеличения продолжительности жизни у пациентов с СА [32]. Исходя из этого, своевременное проведение трансплантации почки и последующее назначение препаратов из группы иАПФ для лечения ренопаренхиматозной АГ у данной пациентки являлось обоснованным и может способствовать не только улучшению качества жизни, но и повышению выживаемости [33].

Заключение

Таким образом, течение синдрома Альпорта отличается разнообразием клинических проявлений, включая вторичную ренопаренхиматозную артериальную гипертензию. При наличии х-сцепленного аутосомно-доминантного COL4A5 варианта заболевания у женщин также возможно раннее развитие терминальной ХПН, при этом может отсутствовать значимое поражение органов слуха и зрения. В то же время, своевременно проведенное комплексное лечение может препятствовать дальнейшему развитию тяжелых органических поражений и приводит к более благоприятному варианту течения заболевания.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Корнильцева Е.А.: написание текста рукописи, составление таблицы, доработка и предоставление иллюстративного материала

Школина П.С.: поиск литературы, написание текста рукописи, составление таблицы, рисунок

Слепова О.А.: написание текста рукописи, составление таблицы, рисунок, итоговые выводы

Ташина Е.И.: сбор данных, доработка текста, предоставление иллюстративного материала
Энхтайван Б.: сбор данных, доработка текста, предоставление иллюстративного материала
Алтемирова Х.Х.: сбор данных, доработка текста, доработка и предоставление иллюстративного материала
Юсупова А.О.: научное руководство, итоговые выводы, утверждение окончательного варианта статьи
Беленков Ю.Н.: научное руководство, итоговые выводы, утверждение окончательного варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Korniltseva E.A.: writing of the manuscript, composition of the table, revision of illustrative material

Shkolina P.S.: search for literature sources, writing of the manuscript, composition of table and figures

Slepova O.A.: writing of the manuscript, composition of table and figures, editing of the article

Tashina E.I.: data collection, text revision, provision of illustrative material

Enkhtaivan B.: data collection, text revision, provision of illustrative material

Altemirova Kh.Kh.: data collection, text revision, provision and composition of illustrative material

Iusupova A.O.: scientific advice, editing of the article, approval of the final version of the manuscript

Belenkov Yu.N.: scientific advice, editing of the article, final conclusion, approval of the final version of the manuscript

Список литературы / References:


- Gibson J., Fieldhouse R., Chan M.M.Y., et al. Prevalence Estimates of Predicted Pathogenic COL4A3-COL4A5 Variants in a Population Sequencing Database and Their Implications for Alport Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2021;32(9):2273–2290. DOI: 10.1681/ASN.2020071065.
- Kamiyoshi N., Nozu K., Fu X.J., et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2016;11(8):1441–1449. DOI: 10.2215/CJN.01000116.
- Graziani L., Minott, C., Carriero M.L., et al. A Novel COL4A5 Pathogenic Variant Joins the Dots in a Family with a Synchronous Diagnosis of Alport Syndrome and Polycystic Kidney Disease. *Genes*. 2024;15(5):597. DOI: 10.3390/genes15050597.
- Boudko S.P., Danylyevych N., Hudson B.G., et al. Basement membrane collagen IV: Isolation of functional domains. *Methods Cell Biol*. 2018;143:171–185. DOI: 10.1016/bs.mcb.2017.08.010.
- Kashtan C.. Multidisciplinary Management of Alport Syndrome: Current Perspectives. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2021;14:1169–1180. DOI: 10.2147/JMDH.S284784.
- Savage J., Lipska-Zietkiewicz B.S., Watson E., et al. Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2022;17(1):143–154. DOI: 10.2215/CJN.04230321.
- Mahrous N.N., Jamous Y.F., Almatrafi A.M., et al. A Current Landscape on Alport Syndrome Cases: Characterization, Therapy and Management Perspectives. *Biomedicines*. 2023;11(10):2762. DOI: 10.3390/biomedicines11102762.
- Savage J.. Alport syndrome: deducing the mode of inheritance from the presence of haematuria in family members. *Pediatric nephrology*. 2020;35(1):59–66. DOI: 10.1007/s00467-018-4121-1.
- Gillion V., Dahan K., Cosyns J.P., et al. Genotype and Outcome After Kidney Transplantation in Alport Syndrome. *Kidney international reports*. 2018;3(3):652–660. DOI: 10.1016/j.ekir.2018.01.008.
- Kim, S., Kwon, S.H. Renal transplantation in Alport syndrome. *Kidney research and clinical practice*. 2024;10.23876/j.krcp.24.143. DOI: 10.23876/j.krcp.24.143.
- Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I., et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2003;14(10):2603–2610. DOI: 10.1097/01.asn.0000090034.71205.74.
- Adone A., Anjankar A. Alport Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(10):e47129. DOI: 10.7759/cureus.47129.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117 [in Russian].
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3/. (дата обращения: 01.07.2025). Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). 2024. [Electronic resource] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/469_3/. (date of the application: 01.07.2025) [in Russian].
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 99(3S), S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
- Alport A.C.. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*. 1927; 1(3454):504–506. DOI: 10.1136/bmj.1.3454.504. PMID: 20773074; PMCID: PMC2454341.
- Kleppel M.M., Kashtan C.E., Butkowski R.J. et al. Alport familial nephritis. Absence of 28 kilodalton non-collagenous monomers of type IV collagen in glomerular basement membrane. *J Clin Invest*. 1987; 80(1):263–266. DOI: 10.1172/JCI113057. PMID: 3298322; PMCID: PMC442227.
- Wickman L., Hodgins J.B., Wang S.Q., et al. Podocyte Depletion in Thin GBM and Alport Syndrome. *PLoS one*. 2016; 11(5):e0155255. DOI: 10.1371/journal.pone.0155255.
- Ding F., Wickman L., Wang S.Q., et al. Accelerated podocyte detachment and progressive podocyte loss from glomeruli with age in Alport Syndrome. *Kidney international*. 2017; 92(6):1515–1525. DOI: 10.1016/j.kint.2017.05.017.
- Yamamura T., Nozu K., Fu X.J., et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney international reports*. 2017; 2(5):850–855. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.04.011.
- Goka S., Copelovitch L., Levy Erez, D. Long-term outcome among females with Alport syndrome from a single pediatric center. *Pediatric nephrology*. 2021; 36(4):945–951. DOI: 10.1007/s00467-020-04748 4.
- Raju P., Cimaluk D., Korbet S.M. The variable course of women with X-linked Alport Syndrome. *Clinical kidney journal*. 2013;6(6):630–634. DOI: 10.1093/cjkj/sft107.
- Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I., et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype- phenotype correlations in males. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2000;11(4):649–657. DOI: 10.1681/ASN.V114649.

24. Savige J., Colville D., Rheault M., et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2016;11(9):1713–1720. DOI: 10.2215/CJN.00580116.
25. Guimaraes T.A.C., Arram E., Shakarchi A.F., et al. Inherited causes of combined vision and hearing loss: clinical features and molecular genetics. *The British journal of ophthalmology*. 2013;107(10):1403–1414. DOI: 10.1136/bjo-2022-321790.
26. Savige J., Sheth S., Leys A., et al. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2015;10(4):703–709. DOI: 10.2215/CJN.10581014.
27. De Silva S.R., Arno G., Robson A.G., et al. The X-linked retinopathies: Physiological insights, pathogenic mechanisms, phenotypic features and novel therapies. *Progress in retinal and eye research*. 2021;82:100898. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100898.
28. Tsukikawa M., Stacey A.W. A Review of Hypertensive Retinopathy and Choroidretinopathy. *Clinical optometry*. 2020;12:67–73. DOI: 10.2147/OPPO.S183492.
29. Jang Y., Jung J.H. Alport syndrome and eye. *Kidney research and clinical practice*. 2024;10.23876/j.krcp.24.080. DOI: 10.23876/j.krcp.24.080.
30. Kashtan C.E. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2021;77(2):272–279. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.03.026.
31. Горяинов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., и др. Аллотрансплантация почки от живых родственных доноров больным с синдромом Альпорта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;(1):50–54. DOI: 10.17116/hirurgia2016150-54. Goriainov V.A., Kaabak M.M., Babenko N.N., et al. Kidney allotransplantation from alive related donor in patients with Alport syndrome. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2016;(1):50–54. DOI: 10.17116/hirurgia2016150-54 [in Russian].
32. Zhang Y., Wang F., Ding J., et al. Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome. *Pediatric nephrology*. 2016;31(1):67–72. DOI: 10.1007/s00467-015-3184-5.
33. Gregorio V., Caparali E.B., Shojaei A., et al. Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney medicine*. 2023;5(5):100631. DOI: 10.1016/j.xkme.2023.100631.

Информация об авторах

Корнильцева Екатерина Александровна — студент 5 курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79152875093; e-mail: ekateruna78@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8943-0637>.

Школина Полина Сергеевна — студент 5 курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79680508683; e-mail: ps.shkolina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5603-2921>.

Слепова Ольга Александровна  — к.м.н., ассистент кафедры Госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79175462718; e-mail: slepova_o_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1172-1116>.

Ташина Елена Ивановна — врач-кардиолог отделения кардиологии № 1 Университетской клинической больницы № 1, аспирант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79257779890; e-mail: tashina97@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9071-5613>.

Энхтайван Байгаль — аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79772957400; e-mail: baigal_1026@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9530-3094>.

Алтемирова Хадишат Хамидовна — врач-офтальмолог отделения диагностических исследований ФГБНУ НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова, e-mail: altemirovah@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7055-0373>.


Юсупова Альфия Оскаровна — к.м.н., профессор кафедры Госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +79035946867; e-mail: yusupova_a_o@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9744-9183>.

Беленков Юрий Никитич — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), +74992484643; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>.

About the authors

Korniltseva Ekaterina Alexandrovna — 5th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79152875093; e-mail: ekateruna78@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8943-0637>.

Shkolina Polina Sergeevna — 5th year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79680508683; e-mail: ps.shkolina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5603-2921>.

Slepova Olga Alexandrovna  — candidate of medical sciences, assistant of Department of Hospital Therapy № 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79175462718; e-mail: slepova_o_a@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1172-1116>.

Tashina Elena Ivanovna — cardiologist of department of cardiology № 1 of Clinical Hospital № 1, postgraduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79257779890; e-mail: tashina97@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9071-5613>.

Enkhtaiwan Baigali — postgraduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79772957400; e-mail: baigal_1026@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9530-3094>.

Altemirova Khadishat Khamidovna — ophthalmologist of the Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution of Science "M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases", Moscow. e-mail: altemirovah@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7055-0373>.

Iusupova Alfiya Oskarovna — candidate of medical sciences, professor of Department of Hospital Therapy № 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +79035946867; e-mail: yusupova_a_o@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9744-9183>.

Belenkov Yuri Nikitich — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy № 1 of the Institute of Clinical Medicine n.a. N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow. +74992484643; e-mail: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-59-68

УДК 616.12-008.331.1-039-07-085

EDN: XNQWKG



Р.А. Можяев¹, А.В. Новикова², Е.Ю. Нечаева³,
П.П. Борисова², Я.С. Пузанова², А.И. Разитдинов⁴,
А.А. Клименко²

¹ — ФГБУ Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ, Москва, Россия,

² — Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ — Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова, Москва, Россия

⁴ — КГУ им. К.Э. Циолковского, Калуга, Россия

ГИПЕРРЕНИНОВАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

R.A. Mozhaev¹, A.V. Novikova², E.Y. Nechaeva³,
P.P. Borisova², I.S. Puzanova², A.I. Razitdinov⁴,
A.A. Klimenko²

¹ — Federal State Budgetary Institution «Clinical Hospital No. 1», Moscow, Russia

² — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ — Vorohobov's City Clinical Hospital No.67, Moscow, Russia

⁴ — Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski, Kaluga, Russia

Hyperreninic Arterial Hypertension — Difficulties in Differential Diagnosis. Clinical Observation

Резюме

Вторичные формы артериальной гипертензии (ВтАГ) характеризуются наличием конкретной потенциально устранимой причины повышения артериального давления (АД), более высокими его значениями, нередко рефрактерностью к гипотензивной терапии и большей распространенностью среди лиц молодого возраста. Диагностика ВтАГ предполагает поиск причин по принципу «от простого к сложному» на амбулаторном и стационарном этапах обследования. В статье описан клинический случай 44-летней женщины без факторов риска АГ, госпитализированной по поводу гипертонического криза на фоне неконтролируемой АГ. Была проведена многоэтапная лабораторная и инструментальная диагностика для исключения почечной, эндокринной, сосудистой патологии. Высокие значения ренина при нормальных показателях других гормонов надпочечников, гипофиза, щитовидной и паращитовидной желез послужили основанием для поиска ренальной и экстраренальной ренинпродуцирующей опухоли, результатом которого стала постановка диагноза гиперрениновой эссенциальной АГ. В статье приводится классификация ВтАГ с перечнем рекомендованных диагностических мероприятий, принципы терапии гиперрениновой АГ, имеющие практическое значение для терапевта, врача общей практики, эндокринолога, нефролога.

Ключевые слова: вторичная артериальная гипертензия, эндокринная АГ, гиперрениновая АГ, ренинома, селективный забор крови из почечных вен, диагностика, лечение

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в статье «ГИПЕРРЕНИНОВАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ» для журнала «Архивъ внутренней медицины»

Статья получена 09.07.2025 г.

Одобрена рецензентом 17.09.2025 г.

Принята к публикации 09.10.2025 г.

Для цитирования: Можаяев Р.А., Новикова А.В., Нечаева Е.Ю. и др. ГИПЕРРЕНИНОВАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 59-68. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-59-68. EDN: XNQWKQ

Abstract

Secondary arterial hypertension (SAH) is characterised by the presence of a specific potentially treatable cause of hypertension, higher blood pressure (BP) values, often refractory to hypotensive therapy, and higher prevalence in young adults. Diagnosis of VtAH involves searching for causes according to the principle 'from simple to complex' at the outpatient and inpatient stages of examination. The article describes a clinical case of a 44-year-old woman without risk factors for AH, hospitalised for hypertensive crisis on the background of uncontrolled AH. Multistage laboratory and instrumental diagnostics was performed to exclude renal, endocrine, vascular pathology. High values of renin with normal values of other hormones of adrenal, pituitary, thyroid and parathyroid glands were the basis for searching for renal and extrarenal renin-producing tumours, which resulted in the diagnosis of hyperrenin essential AH. The article presents the classification of VtAH with a list of recommended diagnostic measures, principles of therapy of hyperrenin AH, which are of practical importance for the therapist, general practitioner, endocrinologist, nephrologist.

Key words: secondary arterial hypertension, endocrine AH, hyperreninemic AH, reninoma, selective renal vein blood sampling, diagnosis, treatment

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «Hyperrenin Arterial Hypertension — Difficulties in Differential Diagnosis. Clinical Observation» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 09.07.2025

Reviewer approved 17.09.2025

Accepted for publication on 09.10.2025

For citation: Mozhaev R.A., Novikova A.V., Nechaeva E.Y. et al. Hyperrenin Arterial Hypertension — Difficulties in Differential Diagnosis. Clinical Observation. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 59-68. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-59-68. EDN: XNQWKQ

АГ — артериальная гипертензия, ВтАГ — вторичная артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЦНС — центральная нервная система, ЭКГ — электрокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭОС — электрическая ось сердца, ФВ — фракция выброса, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЧД — частота дыхания, ГЗТ — гормональная заместительная терапия, 5-ОИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, АНФ — антинуклеартный фактор, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АТдсДНК — антитела к двуспиральной ДНК, АТ к Scl-70 — антитела к склеродерме 70, АРА — антагонисты ангиотензина II, АМКР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, УЗИ — ультразвуковое исследование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитнорезонансная томография, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, ОБП — органов брюшной полости, ИФА — Иммуноферментный анализ, ССС — сердечно-сосудистая система, ЛП — лекарственный препарат, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ВРЭАГ- высокорениновая эссенциальная АГ

Введение

Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия (ВтАГ) — это тип гипертонии, которая по определению вызвана идентифицируемой основной причиной [1].

Вторичные формы АГ выявляют в 5-25% случаев всех гипертензий [1]. Первичная АГ, она же эссенциальная, а в русскоязычной среде — гипертоническая болезнь, не требует дополнительного выяснения причин возникновения, в отличие от вторичной, при подозрении на которую необходимо исключать другие состояния, способные запустить устойчивое повышение АД. К таким состояниям относятся заболевания почек и почечных сосудов, эндокринная патология с вовлечением любой железы внутренней секреции и/или нарушением регуляции ее функции, патология ЦНС, как очаговая, так и диффузная, лекарственная ятрогения, аномалии сосудов. Важным аспектом верификации этиологии гипертензии является в определенных клинических ситуациях возможность ее полного или

частичного обратного развития, в том числе при устранении причины хирургическим способом.

Одним из самых характерных признаков ВтАГ является молодой возраст пациента (исключением является реноваскулярная гипертензия у пожилых лиц в результате стенозирующего атеросклероза почечных артерий). Неэффективность оптимальной медикаментозной терапии, истинная рефрактерность у лиц среднего и пожилого возраста вынуждают клинициста расширять круг диагностических мероприятий в поисках дополнительных причин поддержания высокого АД. Игнорирование клинических маркеров ВтАГ чревато заведомо высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в любом возрасте.

Распространенность причин ВтАГ различается в отдельных возрастных группах. Так, среди лиц молодого возраста наиболее частой причиной высокой АГ является патология щитовидной железы, фибромукулярная дисплазия и поражение паренхимы почек и мочевыводящих путей (интерстициальные нефриты,

гломерулопатии, в особенности диабетическая, амилоидоз почек, мочекаменная болезнь, инфраренальная хроническая обструкция) [2]. Поражение надпочечников чаще встречается среди лиц от 40 до 64 лет [1]. В данной возрастной группе, к сожалению, недооценивается синдром обструктивного апноэ сна как причины ВтАГ [3]. Из лекарственных средств, запускающих повышение АД в молодой когорте и среди лиц среднего возраста, большая роль принадлежит, безусловно, нестероидным противовоспалительным препаратам с их нефротоксичным эффектом. Реже применяются в популяции, но часто вызывают АГ глюкокортикостероиды; оральные контрацептивы; назальные адреномиметики; психостимуляторы (амфетамин, кокаин, экстази); иммуносупрессивные препараты, обладающие вазоспастическим эффектом (циклоспорин, такролимус); лакрица, стимулирующая минералкортикоидные рецепторы.

Приводим клинический случай АГ у молодой женщины, потребовавший детального дифференциально-диагностического поиска ВтАГ.

Описание клинического случая

Пациентка М., 44 лет, юрист, преподаватель, 24.09.2023 почувствовала дискомфорт в левой половине грудной клетки (чувство жара и жжения) без связи с физической нагрузкой на фоне повышения АД до 160/106 мм рт. ст., учащение пульса до 112 уд/мин. За 3 дня до госпитализации пациентка впервые отметила выраженную общую слабость, эпизоды подъемов АД, сопровождающихся приливами, чувством жара, снижением аппетита, тошнотой и диареей. В связи с неэффективностью антигипертензивной терапии и ухудшением общего состояния пациентка была госпитализирована по каналу скорой медицинской помощи в ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова в отделение анестезиологии-реанимации с диагнозом «Гипертоническая болезнь, неконтролируемая. Недостижение целевых цифр АД». ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 79 в минуту, отклонение ЭОС вправо, тропониновый тест отрицательный (тропонин I 0,024 нг/мл). ЭхоКГ: сократительная способность сердца в норме (ФВ 62%), полости не расширены, значимого нарушения работы клапанов не выявлено. После стабилизации АД переведена в кардиологическое отделение с диагнозом «ИБС: впервые возникшая стенокардия. Гипертоническая болезнь 3 ст. Гипертонический криз от 24.09.2023.», риск летального исхода оценен как низкий (Grace 38 баллов), коронароангиография не выполнялась, запланированы повторная эхокардиография, суточное мониторирование АД, мониторирование ЭКГ по Холтеру. На фоне приема эналаприла 2.5 мг 2 раза в сутки целевые цифры АД были достигнуты, однако сохранялась выраженная слабость, в анализах крови двукратно определялась гипокалиемия 2,48 ммоль/л, что потребовало назначения глюкозо-калиево-инсулиновой смеси (400 мл 5% раствора глюкозы, 40 мл 4% раствора калия хлорида и 8 единиц инсулина, № 3) и антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон 25 мг, в связи с сохранением гипокалиемии доза увеличена до 50 мг в сутки).

Учитывая молодой возраст и подозрение на вторичную АГ, для уточнения ее причин пациентка была консультирована сотрудниками кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В ходе сбора анамнеза было выяснено, что впервые повышение АД возникло во время 1-ой беременности, которая наступила в возрасте 34 лет в результате экстракорпорального оплодотворения (период подготовки протекал без осложнений). Беременность сопровождалась эклампсией и HELLP синдромом, были исключены наследственные тромбофилии и антифосфолипидный синдром. После родоразрешения (путем кесарева сечения на сроке 31 неделя) сохранялась стойкая АГ, пациентка принимала гипотензивную терапию (периндоприл 5 мг + индапамид 1.25 мг) и изоптин 250 мг по ½ таб. 2-я беременность наступила через 4 года самостоятельно, также сопровождалась эклампсией. Родились двое здоровых детей. После вторых родов наблюдалось повышение АД до 145/98 мм рт. ст., которое пациентка плохо переносила, по назначению лечащего врача принимала амлодипин 5 мг + лозартан 100 мг в сутки. В связи с ранней естественной менопаузой в возрасте 41 года на протяжении 3 лет по настоящее время по назначению гинеколога принимает фемостон (дидрогестерон 10 мг + эстрадиол 1 мг). За 3 месяца до госпитализации перенесла тяжелый стресс (смерть одновременно нескольких родственников), АГ приняла кризовое течение с максимальными цифрами до 160/110 мм рт. ст., сопровождающееся тошнотой, рвотой и диареей на фоне высоких цифр. Нарушений электролитного баланса до госпитализации не отмечалось.

При осмотре в отделении кардиологии общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Кожа и слизистые нормальной окраски, тургор сохранен, цианоз и отеки отсутствуют. ИМТ 19,5 кг/м². Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Перкуторно в легких ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18/мин, Sat O₂ 96%. На обеих руках систолическое давление 118 и 120 мм рт.ст.; диастолическое — 72 и 75 мм рт.ст.; ЧСС 64 в минуту. Перкуторно границы сердца не расширены, аускультация — I тон на верхушке ослаблен, выслушивается мягкий систолический шум, проводящийся в левую подмышечную область, расщепление II тона над аортой. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка перкуторно не увеличены. Мочеиспускание 1,5-2 литра в день. Состояние эндокринной системы: щитовидная железа по консистенции эластичная, не увеличена (0 ст. по ВОЗ), безболезненна при пальпации. Парашитовидные железы, надпочечники, поджелудочная железа не пальпируются. Глазные симптомы отрицательны.

В ходе стандартной лабораторной диагностики было выявлено снижение общего белка 54,1 г/л (норма 66,0-83,0); мочевины 1,62 ммоль/л (норма 2,80-7,20); креатинина 44,4 ммоль/л (норма 49,0-90,0)/ Натрий составил 139 ммоль/л (норма 136-145 ммоль/л), глюкоза крови натощак 4,2 ммоль/л (норма 3,5-5,5 ммоль/л).

Обращала на себя внимание сохраняющаяся гипокалиемиия 2,8 ммоль/л. Липидный профиль — общий холестерин 4,3; ЛПНП 1,59; ЛПВП 2,1; триглицериды 1,8 ммоль/л. В общем анализе мочи — норма, альбуминурия отсутствовала.

Проводился дифференциальный диагноз между эссенциальной АГ и вторичной при патологии щитовидной железы, ренальной, реноваскулярной, надпочечниковой, лекарственной, в т.ч. эстроген-индуцированной АГ (табл. 2).

С учетом лабораторных возможностей отделения были оценены уровни гормонов щитовидной железы, АКТГ, ренина, кортизола, альдостерона, паратгормона, выполнены МРТ органов брюшной полости с контрастированием. ТТГ, Т3 и Т4 свободный были в норме, гормоны надпочечников — кортизол сыворотки и слюны, альдостерон сыворотки, на фоне отмены за сутки антигипертензивной терапии антагонистами рецепторов ангиотензина-2 и антагонистами минералкортикоидных рецепторов также в норме, АКТГ незначительно снижен. Малая дексаметазоновая пробы отрицательная. Исключены гиперкортицизм

и гиперальдостеронизм. Ренин превышал референсные значения в 10 раз (табл. 1).

Проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, при котором были зафиксированы суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, показатель variability ритма сердца в норме, среднесуточная ЧСС 70 в минуту. Суточное мониторирование АД (26.09.2023) показало, что дневной профиль АД соответствует пограничной диастолической гипертензии с максимальными значениями АД 156/104 мм рт. ст.; ночной профиль АД нормотензивного типа с максимальными значениями АД 127/82 мм рт. ст.; variability АД в пределах нормативных значений, среднесуточное значение пульсового АД в норме. При ультразвуковом исследовании почек с доплером слева выявлена дополнительная артерия, идущая выше основной, к верхнему сегменту почки; паренхима нормальной эхогенности, с нормальной кортикомедулярной дифференциацией; контуры обеих почек четкие, ровные. Было выполнено МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (27.09.2023), патологии выявлено не было.

Таблица 1. Гормональный статус пациентки «гипофиз-надпочечники» в динамике.

	26.09.23	30.09	04.10	17.10	26.10	02.11.23	Референсные значения
АКТГ	6,9		8,6	9,6		12,9	7,2-63,3 пг/мл
Ренин плазмы	>300	252,3	400	445		150,6	2,8-39,9 мкМЕ/мл
Альдостерон		230		лежа 180 сидя 457			69,8-1085,8 пмоль/л
Калий	2,8	3,4	4,6	3,92		4,12	3,5-5,1 ммоль/л
Натрий	139	142	145	143		142	136-145 ммоль/л
Кортизол сыворотки	394,8		374	428		402	177 — 629 нмоль/л
Своб. метанефрин плазмы			0,32	0,2			0-0,49 нмоль/л
Хромагранин А плазмы			55,55	45			0 — 100 мкг/мл
Серотонин сыворотки					0,24		0,22-2,05 мкмоль/л
Ванилилминдальная кислота					3,3		1,4-6,5 VMA мг/сутки
Гомованилиновая кислота					3,1		1,4-8,8 HVA мг/сутки
5-ОИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота)					2,48		2-7 5-HIAA мг/сутки

Table 1. Hormonal status of the patient 'pituitary-adrenal' over time.

	26.09.23	30.09	04.10	17.10	26.10	02.11.23	Reference values
ACTH	6,9		8,6	9,6		12,9	7,2-63,3 pg/ml
Plasma Renin	>300	252,3	400	445		150,6	2,8-39,9 μIU/mL
Aldosterone		230		lying 180 sitting 457			69,8-1085,8 pmol/l
Potassium	2,8	3,4	4,6	3,92		4,12	3,5-5,1 mmol/l
Sodium	139	142	145	143		142	136-145 mmol/l
Serum Cortisol	394,8		374	428		402	177 — 629 nmol/l
Free plasma methanephrene			0,32	0,2			0-0,49 nmol/l
Plasma Chromagranin A			55,55	45			0 — 100 mcg/ml
Serum Serotonin					0,24		0,22-2,05 mmol/l
Vanillylmandal acid					3,3		1,4-6,5 VMA mg/day
Homovanilic acid					3,1		1,4-8,8 HVA mg/day
5-HIAA (5-hydroxyindolacetic acid)					2,48		2-7 5-HIAA mg/day

У пациентки достигнуты цифры АД 120/75 мм рт. ст. на фоне приема валсартана 40 мг 2 раза в сутки и амлодипина 5 мг в сутки, выписана с диагнозом «Артериальная гипертензия вторичная 2 степ., ренин-индуцированная. Преждевременная менопауза, постоянная ГЗТ (Фемостон 10 мг + 1 мг и 1 мг)» с рекомендацией продолжить подобранную терапию и проконсультироваться у эндокринолога.

Следующим этапом стало исключение феохромоцитомы и параганглиомы (вненадпочечниковой феохромоцитомы). Амбулаторно исследован свободный метанефрин плазмы, хромогранин А плазмы — в норме. Был продолжен поиск эндокринной АГ, ассоциированной с секрецией ренина — рениномы (синдром Robertson-Kihara), а также эктопической ренин-секретирующей опухоли (в легких, поджелудочной железе, маточных трубах). Было рекомендовано проведение скинтиграфии надпочечников и почек (статической), МРТ головного мозга (зона гипофиза). В случае сомнительных/отрицательных данных МРТ, КТ с контрастированием брюшной полости, почек и надпочечников, грудной клетки для исключения рениномы малых размеров было рекомендовано проведение селективного забора крови из почечных вен с определением соотношения содержания ренина с обеих сторон и нижней полой вене в условиях специализированного учреждения.

20.10.2023 пациентка консультирована нефрологом в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. АД 120/70 мм рт.ст., ренин сыворотки повышен (400 ммоль/л), метанефрины/норметанефрины и ТТГ в норме, С3-, С4-компоненты комплемента в норме, клиренс креатинина 53 мл/мин, микроальбуминурия 5 мг/л, плотность мочи не снижена, калий 3,92 ммоль/л. Заключение нефролога: «Генез эпизодов тошноты и рвоты на фоне нормальных значений АД остается неясен, рекомендована консультация мигренолога». 24.10.2024 пациентка консультирована в Эндокринологическом научном центре, определен стероидный профиль сыворотки (мультистероидный анализ методом жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС\МС) — без патологии, калий 3,92 ммоль/л — норма, уровень ренина значимо повышен — 428 ммоль/л, установлен диагноз «Преждевременное истощение яичников, медикаментозная субкомпенсация. Артериальная гипертензия эндокринного генеза? Ренинома? Карциноидный синдром?» Было рекомендовано проведение МСКТ почек, анализ крови на Хромогранин А, серотонин, суточный анализ мочи на 5-ОИУК, т.е. концентрация метаболитов адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в суточной моче для диагностики нейроblastомы, феохромоцитомы, карциноидной и других нейроэндокринных опухолей. Пациентка консультирована гинекологом, чувство жжения в затылке, плече, грудной клетке, озноб, тошнота были расценены как проявления менопаузы, увеличена доза Фемостон 2 (дидрогестерон 10 мг+эстрадиол 2 мг). 28.09.2023 выполнена МСКТ органов брюшной полости, почек и надпочечников с контрастированием — без патологии.

26.10.2023 выполнены анализы на серотонин сыворотки 0,24 мкмоль/л (норма 0,22-2,05 мкмоль/л); метаболиты катехоламинов в суточной моче — ванилминдальная кислота (окончательный метаболит катехоламина) 3,3 мг/сутки (норма 1,4-6,5 VMA мг/сутки); гомованилиновая кислота (окончательный метаболит дофамина) 3,1 мг/сут (норма — 1,4-8,8 HVA мг/сутки); 5-ОИУК (5-гидроксииндолуксусная кислота, основной метаболит серотонина) 2,48 (норма 2-7 5-Н1АА мг/сутки); хромогранин А сыворотки (маркер нейроэндокринной ткани и различных нейроэндокринных опухолей) 1,47 мкг/мл (норма 0 — 100 мкг/мл). Дополнительно определены уровни фолиевой кислоты 7 нмоль/л (норма 7 — 39,7 нмоль/л), цианокобаламина — 478 пг/мл (норма 197-771 пг/мл). Рекомендован прием комбинированной гипотензивной терапии (лозартан 50 мг 2 раза в сутки, верошпирон 25 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сутки), с положительным эффектом, контроль калия 1 раз в 3 месяца. В динамике от 02.11.2023 показатель ренина плазмы оставался повышенным 150 ммоль/л, вероятнее всего в связи терапией АМКР и добавлением бета-блокаторов. 06.11.2024 проведена МР-ангиография почек — без патологии. Таким образом, была исключена ренинсинтезирующая опухоль, диагноз сформулирован как «Артериальная гипертензия эссенциальная, гиперрениновая форма, 1 стадия, достигнутые целевые цифры АД, риск ССС по шкале SCORE — 4% низкий».

Согласно анамнезу, течение заболевания на протяжении 2-х лет было благоприятным, самочувствие оставалось нормальным, специалистом Эндокринологического научного центра рекомендован постоянный прием подобранной гипотензивной терапии под контролем цифр АД и пульса, ежегодное лабораторно-инструментальное обследование и наблюдение специалистами кардиологом и эндокринологом.

Обсуждение

Диагностика симптоматических АГ в реальной клинической практике осуществляется по принципу «от простого к сложному» и очередность обследования определяется предполагаемым видом ВтАГ. В таблице 2 приводится перечень *скрининговых методов* диагностики и *углубленного обследования* в зависимости от вида ВтАГ.

При составлении диагностического алгоритма необходимо учитывать, что «классические» гормоны, непосредственно влияющие на тонус сосудистой стенки и объем циркулирующей крови — это гормоны разных отделов надпочечников (кортизол, норадреналин, адреналин, альдостерон). Так, оценку гиперкортицизма (повышение уровня кортизола) следует проводить на фоне малой пробы с дексаметазоном. А адреналин и норадреналин — коротко живущие молекулы, поэтому оценку нужно проводить по суточному анализу мочи на нор- и метанефрины; особенно информативен анализ, если пробы мочи взяты после гипертонического криза. Оценивать уровень альдостерона целесообразно в комплексе с активностью ренина плазмы при достижении целевого диапазона калия сыворотки крови.

Таблица 2. Скрининговые методы и методы углубленной диагностики при ВмАГ [1]

Варианты ВмАГ	Основные причины	Методы диагностики
Рено-паренхиматозные	<ul style="list-style-type: none"> – Хр. пиелонефрит – Острый/ хронический гломеруло-нефриты – Поликистозная болезнь почек – Обструктивная нефропатия – Тубуло-интерстициальный нефрит, в т.ч. лекарственный – Системные заболевания соединительной ткани с поражением почек – Дисплазия почек – Врожденные аномалии и рубцовые изменения 	<ul style="list-style-type: none"> – Анализ крови на креатинин и мочевины, мочевую кислоту, – общий анализ мочи с лейкоцитарной формулой, ан. мочи по Нечипоренко, по Зимницкому, – суточная альбуминурия, суточная протеинурия, креатинин с суточной мочи, суточная урикозурия, СКФ (расчетная формула СКД-ЕРІ, клиренс креатинина по пробе Реберга-Тареева), – АНФ, АНЦА, АТдсДНК, АТ к Scl-70, IgA сыворотки, иммуноэлектрофорез белков сыворотки и мочи – Дуплексное исследование (УЗИ почечных артерий) (оценка кровотока в почечных артериях), КТ нативная, статическая и/или динамическая скintiграфия почек – Нефробиопсия с проведением ИГХ* в том числе с окраской конго-рот – Консультация нефролога
Реноваскулярные	<ul style="list-style-type: none"> – Фибромышечная дисплазия – Атеросклероз почечных артерий – Крупные кисты, расположенные в воротах почки – Опухоль почки – Васкулит крупных сосудов 	<ul style="list-style-type: none"> – Дуплексное исследование (УЗИ почечных артерий) — пиковая скорость кровотока > 2 м/сек (в норме до 1 м/сек) – МР-ангиография (3D с гадолинием) – КТ-аортография, ангиография почечных артерий – КТ ОБП с контрастированием
Патология щитовидной железы	<ul style="list-style-type: none"> Гипотиреоз Гипертиреоз 	<ul style="list-style-type: none"> I этап — уровень ТТГ в крови (ИФА) II этап — свободный Т4 и общий Т3 – УЗИ, скintiграфия щитовидной железы
Феохромоцитомы	Опухоль, исходящая из хромаффинных клеток надпочечников, секретирующих один или несколько катехоламинов: адреналин, норадреналин, дофамин	<ul style="list-style-type: none"> – Фракционированные метанефрины (свободные и конъюгированные) в плазме крови, в суточной моче (при отмене ЛП, влияющих на эти показатели**) [см. раздел «Лекарственные средства, продукты питания и напитки, способные вызвать АГ»] (ИФА) [4], – Прямой ренин сыворотки, активность ренина плазмы – Альдостерон и калий сыворотки – АКТГ – Серотонин сыворотки – Ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота и 5-ОИУК в суточной моче – Хромогранин А сыворотки – УЗИ почек и надпочечников с доплером, – МСКТ, МРТ надпочечников, грудной и брюшной полости с контрастированием – ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой или изотопом Галлия 68
Гиперкортицизм	<ul style="list-style-type: none"> Эндогенный Экзогенный 	<ul style="list-style-type: none"> – Свободный кортизол: в сыворотке крови, в образце слюны в вечернее время или в суточной моче (двукратное определение) – Супрессивный тест с 1 мг дексаметазона – АКТГ, пролактин, соматостатин сыворотки – УЗИ почек и надпочечников с доплером, – МСКТ, МРТ надпочечников, грудной и брюшной полости с контрастированием – ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой или изотопом Галлия 68
Первичный гиперальдостеронизм	Синдром Конна	<ul style="list-style-type: none"> – Калий в сыворотке крови – Альдостерон сыворотки – Активность ренина в плазме крови — на фоне отмены ИАПФ, АРА, АМКР – УЗИ почек и надпочечников с доплером, – МСКТ, МРТ надпочечников, грудной и брюшной полости с контрастированием – ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой или изотопом Галлия 68
Ренинома	<ul style="list-style-type: none"> Ренинпродуцирующая опухоль почек или экстраренальной локализации, Множественная эндокринная неоплазия 	<ul style="list-style-type: none"> – Прямой ренин сыворотки, активность ренина плазмы – Альдостерон и калий сыворотки – АКТГ – УЗИ почек и надпочечников с доплером, – МСКТ, МРТ надпочечников, грудной и брюшной полости – Селективный забор крови из почечных вен с латерализацией и нижней полой вены – ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой или изотопом Галлия 68
Патология околощитовидных желез	Гиперпаратиреоз	<ul style="list-style-type: none"> – Общий и ионизированный кальций сыворотки крови, паратгормон – УЗИ, скintiграфия щитовидной железы и паращитовидных желез, – ПЭТ-КТ

Таблица 2. (Окончание)

Варианты ВТАГ	Основные причины	Методы диагностики
Синдром обструктивного апноэ	Прерывистый ночной храп, остановка дыхания во сне, никтурия, нарушение сна, дневная сонливость, утренняя головная боль, ожирение	Опросник «шкала сонливости Эпворта»; пульсоксиметрия во время сна
Патология ЦНС (нейрогенная АГ)	Опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения, крупные мальформации церебральных сосудов	– КТ черепа – МРТ головного мозга, в том числе в церебральном режиме
Лекарственные средства, продукты питания и напитки, способные вызвать АГ	Гормональные противозачаточные средства; кортикостероиды; симпатомиметики; минералокортикоиды; кокаин; пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы; нестероидные противовоспалительные средства; циклоспорин; эритропоэтин; ацетаминофен, метилдопа, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, симпатомиметики, ингибиторы обратного захвата катехоламинов, месаламин/сульфасалазин, феноксифен, леводопа, анестетики, L-ДОПА, мочегонные средства в высокой дозе, алкалоиды раувольфии (резерпин), теofilлин, нитроглицерин, кофеин, этанол	

Примечания: * ИГХ — иммуногистохимическое исследование, АНФ — антинуклеарный фактор, АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АТдсДНК — антитела к двуспиральной ДНК, АТ к Scl-70 — антитела к склеродерме 70, АРА — антагонисты ангиотензина II, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, УЗИ — ультразвуковое исследование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МРТ — магнитнорезонансная томография, ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография.

** За 4 часа до исследования не курить, за 3 суток до сдачи анализа исключить из рациона чай, кофе, какао, колу и энергетики, бананы, ананасы, авокадо, томаты, яйца, сыр, шоколад, ванилинсодержащие продукты (выпечка, кондитерские изделия), пиво [4].

Table 2. Screening methods and methods of in-depth diagnosis of SAH [1]

SAH Variants	The main reasons	Diagnostic methods
Renault-parenchymal	<ul style="list-style-type: none"> – Chronic Pyelonephritis – Acute/chronic glomerulonephritis – Polycystic kidney disease – Obstructive nephropathy – Tubulo-interstitial nephritis, including medicinal – Systemic connective tissue diseases with kidney damage – Kidney dysplasia – Congenital anomalies and scarring 	<ul style="list-style-type: none"> – Blood test for creatinine and urea, uric acid, – general urinalysis with leukocyte formula, urine analysis according to Nechiporenko, Zimnitsky, – daily albuminuria, daily proteinuria, creatinine from daily urine, daily uricosuria, GFR (calculated formula CKD-EPI, creatinine clearance according to the Rehberg-Tareev test), – ANF, ANCA, ATdsDNA, AT to Scl-70, serum IgA, immunoelectrophoresis of serum and urine proteins – Duplex examination (ultrasound of the renal arteries) (assessment of blood flow in the renal arteries), CT native, static and/or dynamic renal scintigraphy – Nephrobiopsy with IHC* including congo-mouth staining – Consultation with a nephrologist
Renovascular	<ul style="list-style-type: none"> – Fibromuscular dysplasia – Atherosclerosis of the renal arteries – Large cysts located at the gates of the kidney – Kidney tumor – Vasculitis of large vessels 	<ul style="list-style-type: none"> – Duplex examination (ultrasound of the renal arteries) — peak blood flow rate > 2 m/sec (normally up to 1 m/sec) – MR angiography (3D with gadolinium) – CT aortography, angiography of the renal arteries – CT OBP with contrast
Pathology of the thyroid gland	Hypothyroidism Hyperthyroidism	Stage I — blood TSH level (ELISA) Stage II — free T4 and total T3 – ultrasound, thyroid scintigraphy
Pheochromocytoma	A tumor originating from the chromaffin cells of the adrenal glands that secrete one or more catecholamines: adrenaline, norepinephrine, dopamine	<ul style="list-style-type: none"> – Fractionated methanephrines (free and conjugated) in blood plasma, in daily urine (with the elimination of drugs that affect these parameters [see section “Drugs capable of causing hypertension” and [1*]) (ELISA) [4], – Direct serum renin, plasma renin activity – Serum Aldosterone and potassium – ACTH – Serum serotonin – Vanillylmandic acid, homovanilic acid and 5-OIC in daily urine – Chromogranin A of serum – Ultrasound of the kidneys and adrenal glands with Doppler, -MSCT, MRI of the adrenal glands, thoracic and abdominal cavities with contrast – PET-CT with fluorodeoxyglucose or Gallium isotope 68
Hypercorticism	Endogenous Exogenous	<ul style="list-style-type: none"> – Free cortisol: in blood serum, in saliva sample in the evening or in daily urine (double determination) – Suppressive test with 1 mg dexamethasone – ACTH, prolactin, serum somatostatin – Ultrasound of the kidneys and adrenal glands with Doppler, -MSCT, MRI of the adrenal glands, thoracic and abdominal cavities with contrast – PET-CT with fluorodeoxyglucose or Gallium isotope 68

Table 2. (The end)

SAH Variants	The main reasons	Diagnostic methods
Primary hyperaldosteronism	Conn's syndrome	<ul style="list-style-type: none"> – Potassium in blood serum – Serum Aldosterone – Renin activity in blood plasma — against the background of withdrawal of ACE inhibitors, ARA, AMCR – Ultrasound of the kidneys and adrenal glands with Doppler, -MSCT, MRI of the adrenal glands, thoracic and abdominal cavities with contrast – PET-CT with fluorodeoxyglucose or Gallium isotope 68
Reninoma	Renin-producing kidney tumor or extrarenal localization, Multiple endocrine neoplasia	<ul style="list-style-type: none"> – Direct serum renin, plasma renin activity – Serum Aldosterone and potassium – ACTH – Ultrasound of the kidneys and adrenal glands with Doppler, – MSCT, MRI of the adrenal glands, thoracic and abdominal cavities – Selective blood sampling from the renal veins with lateralization and the inferior vena cava – PET-CT with fluorodeoxyglucose or Gallium isotope 68
Pathology of the parathyroid glands	Hyperparathyroidism	<ul style="list-style-type: none"> – Total and ionized serum calcium, parathyroid hormone – Ultrasound, scintigraphy of the thyroid and parathyroid glands, – PET-CT scan
Obstructive sleep apnea syndrome	intermittent night snoring, sleep apnea, nocturia, sleep disorders, daytime drowsiness, morning headache, obesity	Epworth Sleepiness Scale questionnaire; pulse oximetry during sleep
Pathology of the central nervous system (neurogenic arterial hypertension)	Tumors, injuries, encephalitis, polio, focal ischemic lesions, large malformations of cerebral vessels	<ul style="list-style-type: none"> – CT scan of the skull – MRI of the brain, including in the cerebral mode
Medicines, food, and beverages that can cause hypertension	Hormonal contraceptives; corticosteroids; sympathomimetics; mineralocorticoids; cocaine; foods containing tyramine or monoamine oxidase inhibitors; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cyclosporine; erythropoietin; acetaminophen, methylodopa, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, sympathomimetics, catecholamine reuptake inhibitors, mesalamine/sulfasalazine, phenoxybenzamine, levodopa, anesthetics, L-DOPA, high-dose diuretics, rauwolfia alkaloids (reserpine), theophylline, nitroglycerin, caffeine, ethanol	

Notes: * IHC — immunohistochemical study, ANF — antinuclear factor, ANCA — antineutrophil cytoplasmic antibodies, ATdsDNA — antibodies to double-stranded DNA, AT to Scl-70 — antibodies to scleroderma 70, ARA — angiotensin II antagonists, AMCR — antagonists of mineralocorticoid receptors, ultrasound — ultrasound examination, MSCT — multispiral computed tomography, MRI magnetic resonance imaging tomography, PET-CT positron emission tomography. [1*] Do not smoke 4 hours before the study, 3 days before the analysis, exclude tea, coffee, cocoa, cola and energy drinks, bananas, pineapples, avocados, tomatoes, eggs, cheese, chocolate, vanillin-containing products (pastries, confectionery), beer from the diet [4].

Говоря о гормонах щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), необходимо отметить их выраженный кардиотонический и вазодилатирующий эффекты. Но повышение АД они могут вызывать только у пациентов с предрасположенностью — исходно повышенным тонусом сосудов. Гипотиреоз также может способствовать АГ, так как, несмотря на отрицательный хронотропный и инотропный эффекты, отмечается повышение сосудистого тонуса. Интересно, что при гипертиреозе, равно как и при гипотиреозе, повышение АД не носит выраженного характера, и не является ведущим симптомом в клинической картине.

Гиперрениновая эссенциальная АГ характеризуется высоким уровнем ренина в плазме при нормальном показателе альдостерона, стойким повышением артериального давления и диагностируется методом исключения истинной вторичной ренин-индуцированной АГ вследствие ренинпродуцирующей опухоли [5]. Сочетание гиперренинемии и гипокалиемии послужило поводом к тщательному обследованию пациентки.

Ренинома — доброкачественная опухоль из гладкомышечных клеток афферентных артериол юкста-

гломерулярного аппарата, продуцирующая повышенные концентрации ренина, что, в свою очередь ведет к вторичному гиперальдостеронизму с развитием гипокалиемии [6]. Диагностируется у подростков и лиц молодого возраста. Классической триадой симптомов является АГ в сочетании с повышением активности ренина плазмы и гипокалиемией, которые и наблюдались у нашей пациентки непродолжительный период времени [7]. Этот вид ренинопосредованной АГ нередко сопровождается длительным анамнезом мигренозно-подобных головных болей и сонливостью и достаточно хорошо поддается лечению препаратов, угнетающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому может не диагностироваться, маскируясь под «мигрень» или первичную АГ. Нередкими симптомами являются также тошнота, полиурия, полидипсия [8].

Визуализирующие методы могут не идентифицировать опухоль малых размеров (опухоль обычно располагается поверхностно в корковом веществе почки), поэтому остается актуальным инвазивный селективный забор крови из почечных вен с латеризацией (и нижней

полой вены) и определение ренина в разных образцах крови — чем ближе к источнику гиперпродукции ренина, тем вероятнее локализация опухоли, коэффициент латерализации ренина $> 1,5$ максимально приближает к определению источника и области предполагаемого хирургического вмешательства.

Важным аспектом диагностики гиперпродукции гормонов цепи РААС является исключение приема препаратов ингибиторов РАСС минимум за 3 дня до лабораторного анализа, что не было соблюдено в обсуждаемом клиническом случае (при неинвазивной диагностике достаточно 3-х суток, а при селективном заборе крови из почечных вен требуется 2 недели) [9]. Также рекомендуется диета с очень низким содержанием соли (< 40 ммоль/день) в течение 4 дней [9]. В этот период времени целесообразно сменить терапию на альфа-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты центрального действия и оказывать поддержку препаратами калия. Забор крови на ренин и активность ренина плазмы должен производиться при комнатной температуре с максимально быстрым проведением анализа во избежание активации ренина *in vitro* и получения ошибочно завышенного результата [10].

Из злокачественных ренинпродуцирующих опухолей почек известна опухоль Вильмса — нефробластома, обладающая высокой степенью злокачественности и часто встречающаяся в детском и юношеском возрасте [6]. Одной из прогностически неблагоприятных причин гиперпродукции ренина является наличие у пациента множественной эндокринной неоплазии.

Из ренинсекретирующих экстраренальных опухолей описаны карцинома легких, аденокарцинома поджелудочной железы, маточной трубы, единичные клинические случаи рениномы с сосудистой инвазией и метастазированием в легкие. При подозрении на ренинзависимую опухоль высокочувствительным и специфичным является ПЭТ КТ — ПЭТ с фтордезоксиглюкозой, еще более чувствительным является ПЭТ-сканирование с галлием-68.

После тщательного обследования пациентки с учетом благополучного катамнеза (отсутствие прогрессирования АГ и сохранение эффекта от блокаторов РААС) был сделан вывод о наличии у нее высокорениновой эссенциальной АГ (ВРЭАГ). Уровень ренина в плазме широко варьирует у больных эссенциальной АГ. При изучении ренинового статуса у лиц среднего возраста с АГ (и леченой, и нелеченой) неизвестного генеза в отечественном исследовании у $1/4$ пациентов было выявлено значимое повышение ренина, соответствующее более $39,9$ мКМЕ/мл против 67% пациентов с нормальным уровнем ренина [2]. Интересно, что ВРЭАГ чаще встречается среди молодых лиц, особенно у мужчин, с гиперсимпатикотонией и некоторым уменьшением объема циркулирующей плазмы, а также может формироваться в ответ на прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина 2 и антагонистов минералкортикоидных рецепторов, как в представленном случае.

В терапии гиперрениновой АГ применяются стандартные схемы с использованием вышеуказанных

групп антигипертензивных средств, а также прямых ингибиторов ренина — алискирена [5]. При назначении аденоблокаторов предпочтение отдается альфа-блокаторам с последующим возможным присоединением бета-блокаторов во избежание парадоксального повышения АД при блокировании бета-рецепторов. Для коррекции рефрактерной АГ, при невозможности резекции опухоли эффективна билатеральная симпатэктомия почечных артерий методом радиочастотной абляции [11].

Заключение

Высокорениновый вариант эссенциальной артериальной гипертензии требует тщательного поиска первопричины гиперпродукции ренина, особенно у лиц молодого возраста. Ренальные, надпочечниковые и экстраренальные источники синтеза ренина обосновывают многоэтапную диагностику содержания компонентов РААС в сыворотке при соблюдении условий забора крови (исключение лекарственных препаратов и продуктов питания на протяжении 3-х суток до выполнения анализа), в противном случае положительные результаты могут исказить интерпретацию данных. Сложностью ведения таких пациентов является мультидисциплинарный подход, трудно реализуемый на амбулаторном этапе и требующий высокой приверженности пациента к диагностике и терапии.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Можаяев Р.А. ведение пациентки на амбулаторном этапе, анализ литературы, написание текста

Новикова А.В.: ведение пациентки в стационаре, анализ литературы, научное редактирование рукописи

Нечаева Е.Ю.: ведение пациентки в стационаре, анализ литературы, написание текста

Борисова П.П.: анализ литературы, написание текста

Пузанова Я.С.: анализ литературы, написание текста

Разитдинов А.И.: анализ литературы, ведение пациентки в клинике, написание текста

Клименко А.А.: руководство научным поиском и написанием статьи, экспертное редактирование рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Mozhaev R.A.: management of the patient at the outpatient stage, literature analysis, text writing

Novikova A.V.: patient management in the hospital, literature analysis, scientific editing of the manuscript

Nechaeva E.Yu.: patient management in the hospital, literature analysis, text writing

Borisova P.P.: literature analysis, text writing

Puzanova Y.S.: literature analysis, text writing

Razitdinov A.I.: literature analysis, patient management in the clinic, text writing

Klimenko A.A.: management of scientific search and writing of the article, expert editing of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). Евразийский Кардиологический Журнал 2023;(1):6-65. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65> (дата обращения: 15.04.2024).
Chazova I.E., Chikhladze N.M., Blinova N.V., et al. Eurasian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Secondary (Symptomatic) Forms of Arterial Hypertension (2022). Eurasian Journal of Cardiology 2023;(1):6-65. [Electronic resource]. URL: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-65> (date of the application: 15.04.2024) [In Russian]
2. Viera A.J., Neutze D.M. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1471-1478 Barentsz JO, Richenberg J, et. al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012;22(4):746-757 DOI: 1532-0650.
3. Börgel J, Springer S, Ghafoor J, et al. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(8):499-506.
4. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю. Лабораторная диагностика феохромоцитомы. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(4):39-43.
Troshina E.A., Beltsevich D.G., Yukina M.Yu. Laboratory Diagnostics of Pheochromocytoma. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(4):39-43.
5. Trnka P, Orellana L, Walsh M, Pool L, Borzi P. Reninoma: an uncommon cause of Renin-mediated hypertension. *Front Pediatr*. 2014 Aug 15;2:89.PMID: 25177679; PMCID: PMC4133731.DOI: 10.3389/fped.2014.00089.
6. Kuroda N, Maris S, Monzon FA, Tan PH, Thomas A, Petersson FB, et al. Juxttaglomerular cell tumor: a morphological, immunohistochemical and genetic study of six cases. *Hum Pathol*(2013) 44(1):47-54 10.1016/j.humpath.2012.04.006. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.04.006.
7. А.В. Барсуков, Н.Н. Корнейчук, С.Б. Шустов. Высокореининовые артериальные гипертензии: от симптома к диагнозу // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2017. — Т. 9. — № 2. — С. 7-18. DOI: 10.17816/mechnikov2017927-18.
A.V. Barsukov, N.N. Korneichuk, and S.B. Shustov. High-Renin Arterial Hypertensions: From Symptoms to Diagnosis // *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. — 2017. — Vol. 9. — No. 2. — Pp. 7-18. DOI: 10.17816/mechnikov2017927-18. [In Russian].
8. Wong L, Hsu TH, Perlroth MG, Hofmann LV, Haynes CM, Katznelson L. Reninoma: case report and literature review. *J Hypertens* (2008) 26(2):368-73. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f283f3.
9. Annabelle G Hayes, Michael Stowasser, Mahesh M Umapathysivam, Henrik Falhammar, David J Torpy, Approach to the Patient: Reninoma, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 109, Issue 2, February 2024, Pages e809–e816. DOI: 10.1210/clinem/dgad516.
10. Hepburn S, Munday C, Taylor K, Halsall DJ. Stability of direct renin concentration and plasma renin activity in EDTA whole blood and plasma at ambient and refrigerated temperatures from 0 to 72 hours. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(9):1384-1392. DOI: 10.1515/cclm-2022-0375.
11. Jiang S, Yang Y, Wu R, et al. Characterization and management of juxttaglomerular cell tumor: analysis of 9 cases and literature review. *Balkan Med J*. 2020;37(5):287-290. DOI: 0.4274/balkanmedj.galeos.2020.2019.12.79.

Информация об авторах:

Можаев Руслан Александрович — врач эндокринолог высшей категории, начальник эндокринологического кабинета ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве» Поликлиника 3, e-mail: dr-ruslan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0835-4465>

Новикова Анна Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», e-mail: annove2008@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

Клименко Алеся Александровна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», e-mail: aaklimenko@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Борисова Полина Петровна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», e-mail: pollina.borisova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5270-4791>

Пузанова Ярослава Сергеевна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», e-mail: yaroslava.puzanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3953-0372>

Разитдинов Алексей — ординатор КГУ им. К.Э. Циолковского, e-mail: ar555599@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2160-7094>

Нечаева Елена Юрьевна — врач-кардиолог Городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова, e-mail: Elena-nechaeva-2012@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3465-8185>

Authors Information:

Ruslan A. Mozhaev — endocrinologist of the highest category, head of the endocrinology department of the Federal State Autonomous Institution of Higher Education "Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of Moscow", Polyclinic 3, e-mail: dr-ruslan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0835-4465>

Anna V. Novikova — Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor at the A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Researcher at the Rheumatic Diseases Research Laboratory, N.I. Pirogov", e-mail: annove2008@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>


Alesya A. Klimenko — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: aaklimenko@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Polina P. Borisova — 6th-year student, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov", e-mail: pollina.borisova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-5270-4791>

Yaroslava S. Puzanova — 6th-year student of the Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: yaroslava.puzanova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3953-0372>

Aleksey Razitdinov — resident, KSU im. K.E. Tsiolkovsky, e-mail: ar555599@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-2160-7094>

Elena Yu. Nechaeva — cardiologist, City Clinical Hospital No. 67 named after L.A. Vorokhobov, e-mail: Elena-nechaeva-2012@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-3465-8185>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-69-80

УДК 616.72-002.771-085.276

EDN: XPLJTA



**В.А. Белоглазов, А.С. Гаффарова, А.А. Заяева,
И.А. Яцков, Г.Н. Кошукова, А.А. Гостищева, Э.Д. Усеинова**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА ПРИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА, РЕФРАКТЕРНОМ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

**V.A. Beloglazov, A.S. Gaffarova, A.A. Zayaeva,
I.A. Yatskov, G.N. Koshukova, A.A. Gostischeva, E.D. Useinova**

Medical Institute named after S.I. Georgievsky
V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Experience Of Colchicine Administration in Refractory Still's Disease

Резюме

Болезнь Стилла (БС) — это редкое хроническое аутовоспалительное заболевание, проявляющееся развитием высокой пиковой лихорадки, поражением суставов в виде артралгий и артритов и возникновением макулопапулезной сыпи лососевого цвета. В рекомендациях EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology) 2024 г. унифицированы критерии диагностики БС, включающие лихорадку $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ($102,2^{\circ}\text{F}$), периодическое появление эритематозной сыпи, поражение опорно-двигательного аппарата, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение острофазовых показателей — С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и ферритина. При возможности определения уровней S100 или интерлейкина (ИЛ) 18, их повышенные значения будут указывать в пользу БС. Также изменены подходы к лечению БС с назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) групп ингибиторов ИЛ-1 или ИЛ-6 при неэффективности глюкокортикоидов (ГК), применение метотрексата рассматривается в случае невозможности инициации терапии ГИБП.

Представленный клинический случай посвящен своевременной диагностике БС и резистентности к стандартной терапии ГК (включая пульс-терапию) и метотрексатом (МТХ). В связи с недостаточной доступностью ГИБП на основании имеющегося опыта назначения колхицина при БС в научной литературе, пациентке модифицирована терапия с добавлением колхицина в дозе 1 мг внутрь в сутки, после назначения которого отмечена регрессия клинических проявлений и нормализация острофазовых показателей.

Данный клинический опыт демонстрирует возможность использования колхицина в качестве альтернативы ГИБП для снижения активности заболевания при рефрактерности БС к терапии ГК и МТХ.

Ключевые слова: болезнь Стилла, генно-инженерные биологические препараты, колхицин, глюкокортикоиды, метотрексат, воспаление

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА ПРИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА, РЕФРАКТЕРНОМ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 03.06.2025 г.

Одобрена рецензентом 04.12.2025 г.

Принята к публикации 16.01.2026 г.

Для цитирования: Белоглазов В.А., Гаффарова А.С., Заяева А.А. и др. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОЛХИЦИНА ПРИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА, РЕФРАКТЕРНОМ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(1): 69-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-69-80. EDN: XPLJTA

Abstract

Still's disease (SD) is a rare chronic autoinflammatory disease manifested by the development of high peak fever, joint involvement (arthralgias and arthritis), and the appearance of a salmon-colored maculopapular rash. The 2024 EULAR guidelines unified the diagnostic criteria for Still's disease

including fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ (102.2°F), recurrent erythematous rash, musculoskeletal involvement, neutrophilic leukocytosis, and elevated CRP and ferritin. If S100 or interleukin (IL)18 levels can be determined, their elevated values will point in favor of SD. Also, treatment strategy have been modified with the administration of biologics of IL-1 or IL-6 inhibitors if glucocorticoids (GCs) are ineffective, and the use of methotrexate (MTX) is considered if biologic therapy cannot be initiated.

This case report focuses on the situation of timely diagnosis of SD and resistance to standard therapy with GCs (including pulse therapy) and MTX. Due to insufficient availability of biologics, based on the existing experience of colchicine prescription in SD in the scientific literature, the patient's therapy was modified with the addition of colchicine at a dose of 1 mg orally per day, after the administration of which regression of clinical manifestations and normalization of acute-phase markers were noted.

This clinical experience demonstrates the feasibility of colchicine administration as an alternative to biologics to reduce disease activity if SD is refractory to GC and MTX therapy.

Key words: *Still's disease, biologics, colchicine, glucocorticoids, methotrexate, inflammation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article « Experience Of Colchicine Administration in Refractory Still's Disease » for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 03.06.2024

Reviewer approved 04.12.2025

Accepted for publication on 16.01.2026

For citation: Beloglazov V.A., Gaffarova A.S., Zayaeva A.A. et al. Experience Of Colchicine Administration in Refractory Still's Disease. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(1): 69-80. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-1-69-80. EDN: XPLJTA

АБТ — антибактериальная терапия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АНА — антинуклеарные антитела, АНФ — антинуклеарный фактор, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЦЦП — антитела к цитрулинированному циклическому полипептиду, БС — болезнь Стилла, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, БСВ — болезнь Стилла взрослых, ВГН — выше границы нормы, ГБУЗ РК — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, ИЛ — интерлейкин, КТ ОГК — компьютерная томографии органов грудной клетки, ЛДГ — лактатдегидрогеназы, МТХ — метотрексат, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОАМ — общий анализ мочи, ОБП — органы брюшной полости, ОМТ — органы малого таза, ПМФС — проксимальные межфаланговые суставы, РКБ — республиканская клиническая больница, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — ревматоидный фактор, САМ — синдром активации макрофагов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФНО- α — фактор некроза опухоли α , ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЮИА — ювенильный идиопатический артрит, ЮСИА — ювенильный системный идиопатический артрит, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, EULAR — The European Alliance of Associations for Rheumatology, ILAR — International League of Associations for Rheumatology, CARRA — The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, PRINTO — Pediatric Rheumatology International Trials Organization, ACR30 — American College of Rheumatology 30, SDAS — Still's Disease Activity Score, SMS — Systemic Manifestation Score, SFS — Systemic Feature Score, mPoS — Modified Pouchot-Activity Score, JAK — янус-киназа

Введение

Болезнь Стилла (БС) — это редкое хроническое аутовоспалительное заболевание, проявляющееся развитием высокой пиковой лихорадки, поражением суставов в виде артралгий и артритов и возникновением макулопапулезной сыпи лососевого цвета. Гетерогенность манифестации заболевания связана с варибельным сочетанием клинических проявлений [1, 2].

Впервые ювенильный системный идиопатический артрит (ЮСИА) описан сэром Джорджем Стиллом в конце XIX века, а БС взрослых (БСВ) — в 1971 году Эриком Байвотерсом. Частота развития БС составляет 1 на 100 000 населения, а пик заболеваемости БС приходится на возраст 16-35 лет [3, 4, 5].

В связи с общими патофизиологическими механизмами развития, данные нозологические формы определялись в качестве единого патологического процесса, однако рассматривались как отдельные нозологические единицы, различающиеся возрастом дебюта.

Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) 2024 года, ЮСИА и БСВ объединены в единую нозологическую форму — БС [1, 5, 6, 7].

В связи с гетерогенностью клинических проявлений и редкостью развития синдрома быстрая постановка диагноза БС затруднена, что длительное время было препятствием для унификации и формирования диагностических критериев БС.

В ревматологической практике ранее были известны классификационные критерии ILAR (International League of Associations for Rheumatology), CARRA (The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance), PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization). С целью оптимизации и ускорения диагностики БС в рекомендациях 2024 г. Европейской антиревматической лигой EULAR были сформулированы опорные клинические проявления для идентификации пациентов с БС:

- Лихорадка, имеющая, как правило, скачкообразный характер с повышением температуры до $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ($102,2^{\circ}\text{F}$) продолжительностью не менее 7 дней;
- Периодическое возникновение сыпи, часто совпадающей с пиками повышения, локализованная преимущественно в области туловища. Как правило, сыпь эритематозная (лососево-розового

цвета), но могут наблюдаться и другие виды сыпи (например, уртикарная), что не противоречит диагнозу;

- Поражение опорно-двигательного аппарата в виде артралгий/миалгий. Артрит является дополнительным и не обязательным условием для постановки диагноза и может развиваться с течением заболевания [1, 7];
- Нейтрофильный лейкоцитоз, повышение сыровоточного С-реактивного белка (СРБ) и ферритина.

Дополнительно указано, что выраженное повышение интерлейкина (ИЛ) 18 в сыворотке крови и/или воспалительных белков S100 (например, кальпротектина) значительно повышает точность диагностики БС, в связи с чем рекомендовано их определение по возможности. Параллельно необходимо проведение обследования, направленного на исключение злокачественных новообразований, инфекционных заболеваний, других иммуноопосредованных и моногенных аутовоспалительных нарушений [1, 8].

В обновленных рекомендациях EULAR 2024 года по ведению пациентов с БС также отражены изменения в лечебной тактике, а именно:

- 1) с целью уменьшения длительности приема системных глюкокортикостероидов (ГК) для достижения и поддержания цели терапии, приоритетным является использование ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6 в связи с высокой доказательной базой эффективности.
- 2) Ингибиторы ИЛ-1 или ИЛ-6 должны быть начаты как можно раньше после установления диагноза;
- 3) Для отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) необходимо достижение клинически ремиссии в течение 3-6 месяцев без использования ГК [4].

Согласно мнению экспертов EULAR, эффективность использования синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) при БС малоизучена. В единственном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) (проведенном при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА)) метотрексат (МТХ) не превосходил плацебо даже при установлении низкого порога ответа согласно критериям ответа Американской коллегии ревматологов 30 (American College of Rheumatology 30 (ACR30)) [9]. Традиционно БПВП используются у пациентов с выраженным поражением суставов [10]. В нескольких обсервационных исследованиях показан ответ на МТХ или комбинацию МТХ с другими ГИБП [11]. МТХ может применяться с целью стероидосбережения [12]. Несмотря на то, что ингибиторы ИЛ-1 или ИЛ-6 в настоящее время являются препаратами выбора, в случаях недоступности данных препаратов следует рассмотреть использование МТХ [13]. Однако реальный противовоспалительный эффект МТХ в отношении БС остается спорным, что требует дальнейшего поиска новых противовоспалительных агентов для снижения выраженности клинических проявлений с учетом финансовой и логистической целесообразности в том числе [12].

У части пациентов (17-32%) не достигался достаточный эффект лечения со снижением активности клинической и лабораторной активности после назначения высоких доз ГК и традиционных БПВП [2, 4, 14]. В случае данного сценария течения БС рассматривается как рефрактерная к стандартному лечению БПВП. Учитывая гетерогенность клинической манифестации БС, вероятность распространения воспалительного процесса с вовлечением жизненно важных органов и систем (плеврит, перикардит, гепатомегалия, спленомегалия, миокардит), а также возможность прогрессирования БС до жизнеугрожающих состояний, а именно синдрома активации макрофагов (САМ)), необходимо своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии и достижение низкой активности и ремиссии БС [15]. В связи с финансовыми и логистическими трудностями не всегда возможно проведение терапии ингибиторами ИЛ-1 и ИЛ-6, что требует поиска эффективной, безопасной и экономически целесообразной альтернативы ГИБП [16].

Столкновение с проблемой необходимости снижения активности БС, достижения контроля активности заболевания и проведения превентивных мер в отношении развития САМ в условиях дефицита доступности ГИБП привело к решению усиления терапии с назначением колхицина дополнительно к МТХ и ГК в представленном клиническом случае.

Цель: демонстрация эффективности колхицина при рефрактерном течении БС в качестве альтернативы ГИБП.

Клинический случай

Пациентка О., 32 года, госпитализирована в ревматологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым (ГБУЗ РК) «Республиканская клиническая больница (РКБ) им. Н.А. Семашко» с жалобами на выраженные боли в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей рук, преимущественно справа, лучезапястных, голеностопных суставов, обоих плечевых суставов, боль в шейном отделе позвоночника, «припухлость» мелких суставов обеих кистей, «хруст» при движениях в суставах нижних конечностей, утреннюю скованность более 2-х часов, выраженную общую слабость, утомляемость, повышение температуры до 37,2-38,0 °С (без признаков острой респираторной вирусной инфекции), периодическую сыпь на нижних конечностях и ягодицах.

Из анамнеза известно, что дебют заболевания датирован 22.01.2025 г. с появления сыпи эритематозно-макулезного характера, боли и чувства першения в горле. Спустя 4 суток пациентка отметила повышение температуры тела до 38 °С, в связи с чем обратилась к терапевту по месту жительства, направлена на консультацию к оториноларингологу, диагностирована катаральная ангина, назначена антибактериальная терапия (АБТ) азитромицином 500 мг в сутки и цефтриаксоном 1,0 г внутримышечно 2 раза в день. На фоне проводимой терапии в течение 5 дней фебрильная лихорадка сохранялась, присоединились боли и припухлость мелких

суставов кистей (Рис. 1), лучезапястных, плечевых и голеностопных суставов, макулопапулезная сыпь распространилась на кожу голеней, бедер, ягодиц и предплечий, сопровождаясь незначительным зудом (Рис. 2). Боль в горле и дискомфорт при глотании значительно уменьшились, но присоединилась лимфаденопатия переднешейных лимфатических узлов. В клиническом анализе крови выявлены лейкоцитоз $16 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) до 71 мг/л. Произведена коррекция АБТ с заменой препарата на левофлоксацин 500 мг 2 р/сут внутрь. В течение 3 дней приема не зафиксирован клинический эффект, при лабораторных исследованиях отмечалась отрицательная динамика с увеличением лейкоцитоза до $26 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ до 51 мм/ч, СРБ — до 171 мг/л, повышением трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 82 Ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 96 Ед/л), в общем анализе мочи (ОАМ) определялась транзиторная протеинурия до 0,3 г в сутки.

В связи с неэффективностью терапии пациентка самостоятельно обратилась 05.02.2025 г. к ревматологу поликлиники по месту жительства, был установлен диагноз «Недифференцированный артрит», назначен метилпреднизолон 16 мг в 1 раз в сутки перорально, мелоксикам 15 мг в 1 раз в сутки внутрь. На фоне назначенной терапии отметила положительный эффект в виде исчезновения сыпи, уменьшения суставного



Рисунок 1. Артрит мелких суставов кистей
Figure 1. Arthritis of the small joints of the hands

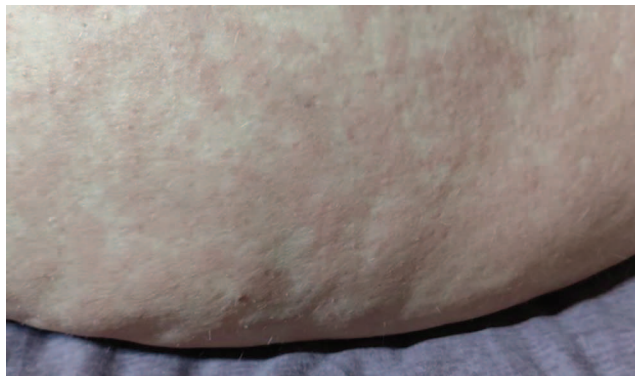


Рисунок 2. Макулопапулезная сыпь в области бедер
Figure 2. Maculopapular rash on the thighs

синдрома и лихорадки до субфебрильных цифр. При проведении мониторинга лабораторных показателей от 13.02.2025 г. зафиксирована положительная динамика в виде снижения СРБ до 40,26 мг/л, анализ крови на ревматоидный фактор (РФ) — 14,1 МЕ/мл ($N < 14$ МЕ/мл), антинуклеарный фактор (АНФ) на HEp2-линии — 1:320 с ядерным гранулярным типом свечения AC-2,4 ($N < 1:80$). 21.02.2025 г. консультирована ревматологом поликлиники ГБУЗ РК «РКБ имени Н.А. Семашко», впервые заподозрена БС, в качестве уточняющего маркера БС предложен анализ крови на ИЛ-18. В отношении коррекции терапии рекомендовано увеличить дозу метилпреднизолона до 20 мг, назначен МТХ в инициальной дозе 10 мг в неделю парентерально в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю с мониторингом лабораторных показателей, запланировано стационарное лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» для верификации диагноза и коррекции лечебной тактики.

На момент поступления в стационар 25.02.2025 г. при физическом обследовании общее состояние легкой степени тяжести на основании жалоб и физического обследования, температура тела — $37,3^\circ\text{C}$. Кожные покровы физиологичной окраски, сухие, без высыпаний. Периферические лимфоузлы — пальпируются переднешейные лимфатические лимфоузлы, подвижные, умеренно болезненные, до 2 см в диаметре, не спаянные с окружающими тканями. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в 1 мин, SaO_2 — 97%. Масса тела — 69 кг.

Перкуторно границы сердца не изменены, в пределах возрастной нормы. Патологические шумы не выслушиваются, тоны сердца приглушены. Ритм сердца правильный. Артериальное давление (АД) 130/70 мм рт. ст. на обеих руках. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, не увеличен, при пальпации безболезненный. Симптом раздражения брюшины не определяется. Печень не увеличена. Селезенка пальпируется, увеличена — 14 x 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков не выявлено. Физиологические. отправления без особенностей. Мочепуспускание свободное, не затруднено, безболезненное. Стул нормальный оформленный, без патологических включений, 1-2 раза в день. Наличие менингеальных симптомов не определяется.

При оценке суставов верхних конечностей отмечалась боль и припухлость при пальпации правого плечевого, обоих лучезапястных суставов, II проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) обеих кистей; положительный тест сжатия кистей с обеих сторон, положительный тест болезненной дуги Дауборна в верхней трети правой руки. При обследовании нижних конечностей выявлены боль при пальпации и деформация обоих голеностопных суставов.

На момент госпитализации в анализах крови: Hb — 98 г/л, лейкоциты — $13,6 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — 74,7%), тромбоциты — $275 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 35 мм/ч, АСТ — 37,1 ЕД/л, АЛТ — 19,9 ЕД/л, СРБ — 48,2 мг/л,

РФ — 12,8 МЕ/мл, АНФ на Нер-2 линии — 1:320, антитела к цитрулинированному циклическому полипептиду (АЦЦП) — <5 МЕ/мл (N<5 МЕ/мл). Показатели ОАМ в пределах референсных значений.

Перед госпитализацией пациентке проведено исследование онкологического процесса, при котором на ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) и почек выявлены эхографические признаки умеренной спленомегалии, УЗИ органов малого таза (ОМТ) — без патологических изменений. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) очаговые и инфильтративные в легких не обнаружены. На рентгенографии стоп в прямой проекции определялись признаки полиартрита дистальных суставов стоп, Hallux valgus 1 ст. На рентгенографии обеих кистей выявлены признаки околосуставного остеопороза в проекции II-V пястно-фаланговых и II-V ПМФС, что соответствует признакам артрита 1 стадии. По данным эхокардиографии — явлений перикардита, патологических изменений клапанного аппарата сердца не выявлено. При проведении эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) определялись признаки застойной гастробульбопатии, дуоденогастрального рефлюкса, недостаточности кардии 1-2 степени, хронического дистального рефлюкс-эзофагита.

Пациентка была осмотрена гематологом, диагностирована хроническая железодефицитная анемия 1 степени, лимфопролиферативный процесс исключен.

На основании клинико-лабораторных данных выставлен предварительный диагноз:

«Основной: Болезнь Стилла, ранняя стадия, высокой степени активности (DAS28-CRP=5,94, DAS28-COЭ=6,07), рентгенологическая стадия 1, ФК II.

Сопутствующий: Хронический гастрит, ремиссия. Хроническая железодефицитная анемия 1 степени».

В связи с недостаточной эффективностью доза метилпреднизолона увеличена до 24 мг 1 р/сут перорально, с целью дальнейшего снижения дозы ГК в условиях стационара пациентке увеличена доза метотрексата до 15 мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой в дозе 5 мг в неделю перорально.

На следующий день после госпитализации у пациентки зафиксировано повторное повышение температуры тела до 38,5°C, усиление боли в периферических суставах, а также появление эритематозно-макулезной сыпи в области лица и шеи (Рис. 3, 4). Принято решение о необходимости оценки профиля антинуклеарных антител и антифосфолипидных антител, компонентов комплемента С3 и С4 с целью исключения системного заболевания соединительной ткани, а также модификация лечения с назначением пульс-терапии метилпреднизолоном 250 мг № 3 внутривенно.

При оценке лабораторных анализов в стационаре выявлено сохранение уровня СРБ — 45,6 мг/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 664 Ед/л (N=135 — 214 Ед/л) и ферритина — 285 мкг/л (N=13,00 — 150,00 мкг/л). При проведении анализа крови на иммуноблот антинуклеарные антитела (АНА) не выявлены, антифосфолипидные антитела не обнаружены, С3 и С4 в пределах нормативных значений. При определении ИЛ-18 выявлено

значительное увеличение >1000 пг/мл (0 — 270 пг/мл). Пациентке проведено УЗИ ОБП в динамике, выявлено увеличение размеров селезенки (140×70 мм), структура не измененная, при повторной эхокардиографии патологических изменений клапанов сердца не обнаружено.

На основании имеющихся клинических симптомов боли и першения в области верхних дыхательных путей, неэрозивного артрита, эритематозно-макулезной сыпи, рецидивирующей фебрильной лихорадки, увеличения селезенки, а также результатов лабораторных анализов в виде выраженного повышения острофазовых показателей (СОЭ и СРБ, ферритина, выявления лейкоцитоза), а также значимого увеличения маркера болезни Стилла ИЛ-18, пациентке установлен окончательный клинический диагноз:

«Основной: Болезнь Стилла, ранняя стадия, высокой степени активности (DAS28-CRP=5,94, DAS28-COЭ=6,07, SDAS=7, mPoS=8, SMS=5, SFS=7), рентгенологическая стадия 1. ФК II.

Сопутствующий: Хронический гастрит, неэрозивный, ремиссия. Застойная гастробульбопатия. Дуоденогастральный рефлюкс. Недостаточность кардии 1-2 ст. Хронический дистальный рефлюкс-эзофагит. Хроническая железодефицитная анемия 1 степени».

В соответствии с рекомендациями EULAR-2024 проведена оценка активности синдрома Стилла по утвержденным шкалам (адаптировано из [4, 17]) (Табл. 1).

Индексы активности болезни Стилла у пациентки по шкалам SDAS =7, mPoS=8, SMS=5, SFS=7, что соответствует высокой активности заболевания.

На фоне лечения ГК в дозе 24 мг, метотрексатом 15 мг в неделю, пульс-терапии метилпреднизолоном 250 мг № 3 в/в инфузионно отмечалось улучшение состояния с нормализацией температуры до 36,8 С и регрессией сыпи и суставного синдрома. После проведенной пульс-терапии у пациентки отмечалась позитивная лабораторная динамика в виде снижения СРБ до 20,2 мг/л, увеличения уровня гемоглобина до 116 г/л, снижения СОЭ до 40 мм/ч, нормализации показателей АЛТ и АСТ (23 И 30 Ед/л соответственно).



Рисунок 3, 4. Эритематозно-макулезная сыпь в области шеи

Figure 3, 4. Erythematous and macular rash on the neck

Таблица 1. Утвержденные шкалы оценки активности БС

Проявления	SDAS ¹	mPoS ²	SMS ³	SFS ⁴
Суточная или ночная лихорадка 37,5–38 °C (99,5–100,3 °F)	-	-	1	1 ✓
Суточная/ночная лихорадка 38–39 °C (100,4–102,1 °F)	-	1 ✓	2 ✓	
Суточная/ночная лихорадка 39–40 °C (102,2–103,9 °F)	1		3	
Суточная/ночная лихорадка выше 40 °C (>104 °F)			4	
Боли в мышцах (миалгия)	-	1 ✓	-	-
>2 опухших суставов (воспалительный синовит)	1 ✓	1 ✓	-	-
Сыпь при БС ⁵ (не на лице, подтвержденная врачом)	1 ✓	1 ✓	1 ✓	1 ✓
Потеря веса (>10 % от массы тела)	1	-	-	-
Боль в горле (текущая или в течение последних 2 недель)	1 ✓	1 ✓	1 ✓	-
Плеврит или плевральный выпот		1		
Перикардит или перикардальный выпот	1	1	1	1
Пневмонит (по данным рентгенографии)		1		
Перитонит		-		
Генерализованная лимфаденопатия	1 ✓	1 ✓	1 ✓	1 ✓
Гепатомегалия или спленомегалия		1 ✓	1 ✓	1 ✓
Повышенные печеночные ферменты (АСТ ⁶ или АЛТ ⁷ > 1,5 ВГН ⁸)	1 ✓		-	-
Повышенный уровень СРБ ⁹ (>20 мг/л)		-	-	1 ✓
Повышенная СОЭ ¹⁰ (>50 мм/ч)	1 ✓	-	-	1 ✓
Повышенный ферритин (>500 мкг/мл)		1 ✓		-
Повышенное количество тромбоцитов (>600 × 10 ³ /мкл)	-	-	1	1
Повышенное количество лейкоцитов (>12,5 × 10 ³ /мкл)	1 ✓	1 ✓	-	1 ✓
Анемия (гемоглобин <9 г/дл)	-	-	1	1

*Примечание: ¹SDAS — Still's Disease Activity Score, ²SMS — Systemic Manifestation Score, ³SFS — Systemic Feature Score, ⁴mPoS — Modified Pouchot-Activity Score, ⁵БС — болезнь Стилла, ⁶АСТ — аспаратаминотрансфераза, ⁷АЛТ — аланинаминотрансфераза, ⁸ВГН — выше границы нормы, ⁹СРБ — С-реактивный белок, ¹⁰СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Table 1. Approved scales for assessing BD activity

Manifestations	SDAS ¹	mPoS ²	SMS ³	SFS ⁴
Daily or night fever of 37.5–38°C (99.5–100.3°F)	-	-	1	1 ✓
Daily/nighttime fever of 38–39°C (100.4–102.1°F)	-	1 ✓	2 ✓	
Daily/nighttime fever of 39–40°C (102.2–103.9°F)	1		3	
Daily/nighttime fever above 40°C (>104°F)			4	
Muscle pain (myalgia)	-	1 ✓	-	-
>2 swollen joints (inflammatory synovitis)	1 ✓	1 ✓	-	-
Rash in Still's disease (not on the face, confirmed by a doctor)	1 ✓	1 ✓	1 ✓	1 ✓
Weight loss (>10 % of body weight)	1	-	-	-
Sore throat (current or within the past 2 weeks)	1 ✓	1 ✓	1 ✓	-
Pleurisy or pleural effusion		1		
Pericarditis or pericardial effusion	1	1	1	1
Pneumonitis (according to X-ray data)		1		
Peritonitis		-		
Generalized lymphadenopathy	1 ✓	1 ✓	1 ✓	1 ✓
Hepatomegaly or splenomegaly		1 ✓	1 ✓	1 ✓
Elevated liver enzymes (AST ⁵ or ALT ⁶ > 1.5 times above the LNL ⁷)	1 ✓		-	-
Elevated CRP ⁸ level (>20 mg/l)		-	-	1 ✓
Elevated ESR ⁹ (>50 mm/h)	1 ✓	-	-	1 ✓
Elevated ferritin (>500 µg/mL)		1 ✓		-
Increased platelet count (>600 × 10 ³ /µl)	-	-	1	1
Increased white blood cell count (>12,5 × 10 ³ /µl)	1 ✓	1 ✓	-	1 ✓
Anemia (haemoglobin <9 g/dl)	-	-	1	1

*Notes: ¹SDAS — Still's Disease Activity Score, ²SMS — Systemic Manifestation Score, ³SFS — Systemic Feature Score, ⁴mPoS — Modified Pouchot-Activity Score, ⁵AST — aspartate aminotransferase, ⁶ALT — alanine aminotransferase, ⁷LNL — limit of the normal level, ⁸CRP — C-reactive protein, ⁹ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Однако через 3 дня после введения метилпреднизолона у пациентки зафиксировано першение в горле, повторное появление сыпи в области декольте, верхних и нижних конечностей, повышение температуры тела до 37,8 С. В связи с рефрактерным течением болезни, решением консилиума ревматологов принято решение о назначении колхицина в дозе 1 мг 1 раз в сутки внутрь на 28 дней.

В динамике на фоне назначения колхицина у пациентки нормализовалась температура тела до 36,8С, зафиксированы регрессия макулопапулезных высыпаний и артрита, уменьшение выраженности першения в горле, исчезновение лимфаденопатии. В динамике через 14 дней после начала использования колхицина в лабораторных анализах отмечались снижение СРБ до 8,82 мг/л, СОЭ — до 26 мм/ч, лейкоцитов — до $10,1 \times 10^9/\text{л}$.

Позитивная клинико-лабораторная тенденция сохранилась и в последующие дни. В течение 28 дней после госпитализации отсутствовала реверсия клинических проявлений, нормализация СРБ — 3,39 мг/л ($N < 5$ мг/л), СОЭ — 15 мм/ч и ферритина — 139 нг/мл. При оценке УЗИ ОБП в динамике выявлено сохранение увеличенных размеров селезенки до 140 мм длиной. Рекомендована дальнейшая деэскалация метилпреднизолона по 4 мг каждые 14 дней до 16 мг, затем консультация ревматолога с целью снижения ГК до поддерживающей дозы, продолжение терапии метотрексатом 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг колхицином 1 мг на 3 мес. с контролем ОАК, ОАМ, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, глюкозы, СРБ.

Динамика клинико-лабораторных изменений за весь период подбора терапии представлена в табл. 2.

Таблица 2. Хронологическая шкала клинико-лабораторных изменений

Дата	Клинические изменения	Лабораторные и инструментальные исследования показатели
22.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> Макулопапулезная сыпь Чувство першения в горле 	
25.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> Повышение температуры тела до 38°C Обращение к терапевту Диагностирована катаральная ангина Назначена АБТ¹: азитромицин 500 мг 1 р/сут перорально и цефтриаксон 1,0 г 2 р/сут инъекционно внутримышечно 	
30.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> Сохранение температуры тела Артриты мелких суставов кистей, лучезапястных, плечевых и голеностопных суставов Распространение макулопапулезной сыпи на голени, бедра, предплечья в сочетании с зудом Замена АБТ на Левофлоксацин 500мг 2р/сут. с последующим использованием в течение 3 дней 	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоциты — $16 \times 10^9/\text{л}$ ($N=4-9 \times 10^9/\text{л}$) СОЭ² — 35 мм/ч ($N=2-15$ мм/ч) СРБ³ — 71 мг/л ($N<5,0$ мг/л)
03.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие положительной динамики 	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоциты — $26,4 \times 10^9/\text{л}$ ($N=4-9 \times 10^9/\text{л}$) СОЭ — 51 мм/ч ($N=2-15$ мм/ч) СРБ — 171 мг/л ($N<5,0$ мг/л) АЛТ⁴ — 96 Ед/л ($N<34$ Ед/л), АСТ⁵ — 82 Ед/л ($N<31$ Ед/л) Протеинурия — 0,3 г/л
05.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Консультация ревматолога Диагностирован «Недифференцированный артрит» Лечение: метилпреднизолон 16 мг/сут, мелоксикам 15 мг в сут 	
13.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Положительная динамика Исчезновение сыпи Уменьшение выраженности артрита 	<ul style="list-style-type: none"> Лейкоциты — $12,3 \times 10^9/\text{л}$ ($N=4-9 \times 10^9/\text{л}$) СОЭ — 38 мм/ч ($N=2-15$ мм/ч) СРБ — 40,2 мг/л ($N<5,0$ мг/л) РФ⁶ — 14,1 МЕ/мл ($N<14,0$ МЕ/мл) АНФ⁷ на HEp2-линии — 1:320 (AC-2,4)
21.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Консультация ревматолога, повышение дозы Коррекция терапии: <ul style="list-style-type: none"> эскалация дозы метилпреднизолона до 20 мг 1 р/сут перорально инициация БПВП⁸ МТХ⁹ 10 мг 1 раз в неделю парентерально 	
25.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Состояние средней степени тяжести Лихорадка 37,3°C Лимфаденопатия переднешейных лимфатических узлов Спленомегалия Артриты правого плечевого, обоих лучезапястных суставов, II ПМФС¹¹ обеих кистей, обоих голеностопных суставов Предварительный диагноз: «Болезнь Стилла, ранняя стадия, высокой степени активности (DAS28-CRP¹³=5,94, DAS28-COЭ¹⁴=6,07), рентгенологическая стадия I, ФК II» Коррекция терапии: эскалация метилпреднизолона до 24 мг в сутки перорально, МТХ — до 15 мг 1 раз в неделю парентерально в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг 	<ul style="list-style-type: none"> ОАК¹⁰: Лейкоциты — $13,6 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — 74,7% ($N=40-70$%), тромбоциты — $275 \times 10^9/\text{л}$ ($N=150-350 \times 10^9/\text{л}$)) СОЭ — 35 мм/ч ($N=2-15$ мм/ч) СРБ — 48,2 мг/л ($N<5,0$ мг/л) РФ — 12,8 МЕ/мл ($N<14,0$ МЕ/мл) АЦЦП¹² — <5 МЕ/мл ($N<5$ МЕ/мл) АСТ — 37,1 Ед/л ($N<31$ Ед/л), АЛТ — 19,9 Ед/л ($N<34$ Ед/л) ИЛ-18¹⁵ — >1000 пг/мл (<270 пг/мл) УЗИ ОБП¹⁶ и почек: умеренная спленомегалия Рентгенография костей кистей: признаки артрита I стадии Консультация гематолога: хроническая железодефицитная анемия I степени, лимфопролиферативный процесс исключен

Таблица 2. Окончание

Дата	Клинические изменения	Лабораторные и инструментальные исследования показатели
26.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка до 38,5 С Усиление боли в суставах Появление эритематозно-макулезной сыпи в области лица Диагностика: оценка профиля антинуклеарных антител и антифосфолипидных антител, компонентов комплемента С3 и С4 с целью исключения системного заболевания соединительной ткани Модификация терапии: пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг № 3 внутривенно капельно Установлен окончательный клинический диагноз: «Основной: Болезнь Стилла, ранняя стадия, высокой степени активности (DAS28-CRP=5,94, DAS28-COЭ=6,07, SDII¹⁸=7, mPouchot¹⁹=8, SMS²⁰=5, SFS²¹=7), рентгенологическая стадия I. ФК II. 	<ul style="list-style-type: none"> СРБ — 45,6 мг/л (N<5,0 мг/л) ЛДГ¹⁷ — 664 Ед/л (N=125-220 Ед/л) Ферритин — 285 мкг/л (N=10-150 мкг/л) УЗИ ОБП: спленомегалия
03.03.2025	<ul style="list-style-type: none"> Першение в горле Повторное появление сыпи в области декольте, верхних и нижних конечностей Лихорадка 37,8 С Коррекция терапии: добавление колхицина в дозе 1 мг 1 раз в сутки перорально 	<ul style="list-style-type: none"> СРБ — 20,2 мг/л (N<5,0 мг/л) ОАК: гемоглобин — 116 г/л (N=120-140 г/л), СОЭ — 40 мм/ч (N=2-15 мм/ч) АЛТ 23 Ед/л (N<34 Ед/л) и АСТ 30 Ед/л (N<31 Ед/л)
07.03.2025	<ul style="list-style-type: none"> Лихорадка — 36,8С Регрессия макуло-папулезных высыпаний и артрита, уменьшение выраженности першения в горле, нивелирование лимфаденопатии 	<ul style="list-style-type: none"> СРБ — 8,82 мг/л (N<5,0 мг/л) ОАК: СОЭ — 26 мм/ч, лейкоциты — 10,1×10⁹/л
04.04.2025	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие жалоб Лечение: МТХ 15 мг 1 р раз в неделю парентерально, метилпреднизолон 16 мг перорально с последующей деэскалацией до 4 мг, колхицин 1 мг 1 р/сут перорально 	<ul style="list-style-type: none"> СРБ — 3,39 мг/л (N<5,0) СОЭ — 15 мм/ч (N=2-15 мм/ч) Ферритин — 139 нг/мл (N=11,0 до 306,8 нг/мл)

* **Примечание.** ¹АБТ — антибиотикотерапия, ²СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ³СРБ — С-реактивный белок, ⁴АЛТ — аланинаминотрансфераза, ⁵АСТ — аспаратаминотрансфераза, ⁶РФ — ревматоидный фактор, ⁷АНФ — антинуклеарный фактор, ⁸БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ⁹МТХ — метотрексат, ¹⁰ОАК — общий анализ крови, ¹¹ПМФС — пястно-фаланговые суставы, ¹²АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному полипептиду, ¹³DAS28-СРБ — Disease activity score 28 — СРБ, ¹⁴DAS28-СОЭ — Disease activity score 28 — СОЭ, ¹⁵ИЛ-18 — интерлейкин-18, ¹⁶УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ¹⁷ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ¹⁸SDAS — Still's Disease Activity Score, ¹⁹SMS — Systemic Manifestation Score, ²⁰SFS — Systemic Feature Score, ²¹mPoS — Modified Pouchot-Activity Score.

Обсуждение

Патогенез аутовоспалительных заболеваний затрагивает врожденную иммунную систему, некоторые патологии характеризуются активацией инфламмосомы и последующей выработкой ИЛ-1 β [18]. Стоит отметить, что клиническая картина БС имеет некоторые сходства с проявлениями аутовоспалительных заболеваний.

Колхицин в свою очередь широко используется в ревматологии для лечения подагры, средиземноморской лихорадки и болезни Бехчета [19]. Принцип действия препарата включает ингибирование хемокинов, нейтрофилов и молекул адгезии эндотелиальных клеток [21]. Недавнее исследование показало, что колхицин ингибирует сборку комплекса инфламмосомы путем воздействия на транспорт апоптоз-ассоциированного спек-подобного белка, связанного с апоптозом, и домен рекрутирования каспазы белка [18, 20]. Эти данные позволяют предположить, что колхицин может модулировать опосредованные инфламмосомой провоспалительные каскады, что определяет пересмотр концепции лечения колхициночувствительных воспалительных состояний.

В практическом пособии для врачей-ревматологов, посвященном БС от Британского общества ревматологов [21], в качестве противовоспалительной терапии при БС традиционно представлены ГК, МТХ, азатиоприн и гидроксихлорохин. В случае рефрактерности к назначенной терапии рассматривается модификация лечения с назначением ингибиторов ИЛ-1 (канакинумаба

и анакинры) и ИЛ-6 (тоцилизумаба), рассматривается возможность использования ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), при этом указывается приоритет в пользу ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6 [21]. Колхицин в качестве возможной опции терапии БС не указан.

В обзоре Gerfaud-Valentin M. и соавт. [22] было показано, что ингибиторы ФНО- α могут использоваться при хроническом полиартикулярном рефрактерном БС, преимущественно в случае системности поражения, однако эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли- α ограничена во времени, и переход с одного препарата на другой является эффективным примерно в 50% случаев. Согласно данным Efthimiou P. и соавт. [23] пациенты с артритом без системных проявлений, более низким уровнем ИЛ-18 и ферритина в сыворотке крови с большей вероятностью будут демонстрировать положительный эффект на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли- α , а переключение внутри группы не приносит положительного эффекта.

Уровень ИЛ-6 заметно повышен при активном БС и рассматривается в качестве мишени в случае рефрактерного к стандартной терапии течения БС [24]. Применение тоцилизумаба, гуманизованного антитела к рецептору ИЛ-6, блокирующего мембраносвязанные и растворимые рецепторы ИЛ-6 при БС, резистентном к ГК, БПВП, ингибиторам ФНО- α и циклоспоринолу, показало положительный эффект как в отношении артрита, так и системных проявлений [24].

Table 2. Chronological scale of clinical and laboratory changes

Data	Clinical changes	Laboratory and instrumental studies of indicators
22.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Maculopapular rash • A feeling of tickling in the throat 	
25.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Body temperature rise to 38C • Contacting a therapist • Catarrhal angina has been diagnosed • ABT¹ is prescribed: azithromycin 500 mg 1 r/day orally and ceftriaxone 1.0 g 2 r / day by injection intramuscularly 	
30.01.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Body temperature preservation • Arthritis of small joints of hands, wrist, shoulder and ankle joints • The spread of maculopapular rash on the lower legs, thighs, forearms in combination with itching § • Replacement of ABT with Levofloxacin 500 mg 2p/day with subsequent use within 3 days 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocytes — 16×10⁹/l (N=4-9×10⁹/l) • ESR²-35 mm/h (N=2-15 mm/h) • CRP³-71 mg/l (N<5,0 mg/l)
03.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of positive dynamics 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocytes — 26.4×10⁹/l (N=4-9×10⁹/l) • ESR-51 mm/h (N=2-15 mm/h) • CRP -171 mg/l (N<5,0 mg/l) • ALT⁴ — 96 U/l (N<34 U/l), AST⁵-82 U/l (N<31 U/l) • Proteinuria-0,3 g/l (N<0,14 g/l)
05.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation with a rheumatologist • "Undifferentiated arthritis" was diagnosed • Treatment: methylprednisolone 16 mg/day, Meloxicam 15 mg/day 	
13.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Positive dynamics • The disappearance of the rash • Reducing the severity of arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocytes — 12,3 ×10⁹/л (N=4-9×10⁹/l) • ESR — 38 mm/h (N=2-15 mm/h) • CRP — 40,2 mg/l (N<5,0 mg/l) • RF⁶ — 14,1 IU/ml (RF<14,0 IU/ml) • ANA-Hep2⁷ — 1:320 (AC-2,4)
21.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatologist's consultation, dose increase • Correction of therapy: <ul style="list-style-type: none"> – escalation of the dose of methylprednisolone to 20 mg 1 r / day orally – initiation of MTX⁸ 10 mg once a week parenterally 	
25.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • A condition of moderate severity • Fever 37.3 C • Lymphadenopathy of the anterior cervical lymph nodes • Splenomegaly • Arthritis of the right shoulder, both wrist joints, II PIP⁹ of both hands, both ankle joints • Preliminary diagnosis: "Still's disease, early stage, high degree of activity (DAS28-CRP=5.94¹², DAS28-ESR¹³=6.07), radiological stage 1, FC II» Correction of therapy: escalation of methylprednisolone to 24 mg per day orally, MTX — up to 15 mg once a week parenterally in combination with folic acid 5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocytes — 13,6×10⁹/l (neutrophils — 74,7 %, platelets — 275×10⁹/l) • ESR — 35 mm/h (N=2-15 mm/h) • CRP — 48,2 mg/l (N<5,0 mg/l) • RF — 12,8 IU/ml (RF<14,0 IU/ml) • ACPA¹⁰ — <5 IU/ml (N<5,0 IU/ml) • AST — 37,1 U/l (N<31 U/l), ALT — 19,9 U/l (N<34 U/l) • IL-18¹¹ — >1000 pg/ml (<270 pg/ml) • Renal/abdominal ultrasound: moderate splenomegaly • X-ray of the hand bones: signs of stage 1 arthritis • Hematologist: chronic iron deficiency anemia grade 1, lymphoproliferative process excluded
26.02.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Fever up to 38.5°C • Increased joint pain • Appearance of erythematous-macular rash on the face • Diagnostics: assessment of the antinuclear antibody and antiphospholipid antibody profile, complement components C3 and C4 to exclude systemic connective tissue disease • Modification of therapy: pulse therapy with methylprednisolone 250 mg № 3 intravenously by drip • The final clinical diagnosis: • "Primary: Still's disease, early stage, high activity (DAS28-CRP=5.94, DAS28-ESR=6.07, SDAS=7, mPoS=8, SMS=5, SFS=7), radiological stage 1. FC II. 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP — 45,6 mg/l (N<5,0 mg/l) • LDH¹⁴ — 664 U/l (N=125-220 U/l) • Ferritin — 285 mkg/l (N=10-150 mkg/l) • Abdominal ultrasound: splenomegaly
03.03.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Sore throat • Recurrence of rash in the décolleté, upper and lower extremities • Fever 37.8°C • Therapy adjustment: add colchicine at a dose of 1 mg orally once daily 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP — 20,2 mg/l (N<5,0 mg/l) • CBC¹⁵: haemoglobin — 116 g/l (N=120-140 g/l), ESR — 40 mm/h (N=2-15 mm/h) • ALT — 23 U/l (N<31 U/l), AST — 30 U/l (N<34 U/l)
07.03.2025	<ul style="list-style-type: none"> • Fever — 36.8C • Regression of maculopapular rashes and arthritis, reduction in the severity of sore throat, leveling of lymphadenopathy 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP — 8,82 mg/l (N<5,0 mg/l) • CBC: ESR — 26 mm/h (2-15 mm/h), leukocytes — 10,1×10⁹/l
04.04.2025	<ul style="list-style-type: none"> • No complaints • Treatment: MTX 15 mg once a week parenterally, methylprednisolone 16 mg orally with subsequent de-escalation to 4 mg, colchicine 1 mg once a day orally 	<ul style="list-style-type: none"> • CRP — 3,39 mg/l (N<5,0 mg/l) • ESR — 15 mm/h (N=2-15 mm/h) • Ferritin — 139 ng/ml (N=11,0 до 306,8 ng/ml)

* Notes. ¹ABT — antibacterial therapy, ²ESR — erythrocyte sedimentation rate, ³CRP — C-reactive protein, ⁴ALT — Alanine aminotransferase, ⁵AST — Aspartate aminotransferase, ⁶RF — Rheumatoid factor, ⁷ANA-Hep2 — Antinuclear Antibodies Hep-2 Substrate, ⁸MTX — methotrexate, ⁹PIP — proximal inter-phalangeal (PIP) joints, ¹⁰ACPA — anticitrullinated peptide antibodies, ¹¹Interleukin 18 — IL-18, ¹²DAS28-CRP — Disease activity score 28 — CRP, ¹³DAS28-ESR — Disease activity score 28 — ESR, ¹⁴LDH — lactate dehydrogenase, ¹⁵CBC — common blood count.

Центральное место среди ГИБП в отношении эффективности занимают ингибиторы ИЛ-1. Терапия ингибиторами ИЛ-1 значительно эффективнее у пациентов с БС, резистентных к традиционному лечению [25]. Быстрое начало терапии, блокирующей ИЛ-1, связано с лучшими исходами заболевания и оптимальными показателями удержания пациентов в стационаре [26, 27]. Ответ на применение ингибиторов ИЛ-1 является быстрым и устойчивым, и позволяет пациентам снизить дозу ГК. Важно, что неэффективность одного ингибитора ИЛ-1 не исключает достижения терапевтического эффекта при применении другого ингибитора ИЛ-1. Кроме этого, в отношении ингибиторов ИЛ-1 для лечения БС зафиксирован удовлетворительный профиль безопасности [28, 29].

Применение ингибитора янус-киназ (JAK) тофацитиниба в 14 случаях резистентного БС привело к ремиссии заболевания и снижению дозы ГК [30].

Несмотря на широкий спектр ГИБП, продемонстрировавших положительный эффект в случае рефрактерного течения БС, среди которых лидирующую позицию в эффективности занимают ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6 [31], результаты клинических испытаний канакиумаба и тоцилизумаба при системной манифестации БС показали, что эти методы лечения не всегда могут полностью снизить риск развития синдрома активации макрофагов, даже при достаточном контроле заболевания [32].

В обзоре Bindoli и соавт. [33] об эффективности и безопасности терапии БС и САМ, колхицин рассматривался наряду с ГК, внутривенным иммуноглобулином в качестве возможных опций лечения на основании опыта V. Myachikova и соавт. [35], однако широкого опыта использования колхицина у пациентов с БС нет. Фокус внимания авторов был сконцентрирован на возможности применения ГИБП, в частности ингибиторов ИЛ-1 (канакиумаба, анакинры, рилонацепта) и ИЛ-6 (тоцилизумаба) [34].

В исследовании V. Myachikova и соавт. [34] впервые опубликованы данные об эффективности применения колхицина в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов с БС и серозитом. Проанализировав истории болезни пациентов, которые использовали колхицин в качестве дополнительного препарата в связи с перикардитом, отмечалось достижение эффекта не только в отношении перикардита, но и в отношении других проявлений, таких как артрит/артралгия, сыпь, лейкоцитоз, маркеры воспаления. Более половины пациентов достигли полной ремиссии заболевания, 15% пациентов — частичного ответа, около 20% не ответили на терапию. По мнению авторов, за счет благоприятного профиля безопасности колхицин может стать актуальной альтернативой первой линии терапии системной формы БС с серозитом. Кроме этого, следует отметить относительно более низкую стоимость и доступность колхицина, что обуславливает возможность его применения в качестве альтернативы ГК, МТХ и ГИБП [35].

Tomoyuki Asano и соавт. использовали колхицин у пациентов с БС, рефрактерных к ингибиторам ФНО- α или ИЛ-6. В клиническом случае колхицин

продемонстрировал эффективность относительно уменьшения выраженности симптомов БС у пациента, рефрактерного к ГК и БПВП, что позволяет позиционировать данный препарат также как альтернативу ГИБП — ингибиторов ИЛ-1 и ФНО- α [19].

Учитывая высокую стоимость ГИБП и риск развития побочных реакций с увеличением частоты инфекций, колхицин является хорошей альтернативой для снижения активности воспалительного процесса у пациентов с БС при невозможности своевременного проведения лечения ГИБП в условиях дефицита времени и финансовых средств для получения необходимого ГИБП.

Наш опыт добавления к МТХ и ГК колхицина в лечении БС привел к полной регрессии клинических симптомов, в том числе системного характера, а также к стойкому контролю лабораторных маркеров воспаления. В связи с высокими значениями СРБ в дебюте заболевания, наличием системных проявлений, высокой активностью БС и рефрактерностью к проводимой стандартной терапии данная пациентка, очевидно, находилась в группе риска развития САМ. Добавление колхицина к МТХ и ГК позволило не только привести к полной ремиссии, но и предотвратить жизнеугрожающее осложнение БС — САМ. Опираясь на позитивный опыт применения колхицина в качестве базисного препарата в сочетании с МТХ и ГК, данный режим терапии может стать надежной и эффективной альтернативой ГИБП при рефрактерном течении БС в случае недоступности ГИБП или наличия противопоказаний к их применению.

Выводы

Данный клинический опыт применения колхицина у пациентки с БСВ демонстрирует эффективность колхицина при рефрактерном к ГК БС, а также возможность его применения в качестве альтернативы дорогостоящим ГИБП в виде ингибиторов ИЛ-1 и ИЛ-6.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Белоглазов В.А.: редактирование статьи, дизайн статьи, поиск литературных источников, написание текста, утверждение финального варианта статьи

Гаффарова А.С.: дизайн статьи, поиск литературных источников, написание текста, утверждение финального варианта статьи

Заяева А.А.: дизайн статьи, написание текста, поиск литературных источников

Яцков И.А.: поиск литературных источников, написание текста

Кошукова Г.Н.: поиск литературных источников, написание текста

Гостишева А.А.: поиск литературных источников, написание текста

Усеинова Э.Д.: поиск литературных источников, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Beloglazov V.A.: editing of the article, article design, search for literary sources, writing the text, approval of the final version of the article

Gaffarova A.S.: article design, search for literary sources, writing the text

Zayaeva A.A.: article design, writing a text, searching for literary sources

Yatskov I.A.: writing a text, searching for literary sources
 Koshukova G.N.: writing a text, searching for literary sources
 Gostischeva A.A.: writing a text, searching for literary sources
 Useinova E.D.: writing a text, searching for literary sources

Список литературы / References:

- Fautrel B., Mitrovic S., De Matteis A., et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(12):1614-1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851.
- Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В. Болезнь Стилла взрослых: клинические случаи. *Современная ревматология*. 2014; 8(4):39-42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-39-42>.
 Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Adult-onset Still's disease: Clinical cases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):39-42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-39-42> [In Russian].
- Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):5-13. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13>.
 Moiseev S.V., Rameev V.V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Clinical pharmacology and therapy*. 2022;31(2):5-13. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13> [In Russian].
- Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Гайдукова И.З., и др. Болезнь Стилла взрослых: методические рекомендации для врачей общей практики, терапевтов. *Терапия*. 2023;9(1):108-115. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.108-115>.
 Mazurov V.I., Trofimov E.A., Gaidukova I.Z. Adult-onset Still's disease. 2023;9(1):108-115. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.1.108-115> [In Russian].
- Feist E., Mitrovic S., Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset still's disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14:603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-x.
- Wahbi A., Tessoulin B., Bretonniere C., et al. Catastrophic adult-onset still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case-control study with dimension reduction analysis. *Arthritis Research and Therapy*. 2021;23:256. doi: 10.1186/s13075-021-02631-7.
- Mitrovic S., De Matteis A., Bindoli S., et al. Clinical and biological characteristics of children and adults affected with still's disease: a systematic review and meta-analysis informing the 2023 EULAR/Pres recommendations for the diagnosis and management of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024; 83(12):1748-1761. doi: 10.1136/ard-2024-225853.
- Михайлова З.Д., Бобров Д.А., Пивоваров Д.В., и др. От инфекциониста к ревматологу — трудности диагностики аутовоспалительных заболеваний на примере болезни Стилла взрослых. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025; 6(3):96-102. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2025-6-3-96-102>.
 Mikhailova Z.D., Bobrov D.A., Pivovarov D.V. From an infectious disease specialist to a rheumatologist — difficulties in diagnosing autoinflammatory diseases using the example of adult Still's disease. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(3):96-102. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2025-6-3-96-102> [In Russian].
- Felson D.T., Smolen J.S., Wells G., et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573-86.
- Peasah, S.K., Swart, E.C.S., Huang, Y., et al. Disease-Modifying Medications in Patients with Rheumatoid Arthritis in the USA: Trends from 2016 to 2021. *Drugs — Real World Outcomes*. 2024;11:241-249. <https://doi.org/10.1007/s40801-024-00416-3>.
- Aksoy N., Ozturk N., Agh T., et al. Adherence to the antirheumatic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;12;11:1456251. doi: 10.3389/fmed.2024.1456251.
- Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-977.
- Cooksey R., Kennedy J., Rahman M., et al. The pattern of anti-IL-6 versus non-anti-IL-6 biologic disease modifying anti-rheumatic drugs use in patients with rheumatoid arthritis in Wales, UK: a real-world study using electronic health records. *Rheumatol Adv Pract*. 2024;9(1):rkae140. doi: 10.1093/rap/rkae140.
- Mitrovic S., Fautrel B. Clinical Phenotypes of Adult-Onset Still's Disease: New Insights from Pathophysiology and Literature Findings. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2633. doi: 10.3390/jcm10122633.
- Leavis H.L., van Daele P.L.A., Mulders-Manders C., et al. Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(6):1656-1663. doi: 10.1093/rheumatology/kead461.
- De Matteis A., Bindoli S., De Benedetti F., et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are the same disease: evidence from systematic reviews and meta-analyses informing the 2023 EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(12):1748-1761. doi: 10.1136/ard-2024-225853.
- Daghor-Abbaci K., Laraba N., Dahou-Makhloufi C., et al. Disease activity score for still's disease. *Clin Rheumatol*. 2024;43:3273-3283. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07127-8>.
- Wang M.Y., Jia J.C., Yang C.D., et al. Pathogenesis, disease course, and prognosis of adult-onset Still's disease: an update and review. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132(23):2856-2864. doi: 10.1097/CM9.0000000000000538.
- Asano T., Furuya M.Y., Sato S., et al. Adding colchicine to immunosuppressive treatments; a potential option for biologics-refractory adult-onset Still's disease. *BMC Research Notes*. 2018;11(1):320. doi: 10.1186/s13104-018-3420-8.
- Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C., et al. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(6):659-663. doi: 10.2174/1381612824666180123110042.
- Best Medical Practice. Adult-onset Still's disease. BMJ. [Электронный ресурс] URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000317>. (дата обращения: 13.06.2025).
- Gerfaud-Valentin M., Jamilloux Y., Iwaz J., et al. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(7):708-722. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.058.
- Efthimiou P., Kontzias A., Hur P., et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(4):858-874. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.06.004.
- Kaneko Y., Kameda H., Ikeda K., et al. Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(12):1720-1729. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213920.
- Franchini S., Dagna L., Salvo F., et al. Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis and Rheumatology*. 2010;62(8):2530-2535. doi: 10.1002/art.27532.
- Campochiaro C., Farina N., Tomelleri A., et al. Drug retention rates of biological agents in adult onset Still's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021;51(1):1-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.09.014.
- Vitale A., Cavalli G., Ruscitti P., et al. Comparison of early vs. delayed Anakinra treatment in patients with adult onset Still's disease and effect on clinical and laboratory outcomes. *Frontiers in Medicine*. 2020;7:42. doi: 10.3389/fmed.2020.00042.

28. Colafrancesco S., Priori R., Valesini G. et al. Response to interleukin-1 inhibitors in 140 Italian patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective observational study. *Frontiers in Pharmacology*. 2017;8:369. doi: 10.3389/fphar.2017.00369.
29. Pouchot J., Arlet J.B. Biological treatment in adult-onset Still's disease. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2012;26(4):477-487. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.002. PMID: 23040362.
30. Hu Q., Wang M., Jia J. Tofacitinib et al. Tofacitinib in refractory adult-onset Still's disease: 14 cases from a single centre in China. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):842-844. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216699.
31. Buta A.M.C., Iftimie G., Predeteanu D., et al. Adult still's disease — series of clinical cases in a Romanian reference center. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36:57-58. doi: 10.1161/CIR.0000000000001106.
32. Zhang Y., Yang Y., Bai Y., et al. Clinical characteristics and follow-up analysis of adult-onset Still's disease complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Rheumatology*. 2016;35(5):1145-1151. doi: 10.1007/s10067-016-3178-0.
33. Bindoli S., De Matteis A., Mitrovic S., et al. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024;83(12):1731-1747. doi: 10.1136/ard-2024-225854.
34. Myachikova V., Moiseeva O., Konradi A., et al. A retrospective analysis of colchicine in combination with NSAIDs therapy in patients with systemic form of adult-onset Still's disease with serositis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022;40(8):1474-1479. doi: 10.55563/clinexprheumatol/1o41c8.
35. Kedor C., Listing J., Zernicke J., et al. Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1090-1097. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217155.

Информация об авторах

Гаффарова Анифе Севриевна — ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>.

Белоглазов Владимир Алексеевич — д. мед. н., заведующий кафедрой внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: biloglazov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>.

Яцков Игорь Анатольевич — к. мед. н., доцент, доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинской институт имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: egermd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>.

Заяева Анна Анатольевна — к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: a.zayayeva@yandex.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>.

Кошукова Галина Николаевна — д. м. н., профессор, кафедра внутренней медицины № 2 2-го медицинского факультета ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Симферополь, Российская Федерация; e-mail: koshukova.gn@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>.

Гостищева Анастасия Алексеевна — студент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинской институт имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: gostishchevaanastasiz@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3733-9859>.

Усеинова Эссана Диляверовна — студент кафедры внутренней медицины № 2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинской институт имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; e-mail: useinovaessana@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4281-0586>.

About the authors

Gaffarova Anife Sevrievna — Assistant of the Department of Internal Medicine No.2, The Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: anife.gaffarova96@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5610-4760>

Beloglazov Vladimir Alekseevich — Doctor of Medicine Sciences, Head of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: biloglazov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>.

Yatskov Igor Anatolievich — PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: egermd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>.

Zayayeva Anna Anatolievna — PhD, Associate professor of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: a.zayayeva@yandex.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9147-8461>.

Galina Nikolaevna Koshukova — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation; e-mail: koshukova.gn@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>.

Gostishcheva Anastasia Alekseevna — Student of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: gostishchevaanastasiz@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-3733-9859>.

Useinova Essana Dilyaverovna — Student of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Order of the Red Banner of Labor of the S.I. Georgievsky Medical Institute Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V.I. Vernadsky Crimean Federal University"; e-mail: useinovaessana@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4281-0586>.

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

