

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

2026 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТOM 16

№ 2

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, ВолгГМУ (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 19.03.2026 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: 10.20514/2226-6704-2026-2



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru

АПРЕЛЬ 2026 (№ 2(88))

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

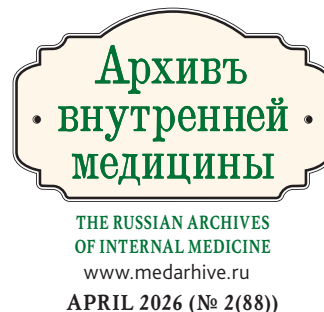
Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (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 I.N. 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 I.N. 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. Hohlicheva — 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 19.03.2026
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: 10.20514/2226-6704-2026-2

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Е.Ф. Котовщикова, Н.С. Сидоровъ

Анализ внешних фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани в аспекте патогенеза и возрастной динамики течения диспластического процесса 85

М.А. Кравченко, Л.Д. Хидирова

Микрососудистая стенокардия: патофизиология снижения коронарного резерва 96

Е.В. Резник, Л.Х. Алиева, В.А. Фефелова, Л.И. Кафарская

Гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск: микробиота кишечника — ключевое звено патогенеза и новая мишень терапии 104

Е.Ю. Шаповалова, С.А. Василенко, И.О. Аврамцев

Терапевтический и регенеративный потенциал мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, в лечении сахарного диабета 1 и 2 типа (обзор литературы) 113

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*А.И. Павлов, А.С. Балабанов, А.Г. Калинин,
М.Н. Пархоменко, Е.А. Дудкина, Л.Ю. Ильченко*

Роль печеночной дисфункции, проявляющейся гипераммониемией, у пациентов с тяжелой термической травмой: клинический опыт 123

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

Предикторы 28-дневной летальности при циррозе печени 130

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

*Наджла Салех Бен Гашир, Бабита Алингал Мохамед,
Ареф Чехаль, Ашираф Алаккад*

Чистая аденокарцинома с кишечной дифференцировкой яичка как первое проявление тератомы яичка: клинический случай и обзор литературы по тактике ведения 137

А.Б. Кацер, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко

Клинический случай диагностики эозинофильного эзофагита у пациента, длительное время страдающего бронхиальной астмой тяжелого течения и получающего терапию ГИБП (дупилумаб) 145

*В.С. Щекин, Р.Ф. Рахимова, Е.А. Лопина,
Е.А. Бадыкова, Г.Д. Дивеева, Н.Ш. Загидуллин*

Клинический случай миокардита Абрамова-Фидлера у пациента старческого возраста 154

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

E.F. Kotovshchikova, N.S. Sidorov

Analysis of External Phenotypic Signs of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Aspect of Pathogenesis and Age Dynamics of The Course of The Dysplastic Process 85

M.A. Kravchenko, L.D. Khidirova

Microvascular Angina Pectoris: The Pathophysiology of Decreased Coronary Reserve 96

E.V. Reznik, L.Kh. Alieva, V.A. Fefelova, L.I. Kafarskaya

Hyperuricemia and cardiovascular risk: gut microbiota as a key link in pathogenesis and a new target for therapy 104

Ye.Yu. Shapovalova, S.A. Vasilenko, I.O. Avramtsev

Regenerative Potential of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in The Treatment of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus (Review) 113

ORIGINAL ARTICLES

A.I. Pavlov, A.S. Balabanov, A.G. Kalinin,

M.N. Parkhomenko, E.A. Dudkina, L.Yu. Ilchenko

The Role of Hepatic Dysfunction Manifested by Hyperammonemia in Patients with Severe Thermal Trauma: Clinical Experience 123

B.M. Taraki, I.G. Adamova, I.G. Fedorov,

G.G. Totolyan, N.V.Petrenko, I.G. Nikitin

Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Patients with Liver Cirrhosis 130

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

Najla Saleh Ben Ghashir, Babitha Alingal Mohamed,

Aref Chehal, Ashraf ALakkad

Pure Adenocarcinoma with Intestinal Differentiation of The Testis as The First Presentation of a Testicular Teratoma: A Case Report with Literature Review of Management 137

A.B. Katser, I.V. Demko, E.A. Sobko, O.P. Ishenko

Clinical Case of Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in A Patient Who Was Suffering for A Long Time with Severe Bronchial Asthma and Receiving Therapy with A Gerd (Dupilumab) 145

V.S. Shchekin, R.F. Rakhimova, E.A. Lopina,

E.A. Badykova, G.D. Diveeva, N.Sh. Zagidullin

Clinical Case of Idiopathic Abramov-Fiedler Myocarditis in The Elderly 154

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: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-85-95

УДК 616.1/7-007.17-091-07

EDN: FPAOOY

**Е.Ф. Котовщикова, Н.С. Сидоровъ**

Кафедра пропедевтики внутренних болезней имени проф. З.С. Баркагана,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Барнаул, Россия

АНАЛИЗ ВНЕШНИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В АСПЕКТЕ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ ТЕЧЕНИЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

E.F. Kotovshchikova, N.S. Sidorov'

Department of Propaedeutics of Internal Diseases named after prof. Z.S. Barkagana,
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical
University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russia

Analysis of External Phenotypic Signs of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Aspect of Pathogenesis and Age Dynamics of The Course of The Dysplastic Process

Резюме

В статье представлено текущее состояние и проблемы клинической диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани, основанной на определении внешних фенотипических признаков, при этом постулируется примат клинической диагностики данного состояния. Рассмотрены ассоциированные с данной проблемой термины — фенотипический признак, стигма, малая аномалия развития, врождённый порок развития. Вводится оригинальная концепция диспластического процесса для описания глобальной в популяции и индивидуальной для конкретного пациента динамики состояния изменённого обмена соединительной ткани, которая определяется взаимодействием наследственных и поведенческих факторов, условиями среды и естественным процессом роста и старения организма. Приводится оригинальная классификация внешних фенотипических признаков по категориям принадлежности к системе органов, методике определения, влиянию на клиническую картину, потенциальной динамике признака, частоте встречаемости, отношению к онтогенезу, диспластическому процессу и поражённому элементу соединительной ткани как основа патогенетического анализа их диагностической значимости. В качестве примера применения данного подхода анализируются малые аномалии развития, анамнестические (нарушение гемостаза, травматические эпизоды), субъективные (варианты болевого синдрома), костные (долихостеномелия, костно-хрящевые дисплазии, ограничение разгибания локтевого сустава) и кожные внешние фенотипические признаки, для каждого из которых уточнены методики определения и обозначены возможные ограничения в реальной клинической практике. Для кожных признаков проведена группировка по отношению к основным свойствам кожи, определяемым конкретным структурным элементом соединительной ткани. Для признака повышенной растяжимости предложена альтернативная методика определения манёвром растягивания на плоскости между двумя стандартными штрихами.

Ключевые слова: соединительная ткань, дисплазия, фенотипический признак, диспластический процесс

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 05.08.2025 г.

Одобрена рецензентом 15.09.2025 г.

Принята к публикации 22.10.2025 г.

Для цитирования: Котовщикова Е.Ф., Сидоровъ Н.С. АНАЛИЗ ВНЕШНИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В АСПЕКТЕ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ ТЕЧЕНИЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-85-95. EDN: FPAOOY

Abstract

The article presents the current state and problems of clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia based on the determination of external phenotypic features, while postulating the primacy of clinical diagnostics of this condition. The terms applied to this problem are considered — phenotypic feature, stigma, minor developmental anomaly, congenital malformation. An original concept of the dysplastic process is introduced to describe the global in the population and private for a specific patient dynamic of the course of the state of altered metabolism of connective tissue, which is determined by the interaction of hereditary and behavioral factors, environmental conditions and the natural process of growth and aging of the organism. An original classification of external phenotypic features by categories of belonging to the organ system, determination method, influence on the clinical picture, potential dynamics of the feature, frequency of occurrence, relation to ontogenesis, dysplastic process and the affected element of connective tissue is given as the basis for pathogenetic analysis of their diagnostic significance. As an example of the application of this approach, minor developmental anomalies are analyzed, anamnestic (impaired hemostasis, traumatic episodes), subjective (variants of pain syndrome), bone (dolichostenomelia, osteochondral dysplasia, limitation of elbow joint extension) and skin external phenotypic signs, for each of which the methods of determination are specified and possible limitations in real clinical practice are indicated. For skin signs, a grouping is carried out in relation to the main properties of the skin determined by a specific structural element of connective tissue. For the sign of increased extensibility, an alternative method of determination by a stretching maneuver on a plane between two standard strokes is proposed.

Key words: *connective tissue, dysplasia, phenotypic trait, dysplastic process*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.08.2025

Reviewer approved 15.09.2025

Accepted for publication on 22.10.2025

For citation: Kotovshchikova E.F., Sidorov' N.S. Analysis of External Phenotypic Signs of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Aspect of Pathogenesis and Age Dynamics of The Course of The Dysplastic Process. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 85-95. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-85-95. EDN: FPAOOY

ВПП — врождённый порок развития, ВФП — внешний(е) фенотипический(е) признак(и), МАР — малые аномалии развития, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани

В настоящее время установление диагноза недифференцированной дисплазии соединительной ткани (далее НДСТ) является более искусством, чем алгоритмическим действием. Прямым следствием отсутствия чётких объективных критериев диагностики является отсутствие выделенного кода в МКБ для данного состояния, что препятствует международной сопоставимости медицинских данных и систематической разработке единых методологических подходов [1]. Рекомендованный профессиональным сообществом России код М35.8 (Другие уточненные системные поражения соединительной ткани), во-первых, не уточняет установленный этиопатогенез НДСТ, описывая более широкую в своей неопределённости группу нозологий, во-вторых, разнится с международной практикой присвоения данной клинической группе пациентов кода М35.7 (Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности), так как именно гипермобильность суставов является одним из наиболее специфичных признаков НДСТ и имеет большую историю изучения на западе. Признано мнение, что пациенты с НДСТ определяются «на глаз» по мере накопления специалистом клинического опыта [2, с. 38]. Дополнительным или альтернативным данному подходу является анализ полного комплексного обследования с итоговым принятием клинического решения по конкретному пациенту [3, с. 34]. Однако детальное изучение всех признаков НДСТ с использованием

клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных методов исследования чрезвычайно трудоемко и финансово затратно, или даже как в случае с молекулярно-генетическим исследованием пока технически невозможно. Ситуацию осложняет высокая распространённость данного состояния с минимальной оценкой в 20% [4], требующая широкого практического применения диагностических средств. Следовательно, приоритет в диагностике должен быть отдан тому методу, который имеет наибольшую диагностическую значимость и доступность в рутинной практике врача первичного звена — клиническому исследованию внешних фенотипических признаков (далее ВФП), которое возможно благодаря биомеханической (формообразующей) функции соединительной ткани. На примере малых аномалий сердца можно заключить, что количество внутренних фенотипических признаков тесно коррелирует с количеством выявляемых ВФП, что может быть использовано в клинической диагностике [5]. Именно определение фенотипических признаков положено в основу всех существующих в настоящее время диагностических шкал и критериев [6, 7]. Однако данные диагностические шкалы и критерии не анализировали их клиническую значимость, в лучшем случае полагаясь лишь на её формальный математический эквивалент. Клиническая значимость любого связанного с характеристикой пациента факта может быть определена только с позиции цели его

практического применения, которая в свою очередь может быть диагностической или прогностической. Если это диагностика, то значение имеет связь данного факта с реализацией конкретных звеньев патологического процесса, лежащего в основе диагностируемого состояния, которые приводят к частным клиническим проявлениям, позволяющим их обнаружить. Если это прогноз, то значение имеет влияние данного факта на течение (качество жизни) или исход заболевания, в том числе риск развития осложнений.

В настоящее время фенотипическая характеристика, следовательно, и диагностика в отличие от генетической и биохимической не может быть признана основной [8]. Связано это как с генетической гетерогенностью нозологических единиц, так и с различной пенетрантностью мутантных аллелей, влиянием внешних факторов на экспрессию генов, что создаёт неоднозначные соотношения между генотипом и фенотипом — различные повреждения одного гена могут клинически проявляться различными фенотипами, повреждения различных генов могут иметь схожий фенотип. Но учёт множественности вариантов причин ВФП и их сочетания в клинической картине в виде установленных синдромов теоретически позволит увеличить точность фенотипической диагностики.

Цель настоящей статьи состоит в определении круга ВФП, связанных с НДСТ, и определении их клинической значимости с позиции течения диспластического процесса на примере некоторых групп ВФП.

Следует предварительно отметить смысл и правомочность употребления некоторых понятий. Под фенотипическим признаком мы понимаем условный и однозначно определяемый клинический факт (феномен, симптом), связанный с морфофункциональной характеристикой пациента. Фенотипический признак следует отличать от биологического термина «фен», который означает лишь отдельный вариант конкретного признака, а не наличие самого признака. Также нами не будет употребляться термин «стигма», во-первых, из-за его отношения к установленному заболеванию, а во-вторых, из-за его негативного исторически сложившегося оттенка. Малые аномалии развития (МАР, синонимы — малые пороки или дефекты развития, микроаномалии, врождённые морфогенетические варианты, стигмы дизэмбриогенеза, дисгенетические или диспластические признаки) — незначительный морфологический дефект (отклонение от анатомической нормы), который не сопровождается функциональными нарушениями со стороны органов и систем организма. К данному определению следует добавить наличие связи с процессом онтогенеза, стойкий характер [9] и отсутствие связи с особенностями возрастных периодов (редко имеют обратное развитие) [10]. Врождённый порок развития (ВПР) — врожденное отклонение строения органа от анатомической нормы, приводящее к клинически значимым нарушениям его функции [10]. Таким образом, критерием разграничения МАР и ВПР является факт нарушения функции.

Под диспластическим процессом мы будем понимать динамическое состояние изменённого обмена соединительной ткани, которое определяется взаимодействием наследственных и поведенческих факторов, условиями среды и естественным процессом роста и старения организма. Необходимость введения данного понятия обусловлено наличием возрастной динамики обмена соединительной ткани, которую необходимо учитывать в процессе интерпретации отдельных ВФП, оценивая в том числе возможность их естественного изменения с течением времени.

Дополнительного уточнения требует семиотический статус ВФП, который однозначно является симптоматическим, то есть несёт лишь описательную функцию, а установление его связи с НДСТ как нозологией или объединение в синдромы требуют дополнительного патогенетического исследования с подтверждением лабораторно-инструментальных корреляций или статистических ассоциаций, группирующих данные ВФП, что и составляет частный анализ клинического значения каждого из ВФП. Таким образом, ВФП является любой однозначно описанный признак вне зависимости от его сущности, принадлежности системе органов или иных характеристик, но его клиническая интерпретация всегда требует доказательств, чтобы избежать риска стихийного заблуждения.

Диагностическую ценность исследовательская карта по фенотипическим признакам может иметь только при чётком понимании методик определения данных признаков и следования им каждым специалистом, иначе неминуемо возникнет проблема сопоставимости. Первым из исследователей на этом акцентировала внимание Кадурина Т.И., обозначив прямо в диагностической таблице объективные критерии определения некоторых ВФП [6]. По этой же причине следует анализировать фенотипические признаки с позиции возможности их объективного определения в реальной клинической практике.

Каждый из ВФП не должен анализироваться изолированно от остальной клинической картины в связи с тем, что формально один и тот же фенотипический признак может входить в структуру различных клинических состояний от нормы или незначительного отклонения до признака серьёзной наследственной патологии (например, аномальная форма ушных раковин при синдроме Билса). Практически все ВФП могут в одном случае выступать как самостоятельный изолированный дефект соединительной ткани, а в другом как проявление системной наследственной патологии и плейотропного действия мутантных генов [3, с. 38].

Не вызывает сомнения генетическая этиология диспластического процесса, но мы не можем исчерпывающе описать патогенез начальных звеньев ВФП, потому что он может быть различным в связи с генетической гетерогенностью дисплазий соединительной ткани даже внутри семей при наследственных нарушениях [11], а вот в процессе и после формирования признака можем, потому что он протекает стандартно сообразно анатомо-функциональной сущности ВФП. Таким образом, можно выделить два основных этапа

патогенеза — до формирования ВФП и после, в том числе с формированием порочного круга, когда данный ВФП влияет негативно на течение диспластического процесса.

Однако некоторые элементы патогенеза возможно предположить по дифференцированным ДСТ с известными этиопатогенезом, для которых данный ВФП является специфичным. Таким образом, дифференцированная ДСТ является лучшей моделью для изучения патогенеза конкретного ВФП. Также ориентировочно можно предположить поражённое звено системы соединительной ткани по структурному составу элементов внеклеточного матрикса, принадлежащих поражённой ткани.

План нашего изучения и изложения ВФП будет следующим:

- 1) Произвести классификацию множества разнообразных ВФП с целью их систематизации с выделением групп общностей по признакам сравнения.
- 2) Проанализировать каждый ВФП с позиции полученной классификации.
- 3) Описать существующие методики определения данных признаков, при необходимости и возможности предложить адаптацию для унификации и повышения диагностической ценности методики.
- 4) Привести предполагаемый патогенез развития данных признаков на основе литературных источников, в том числе с учётом нарушенного звена метаболизма соединительной ткани и альтернативных клинических причин-состояний.
- 5) Оценить возможность возрастной динамики данных признаков.

Приводим авторскую классификацию ВФП с комментариями:

- 1) По принадлежности к системе органов [6] — определяется локализацией поражённой соединительной ткани. Данный признак сравнения является наиболее клиническим, так как определяет маршрутизацию пациента по клинической сети. Кроме того, знание эмбриогенеза систем органов позволяет предположить закономерности формирования и распределения субклинических дефектов соединительной ткани. В связи с интегративной функцией соединительная ткань представлена абсолютно в каждой из систем органов, в том числе и нервной, психические нарушения которой также являются ВФП.
- 2) По методике определения:
 - объективные — могут быть однозначно определены при объективном исследовании врачом-специалистом:
 - осмотр (большинство ВФП) — морфологические ВФП;
 - функциональный тест (гипермобильность суставов, гиперрастяжимость кожи) — функциональные ВФП;
 - + некоторые ВФП требуют определения и уточнения диагноза врачом специалистом, например, сколиоз, плоскостопие, патология зрения, искривление носовой перегородки;

- субъективные — обнаруживаются в качестве специфических ощущений пациента или жалоб в настоящее время;
- анамнестические — обнаруживаются при сборе анамнеза заболевания.

Также следует различать объективные признаки, связанные с анамнестическими данными, которые могут появиться только при наступлении определённых событий, например, келоидные рубцы или симптом «папиросной бумаги» после травмы кожи.

3) По влиянию на клиническую картину:

- клинически значимые — влияют на качество жизни и исход заболевания;
- клинически незначимые — малые аномалии развития.

Следует заметить, что данная классификация зачастую имеет условный характер, так как в ходе дальнейших исследований возможно получение фактических данных о клиническом значении бывших МАР.

4) По потенциальной динамике признака:

- обратимые — обладают способностью к спонтанному разрешению с течением времени;
- необратимые — единожды сформировавшись могут быть ликвидированы лишь в результате оперативной коррекции.

Данный признак сравнения обосновывается морфогенезом и, в частности, скоростью обмена соединительной ткани, участвующей в формировании данного ВФП.

5) По частоте встречаемости:

- главные — встречаются часто при нарушении обмена соединительной ткани, обладают высокой специфичностью для диспластического процесса;
- второстепенные — встречаются реже при нарушении обмена соединительной ткани, обладают более низкой специфичностью для диспластического процесса.

6) По отношению к онтогенезу:

- наследуемые — факт и характер наследования может быть установлен только по результату генеалогического анализа (предыдущих и последующих поколений);
- приобретённые:
 - внутриутробные (врождённые);
 - постнатальные.

7) По отношению к диспластическому процессу:

- маркеры причины — являются непосредственной причиной нарушения обмена соединительной ткани, всегда необратимые;
- маркеры следствия — являются непосредственным следствием нарушения обмена соединительной ткани, всегда обратимые;
- маркеры причино-следствия — являются непосредственным следствием нарушения обмена соединительной ткани, однако при этом тем или иным образом усугубляют данный процесс;
- ассоциированный маркер — не состоят в прямой патогенетической связи с диспластическим процессом или имеют неопределённый патогенетический статус.

Диагностическое значение может иметь каждый из указанных вариантов, однако маркеры причины более свидетельствуют о наличии диагноза ДСТ, а маркеры следствия о степени тяжести.

8) По принадлежности к поражённому элементу соединительной ткани:

- коллагены;
- эластин;
- гликозамингликаны ГАГ.

Данный признак сравнения является наиболее патогенетическим, так как описывает механизм реализации соединительнотканного дефекта в конкретном ВФП.

Классификация по принадлежности к эмбриональному листку особого диагностического значения не имеет, так как все соединительнотканые структуры имеют общее мезенхимальное происхождение из мезодермального листка. Образование мезенхимальных клеток происходит в области мезодермальных палисадов в результате отделения. Дальнейшая дифференцировка большинства клеток в эмбриогенезе обусловлена индуктивным взаимодействием между эпителиальными и мезенхимальными тканями [12, с. 210]. Альтернативное представление состоит в участии всех эмбриональных листков в формировании мезенхимы [2, с. 11, 13, с. 16]. Под мезенхимой следует понимать совокупность рыхло лежащих и сетевидно связанных друг с другом отростчатых клеток, расположенных между компактными клеточными закладками (эмбриональные органы). Мезенхима формирует внутреннюю среду эмбриона до формирования специализированных интегративных систем, обеспечивая процессы миграции эмбриональных клеток, а далее даёт начало клеткам стромы органов (собственно соединительная ткань, гладкие мышечные клетки), скелетной ткани, сосудистой системы и крови [13, с. 16]. Сама же мезодерма формируется в стадию 6 Карнеги эмбриогенеза (3-я неделя) — внеэмбриональная как утолщение эктодермы каудального полюса эмбриобласта с последующей латеральной миграцией клеток, а внутриэмбриональная путём инвагинации клеток эктодермы в области первичной полоски [12, сс. 84-88]. Таким образом, причина диспластического процесса лежит в поражении определённого пула клеток в процессе онтогенеза, конкретнее в единичных или множественных, наследственных или впервые обретенных дефектах генетического аппарата, которые могут произойти на любом этапе онтогенеза. Лишь укажем, что иные листки являются источником специфических эпителиев и клеток паренхиматозных органов. Преимущественно эктодермальное происхождение имеют кожа, зубы, молочные железы и нервная система, энтодермальное — пищеварительная и дыхательная системы [12, сс. 208, 220, 222, 336]. Знание периодов формирования наружных частей тела (лицо, конечности и т.д.) и соответствующих им внутренних органов позволяет заподозрить патологию внутренних органов при наличии ВФП [14].

К рассмотрению ВФП мы приступим по выделенным признакам классификационных общностей. Каждый раздел содержит общую характеристику группы, в том числе вовлечённые элементы соединительной ткани, и описание частных ВФП, при наличии указан

соответствующий код в МКБ-10 и МКБ-11. Группы черепно-лицевых, кистевых и признаков стоп объединены в соответствующие группы по анатомической близости, что удобно для дальнейшего практического применения в диагностике. В данной статье будут рассмотрены лишь ВФП, доступные для определения врачу общей практики. Специальные ортопедические, офтальмологические и стоматологические ВФП будут рассмотрены в специальных статьях. Клиническая оценка приведена на основании количественной оценки относительно других ВФП в балльных системах (Викторова И.А., Аббакумова Л.Н., Кадурина Т.И.) или в соответствии с авторской интерпретацией данных признаков на главные и второстепенные (Милковская-Дмитрова Т. и Каркашов А.).

Группа МАР

Данная группа стоит особняком от остальных, являясь наиболее обобщённой и неопределённой, что связано как с неоднородностью данных ВФП, так и с малой осведомлённостью медицинского сообщества по данной проблеме [9], следовательно, недостатком исследований и отсутствием полного понимания клинического значения МАР, в котором можно выделить несколько аспектов:

- 1) Единичные МАР могут выявляться у здоровых пациентов [9, 15].
- 2) Клиническое значение имеют множественные МАР, количественная оценка которых по литературным данным колеблется от 3 до 7 [15]:
 - накопление МАР в ряду поколений как признак диспластической стигматизации [10];
 - выделение группы риска по наличию наследственной патологии с целью углубленной диагностики и планирования семьи [9];
 - выделение группы риска по наличию скрытых ВФП с целью углубленной диагностики [15];
 - показание к проведению общеукрепляющих профилактических мероприятий [9].
- 3) Клиническое значение имеет сочетание МАР и ВПР, указывающее на безусловно аномальный характер МАР [9].
- 4) Клиническое значение имеет сочетание определённых МАР, например, поперечная ладонная складка, монголоидный разрез глаз, эпикант, брахидактилия, клинодактилия, сандалевидная щель при синдроме Дауна [14].
- 5) Клиническое значение имеют специфические МАР, например, крыловидные складки шеи (синдромы Шерешевского–Тернера и Нунан), постаксиальная полидактилия (синдром Барде–Бидля), гипоплазия или аплазия грудного соска на одной стороне (синдром Поланда), вертикальные насечки на мочке уха (синдром Беквита–Видемана) [14].

Таким образом, МАР сами по себе являются лишь признаком неблагополучия во внутриутробном периоде вне зависимости от этиологического фактора, в том числе наследственного. Доказана связь частоты МАР и антропометрических характеристик в популяции

с экологической обстановкой в месте раннего развития [16], отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом (количество беременностей, возраст матери, токсикомания матери, недоношенность) [17, 18]. При клинико-генеалогическом анализе наследственный характер МАР стоп и кистей выявляется лишь в 1/4 случаев [19]. Более 50 % всех МАР имеют мультифакторное происхождение [20].

Здесь следует определить соотношение понятий «норма», «МАР», «ВПП» и «ВФП». Наиболее близкими понятиями являются МАР и ВПП, объединённые морфологической сущностью и связью с нарушением онтогенеза, которые возникают под влиянием одинаковых причин, однако этиологический фактор различается степенью выраженности, временем действия (экспозиция) и периодом действия на плод (критические или некритические периоды развития) [9]. Различие с нормой состоит в выходе за пределы вариаций или пограничной изменчивости нормального строения [15]. Более сложным является соотношение МАР и ВФП. В общем случае МАР имеют ассоциированный характер к диспластическому процессу, поэтому прямая патогенетическая связь с ним сомнительна, однако не исключена, что подтверждается традиционным использованием МАР в диагностике дисплазии соединительной ткани [10, Табл. 1] на основании высокой частоты МАР при НДСТ, но требует дополнительных исследований по данному вопросу для каждой из конкретных МАР. Ассоциированный характер обусловлен единими этиологическими факторами МАР и дисплазии соединительной ткани. С данной позиции не вызывает удивления тот факт, что имеющиеся в России монографии по МАР были посвящены неврологии [9] и ортопедии [21], то есть разделам медицины, изучающим патологию систем, имеющих в своём составе большую часть соединительной ткани. Заметим, что все МАР являются ВФП, при этом лишь некоторые морфологические ВФП являются МАР. Большинство МАР имеют тенденцию прогрессировать до окончания полового созревания, после чего процесс останавливается вместе с ростом организма.

Группа анамнестических и субъективных ВФП

Данная группа ВФП является наиболее полиэтиологичной, поэтому установление их связи с диспластическим процессом требует исключения иных причин (идиопатический характер нарушений), что зачастую является довольно трудоёмким процессом, требующим дополнительных затрат диагностических и врачебных ресурсов.

Группа анамнестических признаков (Таблица 1) может быть классифицирована следующим образом:

- признаки на момент обследования отсутствуют, но могут быть восстановлены пациентом ретроспективно (например, лёгкое образование гематом);
- диагнозы, установленные врачом-специалистом (офтальмолог, травматолог-ортопед, стоматолог) в том числе на основании дополнительных методов обследования (лабораторные, инструментальные);

- диагнозы, бывшие установленными ранее, однако отсутствующие на момент обследования по причине проведённой коррекции (например, грыжи любых локализаций).

К данной группе признаков в основном относятся симптомы патологии гемостаза, нарушения полового развития, травматологический анамнез.

Данная группа признаков по диагностической информативности значительно уступает объективным признакам, так как диагностика обусловлена возможностью сравнения с нормой в одинаковых условиях. Здесь же факт наличия дисплазии соединительной ткани значительно влияет на образ жизни пациента так, что он оказывается в совершенно иных условиях, при которых внутренние различия могут быть не выявлены. Такой пациент будет жить в условии сниженной функциональной активности, и анамнестические ВФП проявятся только в стрессовых ситуациях как декомпенсация диспластического процесса или при специфическом образе жизни, например, спортсмены. Кроме того, данные признаки обладают некоторой субъективностью, обусловленной как психологическими особенностями пациента, который может не придать должного значения имеющимся ВФП, а то и вовсе о них забыть, так и неопределённостью степени выраженности по частоте и условиям возникновения (отсутствие чётких критериев определения). Так же на данную группу признаков оказывает значительное влияние доступность медицинской помощи, потому что при отсутствии полноценного обследования и консультаций врачей-специалистов, что возможно при наличии невыраженных изменений, данные ВФП не будут учтены, а установление их наличия некомпетентным в данных вопросах врачом-терапевтом приведёт к субъективации диагноза со стороны врача и потенциальной гипердиагностике. Таким образом, данная группа ВФП отражает не только внутренние особенности здоровья пациента, но и внешние факторы образа жизни, качества медицинской помощи и психологических особенностей пациента.

Из потенциально обширной группы субъективных признаков, присутствующих при НДСТ, в диагностике используются лишь ограниченный круг жалоб в большей степени специфичных для диспластического процесса, касающийся суставного неблагополучия (Таблица 2).

Но даже данные симптомы могут быть следствием иных патологий — ревматологической, травматологической, ортопедической, инфекционной или метаболической природы. Специфичность данных жалоб может быть увеличена за счёт уточнения клинического характера и анамнеза, однако и здесь специфичность точно не установлена. Известно, что пациенты с НДСТ предъявляют много жалоб, что обусловлено низким болевым порогом, специфическим психологическим портретом.

Группа костных ВФП

Большинство костных ВФП — это специфические ортопедические (деформации грудной клетки, позвоночника и конечностей, костно-хрящевые дисплазии) и стоматологические (высокое арковидное небо,

нарушение роста и скученность зубов) признаки, в общей врачебной практике доступна антропометрия сантиметровой лентой с расчётом костных индексов для определения как изменения конституции, так и отдельных диспропорций. Учитывая ограничения сантиметровой ленты, должны быть использованы размеры, минимизирующие влияние мышечного рельефа на результат измерения, использование скользящего (планшетного) циркуля снимает данные ограничения.

Костные признаки обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для клинической диагностики НДСТ, так как менее всего подвержены возрастным изменениям (кроме деформаций позвоночника и стопы).

Соединительнотканная часть кости (демнерализованной) состоит на 90 % из коллагена I типа, на 1-2 % из коллагена V типа, на 2-3 % из остеоонектина, по 1 % приходится на протеогликаны, сиалопротеины, остеокальцин, α 2-гликопротеин.

Таблица 1. Анамнестические ВФП

Table 1. Anamnestic EPF

ВФП EPF	Клиническая оценка Clinical assessment	Код МКБ-10 и МКБ-11 ICD-10 and ICD-11 codes
Петехии/экхимозы/носовые кровотечения Petechiae/ecchymosis/nosebleeds	Кадурина Т.И. — средний Kadurina T.I. — medium	Другие уточненные геморрагические состояния D69.8, 3B6Y Other specified hemorrhagic conditions D69.8, 3B6Y
Легкое возникновение гематом Easy occurrence of hematomas	Аббакумова Л.Н. — средний Abbakumova L.N. — medium	Другие уточненные нарушения свертываемости D68.8, 3B6Y Other specified coagulation disorders D68.8, 3B6Y
Ювенильные маточные кровотечения Juvenile uterine bleeding	Кадурина Т.И. — малый Kadurina T.I. — small	Обильные менструации в пубертатном периоде N92.2, другие уточненные аномальные кровотечения из матки и влагалища N93.8, GA2Y Heavy menstruation during puberty N92.2, other specified abnormal bleeding from the uterus and vagina N93.8, GA2Y
Задержка полового развития Delayed puberty	Кадурина Т.И. — малый Kadurina T.I. — small	Задержка полового созревания E30.0, 5A91 Delayed puberty E30.0, 5A91
Вывихи и подвывихи в суставах или только вывихи Dislocations and subluxations in joints or only dislocations	Милковска-Дмитрова Т. и Каркашов А. — второстепенный Milkovska-Dmitrova T. and Karkashov A. — secondary Викторова И.А. — средний Viktorova I.A. — medium	Повторяющиеся вывихи и подвывихи сустава M24.4, костная дисплазия с множественными вывихами суставов LD24.E, уточнённый код зависит от локализации и выставляется травматологом-ортопедом Recurrent dislocations and subluxations of the joint M24.4, bone dysplasia with multiple dislocations of the joints LD24.E, the specified code depends on the location and is assigned by an orthopedic traumatologist
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, вульвы, малого таза в молодом возрасте Varicose veins of the lower extremities, vulva, and pelvis in young adults	Не определена Not defined	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления I83.9, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей BD74, варикозное расширение вен вульвы BD75.2, варикозное расширение вен таза BD75.3 I83.9, Chronic venous Insufficiency of lower extremities BD74, Varicose veins of vulva BD75.2, Varicose veins of pelvis BD75.3
Грыжи и пролапсы органов малого таза и/или послеоперационные грыжи, диафрагмальная грыжа Hernias and prolapses of pelvic organs and/or postoperative hernias, diaphragmatic hernia	Не определена Not defined	Выпадение женских половых органов N81, грыжа передней брюшной стенки K43, DD55, диафрагмальная грыжа K44, DD50.0 Prolapse of female genital organs N81, hernia of the anterior abdominal wall K43, DD55, diaphragmatic hernia K44, DD50.0
Ломкость костей — более 2 переломов в анамнезе при падении Bone fragility — more than 2 fractures in history from falls	Не определена Not defined	Незавершенный остеогенез Q78.0, ломкость костей врожденная LD24.K0 Osteogenesis imperfecta Q78.0, congenital bone fragility LD24.K0
Тугоухость, глухота Hearing loss, deafness	Не определена Not defined	Потеря слуха неуточненная H91.9, глухота AB5Z Unspecified hearing loss H91.9, deafness AB5Z

Таблица 2. Субъективные ВФП

Table 2. Subjective EPF

ВФП EPF	Клиническая оценка Clinical assessment	Код МКБ-10 и МКБ-11 ICD-10 and ICD-11 codes
Боли в области позвоночника Pain in the spine	Кадурина Т.И. — средний Kadurina T.I. — medium	Боль в спине — M54, ME84 Back pain — M54, ME84
Артралгии/микро-травматический преходящий синовит или преходящие суставные боли Arthralgia/microtraumatic transient synovitis or transient joint pain	Кадурина Т.И. — средний или Милковска-Дмитрова Т. и Каркашов А. — второстепенный Kadurina T.I. — medium or Milkovska-Dmitrova T. and Karkashov A. — secondary	Выпот в суставе — M25.4, Переходный синовит — FA27.3 Боль в суставе — M25.5, ME92 Joint effusion — M25.4, Transitional synovitis — FA27.3 Joint pain — M25.5, ME92

Дифференцированными ДСТ, ассоциированными с наиболее выраженными костными изменениями, являются синдром Марфана и несовершенный остеогенез.

Долихостеномелия (другие уточненные врожденные аномалии конечностей Q74.8, Викторова И.А. — малый, Кадурина Т.И. — средний). Согласно переводу образующих данный термин греческих слов «dolichos» длинный, «stenos» узкий, «melos» часть тела, конечность — это удлинение и утончение конечностей. Данное состояние имеет четкие клинические международные признаки по расчётным индексам, необходимы оба [22]:

- отношение верхнего сегмента туловища (от макушки до верхнего края симфиза) к нижнему (от верхнего края симфиза до уровня пола) $< 0,86$;
- отношение размаха рук к росту $\geq 1,05$.

Также имеются дополнительные признаки [2, с. 45]:

- отношение длины стоп / рост $> 15\%$;
- отношение длины кисти / рост $> 11\%$;
- разность между величиной размаха рук и ростом > 7 см.

Костно-хрящевые дисплазии (аналогичный код) — аномалии тканевой структуры вследствие нарушения гистогенеза, клиническая оценка не определена [2, с. 48]:

- акромелическая (акромелия) — характеризуется укорочением дистальных отделов конечностей (кисти, стопы)
- мезомелическая (мезомелия) — проявляется укорочением средних отделов конечностей (предплечья, голени);
- ризомелическая (ризомелия) — укорочение проксимальных отделов конечностей (плеча, бедра).

Определяют по измерению длин сегментов конечности и вычисления отношения длины данного сегмента к длине всей конечности с последующим сравнением с нормой.

Ограничение выпрямления локтевого сустава ≤ 170 град. (код МКБ отсутствует) — клиническая оценка не определена [22]. Определяется при гониометрии.

Разгибание локтевого сустава контролируется тремя факторами: сопротивлением мышц сгибателей (двуглавой, плечевой, плечелучевой), натяжением передней капсулы сустава, контактом локтевого отростка с локтевой ямкой [23, с. 98]. Таким образом, причина ограничения состоит в диспропорциональном увеличении локтевого отростка относительно локтевой ямки.

Группа кожных ВФП

Соединительнотканная часть кожи, составляющая, в основном, собственно дермальный слой, по составу аналогична связкам и сухожилиям. Так как кожа обладает большой скоростью обновления тканевых структур, то, во-первых, кожные ВФП более всего подвержены возрастной динамике, во-вторых, наиболее чувствительны к изменению текущего состояния обмена соединительной ткани.

Все ВФП, участвующие в диагностическом процессе следует определять на конкретном, заранее определённом стандартом участке кожи, который менее всего подвергается внешним факторам воздействия (нативная

кожа), в первую очередь механической нагрузке и солнечному излучению, характеризуя врождённые свойства индивидуума, а не особенности условия его существования. Межлопаточная область оптимальна, потому что она практически всегда прикрыта одеждой.

Стоит отметить большое количество и некоторую основанную на принципе аналогии метафоричность в терминологии ВФП данной группы, однако многие из них можно сгруппировать по общности описываемых характеристик кожи.

Ключевыми свойствами считаем растяжимость, характер поверхности, консистенцию и эластичность кожи, однако основным из них является консистенция, так как она обуславливает большинство остальных. Так мягкая кожа скорее окажется хорошо растяжимой и бархатистой (Кадурина Т.И. — малый), а плотная — плохо растяжимой и гладкой. В основе данной характеристики с позиции элемента системы соединительной ткани лежит качество коллагенового матрикса дермы, точнее параметров его архитектоники — если он плохо структурирован вплоть до дефрагментации, то для выстраивания отдельных волокон по линии приложения механических сил при растяжении потребуется большее пространство, что определяется клинически как повышенная растяжимость. Поверхностная область этого матрикса также будет изменена, иметь микронеровности, что на макроуровне проявится «бархатистым» характером поверхности кожи. Близкой характеристикой к консистенции является тургор (способность мягких тканей, в частности кожи, к механическому сопротивлению внешнему воздействию), который кроме свойств матрикса зависит от степени гидратации [24].

Эластичность кожи — это способность кожи восстанавливать свою форму после снятия деформирующей нагрузки. За данное свойство отвечает эластический компонент системы соединительной ткани. Итого, манёвр растягивания кожи происходит за счёт механических свойств преимущественно коллагенового матрикса, а восстановления формы — эластического. Каждое из обозначенных клинических свойств кожи является самостоятельным и определяется в большей степени конкретным элементом системы соединительной ткани.

Часть кожных ВФП определяются при пальпации (тактильные характеристики и функциональные пробы), другие при осмотре (визуальные характеристики). Тактильно определяются характер поверхности при манёвре поглаживания, консистенция при щипковом манёвре, производящем сжатие ткани, эластичность также при щипковом манёвре, но в момент снятия сжатия, а растяжимость — при манёвре оттягивания.

Консистенция может быть мягкой (синоним, рыхлая) или плотной. По характеру поверхности кожа может быть бархатистой (англ. velvety) или гладкой (англ. smooth) — это альтернативные, взаимоисключающие характеристики по определению. Бархат как ткань характеризуется наличием густого ворса, придающего ей специфические тактильные свойства. Что в быденном языке называется «бархатистой» кожей характеризует уровень увлажнённости кожи, что в свою очередь определяется относительным количеством гиалуроновой

кислоты и воды в матриксе кожи. Два различных элемента системы соединительной ткани обуславливают одно свойство кожи, так как и коллагеновые фибриллы, и ГАГ взаимно участвуют в формировании единого каркаса дермы [25, с. 31]. У детей бархатистый характер кожи может быть обусловлен наличием большого количества пушковых волос, однако признаётся возможность данного механизм, точнее обилие пушковых волос разной длины, и у взрослых с НДСТ. Синонимами данной характеристики является **кожа «как замша»** (Аббакумова Л.Н. — малый), потому что выделка замши в качестве одного из этапов подразумевает процедуру пушения, аналог ворсования, что придаёт ей аналогичные тактильные свойства, и **нежная кожа** (Кадурина Т.И. — малый).

По свойству эластичности кожа может иметь сниженную (синонимы — дряблая, вялая кожа (Викторова И.А. — средний), которая провисает под собственным весом) и нормальную эластичность (синонимы — эластичная, упругая, после максимального растяжения тугая, но не эластическая — состоящий из эластина). По свойству растяжимости кожа может иметь сниженную (синоним, ригидная), нормальную и повышенную растяжимость (синоним, тягучая), однако данную характеристику лучше оценивать в количественной шкале.

Повышенная растяжимость кожи (гиперрастяжимость, неверно гиперэластичность) (другие уточненные изменения кожи и подкожной клетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках (синдром Элерса-Данло), L99.8 — M.J. Glesby, Милковска-Дмитрова Т. и Каркашов А. + «дряблая» — главный, Аббакумова Л.Н. — средний, Викторова И.А. — большой, Кадурина Т.И. — от среднего до большого).

Существует несколько методик определения растяжимости кожи, однако в их основе лежит манёвр ОТягивания, что может быть подвергнуто критике, основой которой является сложность стандартизации данной процедуры, требующей уточнения следующих вопросов — на каком участке кожи (потенциальное влияние особенности соединения кожи с подкожно-жировой клетчаткой), какое количество кожи захватывать, как захватывать кожу по отношению к линиям кожного напряжения, до какого усилия тянуть кожную складку, от какой точки и с какой стороны кожной складки проводить измерение длины полученной кожной складки. Ни в одной из методик не даётся ответа на все поставленные вопросы. В России используется преимущественно вариант определения гиперрастяжимости в области тыла кисти на половине длины проекции 3-ей пястной кости, складка формируется параллельно данной кости, альтернативно предлагается кожа области лба или над наружными концами ключиц [26]. Разнятся также критерии оценки — растяжимость кожи считают повышенной, если длина кожной складки 2-3 см или более, существует вариант определение степени растяжимости — при лёгкой степени до 2 см, при средней до 3 см, при тяжёлой 4 см и более [6]. Также допустимо оценивать бинарный вариант данного свойства, когда гиперрастяжимостью считается возможность сформировать кожную складку на кончике

носа или ушной раковине. Усилие уточняется безболезненным характером манипуляции. В иностранной литературе рекомендуется проводить изучение кожной складки на уровне верхней трети ладонной поверхности предплечья латерально [27, 28].

Адекватной альтернативой представляется определение растяжимости манёвром РАСтягивания на плоскости между двумя стандартными штрихами (через 2 см до проведения манёвра) на уровне верхней трети ладонной поверхности предплечья латерально, что позволяет исключить все указанные выше ограничения методик, основанных на кожной складке. Усилие уточняется резким усилением сопротивления кожи на растяжения, что считаем моментом, когда коллагеновый матрикс полностью выстраивается по линиям механического напряжения.

Следующей группой общности является тонкая кожа (Кадурина Т.И. — средний, Викторова И.А. + «просвечивающая» — малый), иногда уточняющаяся как легкоранимая по своим характеристикам прочности. К этому же ВФП относится выраженный до видимости венозный или сосудистый рисунок (сеть) кожи (синоним — венозность) (Аббакумова Л.Н. — средний, Милковска-Дмитрова Т. и Каркашов А. — главный), так как именно по данному визуальному признаку клинически определяется уменьшенная толщина кожи. Исследуется кожа груди и спины, реже конечностей. Также предлагается определять расширенные капилляры кожи лица и спины (Аббакумова Л.Н. — малый). Существуют инструментальные методы оценки, такие как антропологический инвазивный измеритель толщины кожи и ультразвуковая кутометрия. Стоит отметить наличие специального комбинированного диагностического оборудования, применяемого в дерматологической практике, который является золотым стандартом определения большинства параметров кожи [29], и дерматологического варианта УЗИ [30].

Отдельной группой являются кожные изменения, связанные с эпизодами травматизации и (или) активного роста (подростковый период, беременность, спортсмены, ожирение). После эпизода травматизации при заживлении могут образоваться **участки кожи в виде папиросной бумаги** (Викторова И.А. — средний, Кадурина Т.И. — от малого до большого в зависимости от размер), представляющие собой широкие атрофические (ниже уровня кожи, блестящие) рубцы с множеством складок, напоминающие скомканную бумагу. Обычно ретроспективно удаётся установить факт ранения, имеющего нелинейный характер (ссадина, ушиб), или перенесённой инфекции с кожными проявлениями (стрептодермия, ветряная оспа и др.). Считаем, что большее клиническое значение имеет не размер или количество данных ВФП, что более связано с характером травмы и вероятности её возникновения, сколько сам факт данного вида кожной регенерации. Аналогичный механизм лежит в основе формирования в областях быстрого роста (грудь, ягодицы, плечи в пубертатный период, живот при беременности или ожирении) **стрий** (L90.6, EE40.1) — тоже атрофических рубцов, но, по определению условий своего

формирования, имеющих множественный и линейный характер (Викторова И.А. — малый, Кадурина Т.И. — большой). Рекомендуется определять их в заднебоковых областях грудной клетки на уровне нижнегрудного и поясничного отдела позвоночника [6]. Цвет стрий клинического значения не имеет, характеризуя лишь их давность (с течением времени теряют цвет). Синонимом данного ВФП является наличие рубчиков на коже (Аббакумова Л.Н. — малый).

Другим типом патологического заживления кожи являются **келоидные рубцы**, когда сниженное качество фибрилл компенсируется их количеством, формируя гипертрофический рубец с нарушенной структурой (L91.0, EE60.0), Кадурина Т.И. — от малого до среднего в зависимости от количества. Такие рубцы могут появляться в области абсолютно любой травмы, в том числе оперативного вмешательства и мест вакцинаций, что требует целенаправленного сбора анамнеза, чтобы знать, где их искать.

Со свойством консистенции напрямую связан ВФП **множественных пигментных пятен, гиперпигментация кожи** (нарушение пигментации неуточненное L81.9, аномальная пигментация кожи ED64) — М.Ж. Glesby, Аббакумова Л.Н. — малый, Кадурина Т.И. — средний. Так как мягкая кожа хорошо растягивается в области естественных костных выступов, например, над остистыми отростками груднопоясничных позвонков, создаются условия для механической стимуляции отложения меланина в данных областях. Множественный характер уточняется в наличии более 20 таких образований.

Цвет кожных покровов зависит от состояния микроциркуляторного русла, которое в свою очередь определяется его вегетативной регуляцией и степенью общей пигментации, которую можно оценить клинически на основании фототипов Фитцпатрика Т.Б. Для НДСТ описана бледность кожи (Аббакумова Л.Н. — малый), являющаяся проявлением симпатикотонии.

Вклад авторов:

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

Котовщицова Е.Ф.: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи

Сидоров Н.С.: разработка концепции статьи, написание текста 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

Kotovshchikova E.F.: editing and approving the final version of the article

Sidorov' N.S.: developing the article concept, writing the article

Список литературы/ References:

- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (date of the application: 05.01.2025)
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2009. 704 с. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guide for doctors. SPb.: Jelbi-SPb; 2009. 704 p. [In Russian]
- Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017. 400 с. Nechaeva G.I., Martynov A.I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, current approaches to diagnosis and treatment. Moskva: ООО «Medicinsкое informacionное agentstvo»; 2017. 400 p. [In Russian]
- Яковлев В.М., Нецаева Г.И., Мартынов А.И. и др. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум; 2016. 520 с. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I. et al. Connective tissue dysplasia in the primary care clinic. A guide for physicians. Moskva: KST Interforum; 2016. 520 p. [In Russian]
- Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь: Изд-во СтГМА; 2005. 248 с. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Minor cardiac anomalies. Stavropol': Izd-vo StGMA; 2005. 248 p. [In Russian]
- Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008;10(2):15-21. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2008;10(2):15-21. [In Russian]
- Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (клинические рекомендации). Терапия. 2024;(7)(Прил.):1-43. doi: 10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43. Undifferentiated connective tissue dysplasia (clinical guidelines). Therapy. 2024;(5)(suppl.):1-43. doi: 10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43. doi: 10.18565/therapy.2024.5suppl.1-43. [In Russian]
- Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N et al. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169C(1):6-22. doi: 10.1002/ajmg.c.31429.
- Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение. Иркутск.: Восточно-Сибирское книжное издательство; 1984. 88 с. Khodos KhG. Minor developmental anomalies and their clinical significance. Irkutsk : Vostochno-Sibirskoe knizhnoe izdatel'stvo; 1984. 88 p. [In Russian]
- Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(3):5-11. Kadurina TI, Abbakumova LN. Connective tissue dysplasia: a path to diagnosis. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2014;19(3):5-11. [In Russian]
- Royce P.M., Steinmann B. et. al. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects. 2nd ed. New York: Willey-Liss; 2001. 1201 p. doi: 10.1002/0471221929
- Дрюс У. Атлас эмбриологии человека. М.: ГЭОТАР-Медиа : Мир и образование; 2022. 416 с. Dryus U. Atlas of Human Embryology. M.: GEOTAR-Media : Mir i obrazovanie; 2022. 416 p. [In Russian]
- Системная патология соединительной ткани: Руководство для врачей. Под ред. Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова. СПб.: Элби-СПб; 2014. 368 с. Systemic pathology of connective tissue: A guide for doctors. Stroeve YI, Churilov LP editor. SPb.: Elbi-SPb; 2014. 368 p. [In Russian]
- Мелешкина А.В., Чебышева С.Н., Бурдаев Н.И. Малые аномалии развития у детей. Диагностика и возможности профилактики. Consilium Medicum. 2015;17(6):68-72.

- Meleshkina A.V., Chebysheva S.N., Burdaev N.I. Malye anomalii razvitiya u detey. Minor developmental anomalies in children. Diagnostics and prevention options. *Consilium Medicum*. 2016;17(6):68–72. [In Russian]
15. Киселевский, Ю. М. Малые аномалии развития в артрологии. Журнал ГрГМУ. 2008;(2):88–91. Kiselevskiy, Yu. M. Minor developmental anomalies in arthrology. *Zhurnal GrGMU*. 2008;(2):88–91. [In Russian]
16. Шашель В.А., Атаянц О.К., Харитонов Л.А. Роль экологических факторов в формировании заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с врождёнными пороками и малыми аномалиями развития сердца. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;149(1):38–41. Shashel' V.A., Atayants O.K., Kharitonova L.A. The role of environmental factors in the phenomena that have arisen leads to the division of the generally accepted method in children with congenital defects and minor anomalies in the development of the heart. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;149(1):38–41. [In Russian]
17. Мотолоева О.С., Прокопьева О.В. Этапная диагностика аномалий мочевого системы у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(4):279. Motoloeva O.S., Prokop'eva O.V. Staged diagnostics of urinary system anomalies in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(4):279. [In Russian]
18. Соболева М.К., Киншт Д.А. Врожденные пороки и малые аномалии развития у новорожденных в зависимости от вида преодолённого бесплодия и здоровья родителей. Медицинский совет. 2021;(11):22–28. doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28. Soboleva M.K., Kinsht D.A. Congenital defects and minor developmental anomalies in newborns depending on the type of infertility overcome and the health of the parents. *Meditinskiy sovet*. 2021;(11):22–28. doi.org/10.21518/2079-701X-2021-11-22-28. [In Russian]
19. Ибрагимова Э.Э. Оценка частоты встречаемости малых аномалий развития конечностей среди студентов Крымского инженерно-педагогического университета. Естественные науки. 2017;60(3):55–61. Ibragimova E.E. Assessment of the incidence of minor anomalies of limb development among students of the Crimean Engineering and Pedagogical University. *Estestvennye nauki*. 2017;60(3):55–61 [In Russian]
20. Бачина А.В., Коськина Е.В., Глебова Л.А и др. Эколого-гигиенические аспекты формирования врождённых пороков развития в Кузбассе. Мать и дитя в Кузбассе. 2015;(1):48–52. Bachina A.V., Kos'kina E.V., Glebova L.A et al. Ecological and hygienic aspects of the formation of congenital malformations in Kuzbass. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2015;(1):48–52. [In Russian]
21. Попов И.В. Малые аномалии развития: их место в системе современного врачевания. СПб.: Виконт; 2004. 165 с. Popov I.V. Minor developmental anomalies: their place in the system of modern healing. SPb.: Vikont; 2004. 165 p. [In Russian]
22. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genetics*. 2010; 4: 476–485.
23. Капанджи А.И. Верхняя конечность: Функциональная анатомия. Изд. 6-е, испр. и доп. М.: Эксмо; 2014. 368 с. Kapandzhi A.I. Verkhnyaya konechnost': Funktsional'naya anatomiya. 6nd ed. M.: Eksmo; 2014. 368 p. [In Russian]
24. Goehring MT, Farran J, Ingles-Laughlin C, Benedista-Seelman S, Williams B. Measures of Skin Turgor in Humans: A Systematic Review of the Literature. *Wound Manag Prev*. 2022;68(4):14–24. doi: 10.25270/wmp.2022.4.1424
25. Хабаров В.Н. Коллаген, эластин, гиалуриновая кислота в молекулярной косметологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 368 с. doi: 10.33029/9704-7993-3-KEG-2024-1-368. Khabarov V.N. Kollagen, elastin, gialuronovaya kislota v molekulyarnoy kosmetologii. Moskva: GEOTAR-Media; 2024. 369 p. doi: 10.33029/9704-7993-3-KEG-2024-1-368. [In Russian]
26. Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И. и др. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):19–32. doi: 10.25208/vdv1232 Borzyh O.B., Petrova M.M., Karpova E.I. et al. Connective tissue dysplasia in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022; 98(1):19–32. doi: 10.25208/vdv1232 [In Russian]
27. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175:8–26.
28. Doolan BJ, Lavallee M, Hausser I et al. Dermatologic manifestations and diagnostic assessments of the Ehlers-Danlos syndromes: A clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2023;89(3):551-559. doi: 10.1016/j.jaad.2023.01.034
29. Королькова Т.Н., Амбарцумян Л.Л., Шепилова И.А. и др. Сравнительный анализ эластичности кожи лица и шеи у женщин 20–30 лет. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(4): 252-256. doi: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-252-256 Korol'kova T.N., Ambartsumyan L.L., Shepilova I.A. et al. Sravnitel'nyy analiz elastichnosti kozhi litsa i shei u zhenshin 20–30 let. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2017; 20(4): 252-256. doi: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-252-256 [In Russian]
30. Мантурова Н.Е., Стенько А.Г., Петинати Я.А. и др. Инъекционный коллаген в коррекции возрастных изменений кожи: экспериментально-клинические параллели. Вестник РГМУ. 2019;(1): 78–85. Manturova N.E., Sten'ko A.G., Petinati Ya.A. et al. In'ektsionnyy kollagen v korrektsii vozrastnykh izmeneniy kozhi: eksperimental'no-klinicheskie paralleli. *Vestnik RGMU*. 2019;(1): 78–85. [In Russian]

Информация об авторах


Котовщикова Елена Фёдоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: kotov-l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Сидоровъ Николай Сергеевич — аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени проф. З.С. Баркагана, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: meinweg@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3890-6855>

Author information

Elena F. Kotovshchikova — doctor of medical sciences, professor, head of the department of propaedeutics of internal diseases named after professor Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: kotovl@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Nikolay S. Sidorov — postgraduate student, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases named after professor Z.S. Barkagan, Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: meinweg@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3890-6855>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103

УДК 616.13-005.4-06:616.12-009.72

EDN: KGZJWD

**М.А. Кравченко², Л.Д. Хидирова^{1,2}**

¹ — ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирск, Россия

² — Новосибирский клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СНИЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА

М.А. Kravchenko², L.D. Khidirova^{1,2}

¹ — Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk, Russia

² — Novosibirsk Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Microvascular Angina Pectoris: The Pathophysiology of Decreased Coronary Reserve

Резюме

Проведен обзор современной российской и зарубежной литературы, посвященной проблеме нарушенного коронарного резерва кровотока как проявление микрососудистой дисфункции. При поиске информации по этому вопросу использованы материалы следующих баз данных: РИНЦ, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Нарушение коронарного резерва кровотока — важное проявление микрососудистой дисфункции и ключевой диагностический критерий микроваскулярной стенокардии. Оценка этого показателя имеет высокую прогностическую и терапевтическую значимость. Учитывая гетерогенность патогенеза, дальнейшие исследования необходимы для персонализированного подхода к лечению пациентов с микроваскулярной стенокардией.

Ключевые слова: микрососудистая дисфункция, коронарный резерв кровотока, ишемия, эндотелиальная дисфункция, гиперреактивность гладкомышечных клеток, ПЭТ, ОКТ, МРТ, CFR

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 22.05.2025 г.

Одобрена рецензентом 11.07.2025 г.

Принята к публикации 09.10.2025 г.

Для цитирования: Кравченко М.А., Хидирова Л.Д. МИКРОСОСУДИСТАЯ СТЕНОКАРДИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СНИЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РЕЗЕРВА. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 96-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103. EDN: KGZJWD

Abstract

A review of modern Russian and foreign literature on the problem of impaired coronary blood flow reserve as a manifestation of microvascular dysfunction has been conducted. When searching for information on this issue, materials from the following databases were used: RSCI, Best Evidence, Scopus, Elsevier, PubMed, Clinical Evidence, Cochrane Library. Violation of the coronary blood flow reserve is an important manifestation of microvascular dysfunction and a key diagnostic criterion for microvascular angina. The evaluation of this indicator has high prognostic and therapeutic significance. Given the heterogeneity of pathogenesis, further research is needed for a personalized approach to the treatment of patients with microvascular angina.

Key words: microvascular dysfunction, coronary blood flow reserve, ischemia, endothelial dysfunction, smooth muscle cell hyperreactivity, PET, OCT, MRI, CFR

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.05.2025

Reviewer approved 11.07.2025

Accepted for publication on 09.10.2025

For citation: Kravchenko M.A., Khidirova L.D. Microvascular Angina Pectoris: The Pathophysiology of Decreased Coronary Reserve. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 96-103. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-96-103. EDN: KGZJWD

МВС — микроваскулярная стенокардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, CFR — coronary flow reserve (коронарный резерв кровотока), NO — оксид азота, ЭД — эндотелиальная дисфункция, CBF — coronary blood flow (коронарный кровоток), ROS — reactive oxygen species (реактивные формы кислорода), СОД — супероксиддисмутаза, IL-1, IL-6, IL-18 — интерлейкины 1, 6, 18, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, СРБ — С-реактивный белок, NK-клетки — natural killer cells (естественные киллерные клетки), ТМАО — trimethylamine N-oxide (триметиламин-N-оксид), NF- κ B — nuclear factor kappa B (ядерный фактор каппа-B), NLRP3 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, CYP2C19 — цитохром P450 2C19, HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol (липопротеиды высокой плотности), sST2 — soluble suppression of tumorigenicity 2 (растворимый рецептор подавления туморогенности 2), IL-33 — интерлейкин-33, hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein (высокочувствительный С-реактивный белок), suPAR — soluble urokinase plasminogen activator receptor (растворимый рецептор активатора плазминогена уракиназного типа), ET — эндотелин, VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule 1 (сосудистая клеточная молекула адгезии-1), ICAM-1 — intercellular adhesion molecule 1 (молекула межклеточной адгезии-1), PVAT — perivascular adipose tissue (периваскулярная жировая ткань), PGI2 — простаглицлин, EDHF — endothelium-derived hyperpolarizing factor (эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор), INOCA — ischemia with non-obstructive coronary arteries (ишемия без обструкции коронарных артерий), CMD — coronary microvascular dysfunction (коронарная микрососудистая дисфункция)

Введение

Микроваскулярная стенокардия (МВС) представляет собой особую форму ишемической болезни сердца (ИБС), при которой клиническая картина стенокардии сочетается с отсутствием ангиографически значимого стеноза крупных эпикардиальных коронарных артерий [1]. Исходя из клинической значимости микроваскулярной стенокардии, представляется целесообразным рассмотреть возможные патогенетические механизмы её формирования. Согласно обзору Kaski J-C et al., выделяют четыре ключевых типа микрососудистой дисфункции: эндотелиальная дисфункция, нарушения регуляции тонуса резистивных артериол, структурные ремоделирования микрососудов и воспалительно-метаболические нарушения [2]. Эти механизмы могут реализовываться как изолированно, так и в сочетании, формируя гетерогенную клиническую картину МВС у разных категорий пациентов. Одним из ключевых патофизиологических механизмов, лежащих в основе МВС, является нарушение коронарного резерва кровотока (coronary flow reserve, CFR) — важного показателя способности коронарного русла увеличивать перфузию миокарда в ответ на потребность в кислороде. В статье рассматриваются современные представления о физиологии CFR, механизмы его нарушения при микрососудистой дисфункции, методы диагностики и клиническое значение данного феномена. CFR отражает соотношение между максимальным (гиперемическим) и базальным (покойным) коронарным кровотоком [3]. Уменьшение CFR указывает на неспособность сосудистой системы адекватно адаптироваться к повышенной метаболической потребности миокарда. В норме значение CFR составляет >2.5. Снижение ниже этого порога свидетельствует о микрососудистой дисфункции при отсутствии анатомического стеноза магистральных артерий.

Коронарное кровоснабжение обеспечивается тремя функциональными звеньями:

- Эпикардиальные артерии (>500 мкм),
- Преартериолы (100–500 мкм),
- Артериолы (<100 мкм), регулирующие сопротивление кровотоку.

Регуляция осуществляется за счёт метаболических, миогенных и эндотелиальных механизмов, с участием оксида азота (NO), простаглицлина и эндотелина-1.

Механизмы нарушения коронарного резерва

Микроваскулярная стенокардия развивается вследствие функциональных и/или структурных изменений в коронарных микрососудах, причем нередко наблюдается сочетание обоих факторов. В частности, функциональные нарушения, ведущие к МВС, могут проявляться через нарушение расширения сосудов (вазодилаторные аномалии) и/или чрезмерное сужение коронарных микрососудов (микроваскулярный спазм). Нарушение вазодилатации может быть обусловлено как эндотелий-зависимыми, так и эндотелий-независимыми механизмами [9].

Эндотелиальная дисфункция

Под эндотелиальной дисфункцией (ЭД) понимается патологическое состояние, при котором нарушается равновесие между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромботическими свойствами (эндотелий-зависимыми релаксирующими факторами) и веществами, обладающими сосудосуживающим, протромботическим и пролиферативным действием (эндотелий-зависимыми суживающими факторами) [11]. Кроме того, ЭД сопровождается снижением биодоступности оксида азота (NO): уменьшается его синтез и/или усиливается деградация, что приводит к ограничению способности сосудов к вазодилатации. Исследования показали, что наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая вызывает стойкое снижение коронарного кровотока (СВФ) или вазоконстрикцию с выраженным нарушением кровоснабжения миокарда [9, 11]. При дисбалансе эндотелиальной секреции увеличивается продукция вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1, что приводит к изменению систолического ритма коронарных артерий и нарушению кровотока. Эти процессы

способствуют накоплению метаболитов в миокарде, усугубляют дисфункцию сосудистого эндотелия и могут стать причиной развития МВС [13].

Окислительный стресс (ROS) и нарушение ауторегуляции артериол

Исследования показывают, что снижение биодоступности оксида азота (NO) в сочетании с повышенным образованием реактивных форм кислорода (ROS) связывает провоспалительное состояние с эндотелиальной дисфункцией, наблюдаемой при МВС [8]. Эндотелиальная дисфункция, устойчивая к вазодилаторам, может вызывать ишемию миокарда, особенно во время физической нагрузки.

При МВС нарушается баланс вазоактивных веществ: увеличиваются уровни молекул межклеточной адгезии-1, эндотелина-1 и активности супероксиддисмутазы (СОД), что ведёт к избыточному накоплению ROS. Эти вазоконстрикторные факторы не компенсируются эндогенным NO и другими вазодилаторами [3]. Хотя теория эндотелиальных причин МВС была частично опровергнута исследованиями, показывающими сниженный ответ периферических сосудов на эндотелин у пациентов с МВС, неинвазивные методы оценки скорости пульсовой волны выявили схожие нарушения сосудистой реактивности у больных с МВС и ИБС [2, 3]. Дисфункция эндотелия также стимулирует мобилизацию клеток-предшественников из костного мозга, но их функциональная активность нарушена, что приводит к неправильной пролиферации [3]. Воспаление и нарушение иммунного ответа ускоряют развитие атеросклероза, влияя на микрососудистую систему. Ключевую роль в воспалительном каскаде играют интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли TNF- α [8].

Повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с МВС указывает на связь патофизиологии заболевания с хроническим воспалением. Нарушения иммунной системы, включая активацию NK-клеток и повышение провоспалительных цитокинов, способствуют сужению сосудов и рекрутингу лимфоцитов, усиливая окислительный стресс.

Кроме аутоиммунных заболеваний, хронические инфекции, например *Helicobacter pylori*, чаще выявляются у пациентов с МВС и могут вызывать эндотелиальную дисфункцию за счёт нарушения иммунной регуляции [3]. В последние годы растёт интерес к роли кишечной микробиоты в атеросклерозе [8]. Метаболиты, такие как триметиламин-N-оксид (ТМАО), образуются из холина, бетаина и L-карнитина под воздействием кишечных бактерий. Повышенный уровень ТМАО активирует путь NF- κ B, усиливая экспрессию провоспалительных генов, включая цитокины, молекулы адгезии и хемокины. Также ТМАО стимулирует окислительный стресс и активацию NLRP3-инфламмосомы с выделением IL-18 и IL-1 β . Таким образом, диета оказывает существенное влияние на уровни ТМАО и прогрессирование атеросклероза [8]. В недавнем исследовании пациентов с ожирением и ИБС использование пробиотиков, синбиотиков и функциональных пробиотических продуктов способствовало контролю уровней

ТМАО и HDL-C в плазме. Для оценки эффективности ингибирования продукции ТМАО в терапии атеросклероза необходимы дальнейшие исследования [8].

Поддержка воспалительного компонента в патофизиологии МВС подтверждается снижением уровней сывороточной дигидроксиэйкозатриеновой кислоты — одного из ключевых эпоксиэйкозатриеновых метаболитов, обладающих противовоспалительными и вазодилатирующими свойствами. Этот метаболит образуется при участии фермента цитохрома P450 (CYP) 2C19, и у пациентов с МВС значительно выше доля «плохих метаболизаторов» данного фермента, что приводит к нарушению регуляции сосудистого тонуса и беспрепятственной вазоконстрикции мелких коронарных сосудов [3]. Активация тромбоцитов, которая зависит от эйкозаноидной реакции, сопровождается повышением экспрессии их растворимого лиганда CD40, что стимулирует дальнейшее выделение провоспалительных цитокинов и способствует развитию проатерогенных процессов [3]. Одновременно наблюдается увеличение концентрации в сыворотке растворимого рецептора подавления туморогенности 2 (sST2) для интерлейкина-33 (IL-33). Активация данного рецептора ассоциируется с развитием сердечного фиброза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с МВС.

Еще одним фактором, усугубляющим противовоспалительные механизмы у пациентов с МВС, является дефицит витамина D. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными агентами дополнительно усугубляется снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, который играет роль эндогенного ингибитора сосудистого воспаления [3]. Исследования показали, что у больных МВС концентрация витамина D в сыворотке крови значительно ниже, чем у здоровых лиц, что позволяет рассматривать дефицит витамина D как возможный фактор риска, способствующий усилению воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункции и развитию МВС [1]. Системное воспаление еще больше усугубляется провоспалительными циркулирующими микрочастицами, которые, как полагают, ответственны за модуляцию NO и высвобождение цитокинов, а также за набор моноцитов [8]. Хотя воспалительная теория весьма удобна, данных о положительном влиянии противовоспалительных препаратов на патогенез МСС недостаточно [3, 8]

Гиперреактивность гладкомышечных клеток и аномальная вазоконстрикция при провокационных тестах с ацетилхолином

Ацетилхолин является вазоактивным медиатором, который индуцирует сосудистый спазм посредством активации холинергических рецепторов, локализованных на гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В условиях нормальной функции эндотелия ацетилхолин вызывает вазодилатацию за счёт стимуляции высвобождения оксида азота (NO). Однако при эндотелиальной дисфункции способность эндотелия продуцировать NO значительно снижена, что приводит к доминированию мускариновых рецепторов гладкой

мускулатуры и развитию вазоконстрикции. При микрососудистой спазме в ходе провокационного теста с ацетилхолином у пациента наблюдаются ишемические изменения на электрокардиограмме и воспроизводятся характерные клинические симптомы стенокардии, при этом ангиографически отсутствуют признаки сужения эпикардиальных коронарных артерий [6].

Повышенная чувствительность к катехоламинам

О доминировании адренергической системы у пациентов с МВС свидетельствуют также сцинтиграфические исследования, которые показали нарушения захвата используемого маркера, аналога адреналина, конкурирующего с эндогенными катехоламинами в вегетативных нервных окончаниях сердечной мышцы [2]. Аналогичный вывод подтверждается нарушениями в системе нейронного контроля сердечной деятельности, оцененными с помощью спектрального анализа сегментов RR и метаболических исследований. Симптомы адренергической активации у пациентов с МСС могут частично быть результатом гиперчувствительности тканей к нестабильному уровню эндогенных катехоламинов. Такая гиперчувствительность адренергических рецепторов, вероятно, не ограничивается сердечными и респираторными нарушениями, а отражает стимулирующее действие рецепторов в бронхиальном дереве и легочном сосудистом русле у этих пациентов. Во время физических нагрузок падение внутримышечного pH и концентрации фосфокреатинина происходит слишком быстро и имеет длительный возврат к нормальным уровням [3]. Есть также доказательства, подразумевающие симпатическую дисфункцию при сосудистом ремоделировании и микрососудистых осложнениях. В литературе описаны данные о нарушении парасимпатического тонуса, а также симпатического преобладания при МВС [14]

Воспаление и ремоделирование микрососудов: роль цитокинов

Хроническое низкоуровневое воспаление играет ключевую роль в патогенезе микрососудистой дисфункции (МСД). Эндотелий-зависимая МСД, оцененная через реакцию микрососудов на ацетилхолин, коррелирует с повышением уровней воспалительных маркеров, включая высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и растворимый рецептор активатора плазминогена уракиназного типа (suPAR) [8]. Центральными медиаторами воспалительного каскада выступают провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [3].

Активация иммунных клеток сопровождается высвобождением эндотелина (ET) и иммуномодулирующих активаторов ET, что приводит к нарушению эндотелиальной функции. В условиях воспалительной активации наблюдается увеличение экспрессии сосудистого клеточного адгезивного молекулярного комплекса 1 (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), что усиливает взаимодействие моноцитов с эндотелием. Повышенное сродство интегринов моноцитов способствует их

адгезии и миграции через сосудистую стенку, вызывая повреждение эндотелиальных клеток.

Сигнальный путь, опосредуемый NOD-подобным рецепторным белком 3 (NLRP3), также играет значимую роль в патогенезе микрососудистых повреждений. В условиях ишемии-реперфузии в клетках микрососудов сердца (СМЕС) отмечается повышение экспрессии NLRP3, активация каспазы-1, а также значительное увеличение уровней провоспалительных интерлейкинов IL-1 β и IL-18, что вызывает локальное воспаление и способствует эндотелиальной дисфункции [10]. Кроме того, нарушения в сигнальной функции периваскулярной жировой ткани (PVAT) оказывают влияние на местное воспаление, атеросклеротический процесс и регуляцию микрососудистой функции. Исследования изолированных сосудов показали, что воспаление PVAT нарушает нормальный контроль микрососудистой функции скелетных мышц [7].

Периваскулярный фиброз и утолщение сосудистой стенки

Структурные аномалии, связанные с коронарной микрососудистой дисфункцией, в основном представлены просветным сужением внутрисстенных артериол и капилляров, периваскулярным фиброзом и разрежением капилляров, часто в контексте увеличения массы левого желудочка. Эти явления последовательно документированы у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и гипертонической болезнью сердца. В обоих этих условиях наблюдаемые морфологические изменения характеризуются неблагоприятным ремоделированием артериол, что приводит к утолщению медиальной стенки (в основном из-за гипертрофии гладких мышц и повышенного отложения коллагена) и различной степени утолщения интимных мышц, вызывая изменение коронарной физиологии и СBF. Важной общей чертой этих условий является диффузный характер «микрососудистого ремоделирования», который распространяется на весь левый желудочек [7].

Коронарная микрососудистая дисфункция характеризуется структурным и функциональным ремоделированием микроциркуляции, приводящим к нарушению саморегуляции коронарного кровотока. Эндотелий имеет фундаментальное значение для регулирования СBF посредством модуляции вазорелаксирующих веществ, включая оксид азота (NO), простаглицлин (PGI₂) и гиперполяризующие факторы, полученные из эндотелия (EDHF). Дисфункциональный эндотелий является результатом действия патологических вазоконстриктивных веществ (таких как эндотелин-1, супероксид, перекись водорода и тромбоксан), дисбалансирующих сосудистое устойчивое состояние. Кроме того, микрососудистый спазм включает в себя нарушение вазомоции (физиологические ритмические сокращения) и тесно связан с наличием эндотелиальной дисфункции [6]. Снижение CFR ассоциировано:

- с повышенным риском сердечно-сосудистых событий

По данным 16 исследований, включающим 8446 пациентов, наличие аномальной CFR в 3,7 раза повышало риск смерти. Этот вывод важен, потому что общая

смертность является устойчивым к смещению и клинически значимым результатом. Кроме того, аномальная CFR дает субъектам в 3,4 раза повышенную опасность сердечно-сосудистых событий, даже когда в отдельных исследованиях были скорректированы несколько других известных прогностических маркеров, таких как возраст, гипертония, сахарный диабет, дислипидемия, курение и предыдущий инфаркт миокарда. В среднем каждое снижение CFR на 0,1 единицы связано с увеличением риска смерти на 16%. Этот вывод показывает, что CFR представляет собой континуум риска, при этом более низкие уровни предрасполагают пациентов к более неблагоприятным клиническим результатам [5].

- с неблагоприятным прогнозом у пациентов с INOCA

INOCA (ischemia with non-obstructive coronary arteries, ишемия без обструкции коронарных артерий) — это клинический синдром, характеризующийся ишемическими симптомами при отсутствии основного стеноза диаметра эпикардиальной коронарной артерии $\geq 50\%$. В большинстве случаев INOCA вызвана CMD (coronary microvascular dysfunction — коронарная микрососудистая дисфункция, включая микрососудистый спазм), эпикардиальным коронарным спазмом или комбинацией патологий. Пациенты с INOCA имеют ухудшение качества жизни и повышенный риск долгосрочных сердечных событий, рецидивов госпитализации и увеличения расходов на здравоохранение. Прогностическое влияние измерений CFR было исследовано у пациентов с INOCA. У пациентов с аномальной CFR долгосрочные результаты, такие как основные неблагоприятные сердечные события и недостаточность целевых сосудов, увеличиваются по сравнению с пациентами с нормальным CFR [4]. Было продемонстрировано, что люди, живущие с INOCA, имеют худшее качество жизни. Кроме того, пациенты с INOCA характеризуются высокой ежегодной стоимостью медицинского обслуживания из-за частых госпитализаций и повторного проведения инвазивных тестов [12].

- с резистентностью к стандартной антиангинальной терапии

Другие лекарственные препараты, такие как ранолазин, ивабрадин, никорандил, потенциально могут быть использованы при МВС, в случае резистентности к стандартной терапии. Основным механизмом их действия при МВС является усиление антиангинальных эффектов. Никорандил может способствовать увеличению CFR. Результаты исследований по применению триметазидина при МВС свидетельствуют о различных эффектах. Все эти препараты рассматриваются как 2-й и 3-й этап терапии пациентов с рефрактерным МВС [2, 12].

Терапевтические подходы при нарушении CFR

Несмотря на гетерогенность патофизиологических механизмов МВС базисная фармакотерапия остается важнейшим элементом лечения. Традиционные антиангинальные препараты, включая β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),

а также блокаторы кальциевых каналов (БКК), в настоящее время считаются терапией первой линии при МВС. В случаях недостаточной эффективности монотерапии обосновано использование их комбинаций, в частности бета-блокаторов с БКК.

У пациентов с нестабильным порогом развития стенокардии, обусловленной физической нагрузкой, предпочтение может быть отдано комбинированной фармакотерапии с индивидуальным подбором препаратов. При отсутствии клинически значимого ответа на стандартную терапию рекомендуется рассматривать альтернативные медикаментозные стратегии с применением никорандила, ранолазина, ивабрадина и эстрогенов, ингибиторов протонной помпы — с учетом индивидуальных клинико-функциональных характеристик пациента [16]. Блокаторы РААС (иАПФ/БРА): способствуют улучшению эндотелиальной функции, повышают показатели CFR у пациентов с микрососудистой дисфункцией [17]. β -блокаторы: снижают потребность миокарда в кислороде. Ивабрадин: удлиняет диастолу и улучшает коронарную перфузию. Нитраты: демонстрируют ограниченную клиническую эффективность при МВС, что отличает терапевтический подход в данной патологии от лечения классической стенокардии [16]. Ранолазин, никорандил: представляют собой перспективные препараты для терапии рефрактерной МВС. Никорандил, обладающий свойствами активатора АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратного компонента, оказывает комплексное действие: расширяет сосуды, улучшает коронарный кровоток, снижает пред- и постнагрузку, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Протективный эффект никорандила связан с антиоксидантной активностью, подавлением апоптоза и воспалительной реакции миокарда в условиях ишемии, что подтверждено в доклинических и клинических исследованиях [15]. Ранолазин реализует антиангинальный эффект через ингибирование позднего натриевого тока (late INa) в кардиомиоцитах. При ишемии активируется патологический поздний натриевый ток, что приводит к накоплению Na^+ в клетке. Это, в свою очередь, активирует обменник $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и вызывает вторичное внутриклеточное накопление Ca^{2+} [18].

Таким образом, рациональный выбор медикаментозной терапии при микроваскулярной стенокардии должен учитывать индивидуальные особенности течения заболевания и вариабельность клинического ответа на стандартные антиангинальные средства. При недостаточной эффективности традиционного подхода оправдано применение альтернативных препаратов, таких как ранолазин, никорандил, ивабрадин и блокаторы РААС. Особое внимание следует уделять препаратам, воздействующим на патогенетические звенья микрососудистой ишемии — в частности, ранолазину, устраняющему ионный дисбаланс на клеточном уровне, и никорандилу, сочетающему сосудорасширяющее, антиоксидантное и цитопротективное действие [19, 20]. Комплексная терапия с учетом клинико-функциональных характеристик пациента обеспечивает более эффективный контроль симптомов и способствует улучшению прогноза при микрососудистой стенокардии.

Обсуждение

МВС в последние годы всё чаще признаётся клинически значимой формой ИБС, характеризующейся дисфункцией коронарных микрососудов при отсутствии обструктивных поражений эпикардиальных артерий. Согласно данным современных рандомизированных исследований и крупных регистров, частота встречаемости МВС среди пациентов с подозрением на ИБС, но без значимого стеноза коронарных артерий, составляет от 30 до 50 % [21, 22]. Одним из наиболее масштабных исследований, освещающих роль МВС в патогенезе ОКС, является клиническое исследование ISCHEMIA, в котором у части пациентов с исходно «незначимым» поражением крупных сосудов выявлена выраженная микрососудистая дисфункция, сопровождавшаяся ухудшением прогноза и повышением риска сердечно-сосудистых событий [23]. Подобные данные подтверждены в исследовании CorMicA (Coronary Microvascular Angina) — рандомизированном контролируемом исследовании, показавшем, что использование функциональной стратификации микрососудистого тонуса и индивидуализация терапии улучшали качество жизни и симптомы стенокардии у данной категории больных [24]. Кроме того, результаты подгруппового анализа женщин в регистре WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) свидетельствуют, что микроваскулярная ишемия у женщин ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности и сердечной недостаточности, подчёркивая клиническую значимость МВС, как предиктора тяжёлых исходов [25, 26]. Таким образом, микроваскулярная стенокардия перестаёт рассматриваться как доброкачественное состояние. Современные данные подтверждают её важную роль в развитии ОКС и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также необходимость раннего выявления и таргетного лечения.

Основная проблема МВС заключается в разнообразии клинических проявлений и недостаточном понимании патогенеза данного состояния. При оценке эффективности терапии важно рассмотреть не только антиангинальную терапию, которая была представлена выше, но и подходы к назначению прогностомодифицирующих лекарственных препаратов [27]. Многие исследования подтверждают, что многие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут улучшать эндотелиальную функцию и снижать кардиоваскулярный риск, в то время как статины оказывают модулирующее действие на уровень холестерина и воспалительных процессов [28, 30]. Терапия антагонистами кальция также имеет свое место в лечении, так как может облегчать симптомы за счет расслабления сосудов и улучшения коронарного кровоснабжения [29, 30]. Антитромбоцитарные препараты могут быть полезны для снижения риска тромбообразования, что особенно актуально для пациентов с сопутствующими заболеваниями [30,31]. Не менее важным является применение антиоксидантов, которые способны снижать оксидативный стресс, что имеет значение в контексте патофизиологии микроваскулярной стенокардии [33].

Таким образом, комплексный подход к лечению с учетом этих различных классов препаратов может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Хроническое низкоуровневое воспаление является ключевым фактором в развитии и прогрессировании микрососудистой дисфункции, что подтверждается повышенными уровнями провоспалительных цитокинов и маркеров системного воспаления. Активизация иммунных клеток и связанных с ними сигнальных путей, таких как NLRP3-инфламмосома, ведет к повреждению эндотелиальных клеток и нарушению сосудистого гомеостаза. Нарушения в регуляции периваскулярной жировой ткани дополнительно усугубляют локальное воспаление и функциональные нарушения микрососудов. Полученные данные подчеркивают важность комплексного подхода к диагностике и терапии микрососудистой дисфункции с учетом противовоспалительных стратегий, направленных на нормализацию эндотелиальной функции и предотвращение сосудистых осложнений. Дальнейшие исследования необходимы для разработки эффективных терапевтических вмешательств, нацеленных на модуляцию воспалительных процессов и ремоделирование микрососудов.

Вклад авторов:

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

Кравченко М.А.: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных

Хидирова Л.Д.: разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации 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

Kravchenko M.A.: concept and design development or data analysis and interpretation

Khidirova L.D.: concept and design development or data analysis and interpretation, manuscript justification or revision for critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript

Список литературы / References:

1. Горшенина Е.И., Иневаткина Ю.Н., Куркина Н.В., и др. Микрососудистая стенокардия. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3: 185. doi: 10.17513/spno.30835
Gorshenina E.I., Inevatkina Y.N., Kurkina N.V., et al. Microvascular angina. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2021; 3: 185. doi: 10.17513/spno.30835 [In Russian].
2. Kaski J.S., Crea F., Hersh B.J., Kamichi G. Reassessment of coronary heart disease. *Circulation*. 2018; 138(14): 1463–1480. doi: 10.1161/Circulationaha.118.031373. PMID:30354347.
3. Jarczowski J., Jarczewska A., Boryczko A., et al. Microvascular angina (Cardiac Syndrome X) from a historical overview, epidemiology,

- pathophysiology to treatment recommendations — a mini-review. *Folia Med Cracov.* 2021; 61(3): 95–114. doi: 10.24425/fmc.2021.138954.
4. Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S., et al. Inflammation in coronary microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24): 13471. doi: 10.3390/ijms222413471.
 5. Smilowitz N.R., Toleva O., Chieffo A., Perera D., Berry C. Coronary microvascular disease in contemporary clinical practice. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023; 16(6): e012568. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012568.
 6. Kelshiker M.A., Seligman H., Howard J.P., et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43(16): 1582–1593. doi: 10.1093/eurheartj/ehab775.
 7. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: a review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721.
 8. Weerts J., Mourmans S.G.J., Barandiarán Aizpurua A., et al. The role of systemic microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Biomolecules.* 2022; 12(2): 278. doi: 10.3390/biom12020278.
 9. La Vecchia G., Fumarulo I., Caffè A., Chiato M., Montone R.A., Aspromonte N. Microvascular dysfunction across the spectrum of heart failure pathology: pathophysiology, clinical features and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(14): 7628. doi: 10.3390/ijms25147628.
 10. Del Buono M.G., Montone R.A., Camilli M., et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(13): 1352–1371. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.
 11. Deng J. Research progress on the molecular mechanism of coronary microvascular endothelial cell dysfunction. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021; 34: 100777. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100777.
 12. Контковский Е.А., Кошелева Е.Н., Дубовик А.В., и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных с микрососудистой стенокардией. *Университетская клиника.* 2020; 2(35): 60–66. doi: 10.26435/UC.V012(35).441
Kontovskiy E.A., Kosheleva E.N., Dubovik A.V., et al. Correction of endothelial dysfunction in patients with microvascular angina. *Universitetskaya Klinika.* 2020; 2(35): 60–66. doi: 10.26435/UC.V012(35).441 [In Russian].
 13. Hansen B., Holtzman J.N., Juszczynski C., et al. Ischemia with no obstructive arteries (INOCA): a review of the prevalence, diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2023; 48(1): 101420. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101420.
 14. Yang R., Bai Z., Liang C., Qi F. Treatment of microvascular angina pectoris by activating blood circulation to remove blood stasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(41): e40012. doi: 10.1097/MD.00000000000040012.
 15. Mehta P.K., Huang J., Levit R.D., Malas W., Waheed N., Bairey Merz C.N. Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): a narrative review. *Atherosclerosis.* 2022; 363: 8–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.009.
 16. Zhang Y., Wang X., Liu R., et al. The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(2): e23888. doi: 10.1097/MD.00000000000023888.
 17. Soleymani M., Masoudkabar F., Shabani M., Vashghani-Farahani A., Behnoush A.H., Khalaji A. Updates on pharmacologic management of microvascular angina. *Cardiovasc Ther.* 2022; 2022: 6080258. doi: 10.1155/2022/6080258.
 18. Бокерия О.Л., Hebert K., Кудзоева З.Ф. Ранолозин — ингибитор позднего натриевого тока: возможности использования при аритмиях, результаты клинических исследований. *Анналы аритмологии.* 2015; 2: 151–161.
Bokeria O.L., Hebert K., Kudzoeva Z.F. Ranolazine — late sodium current inhibitor: possibilities of use for arrhythmias, results of clinical trials. *Annals of Arrhythmology.* 2015; 2: 151–161 [In Russian].
 19. Ullrich-Daub H., Daub S., Olschewski M., Münzel T., Gori T. Diseases of the coronary microcirculation: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2023; 120(44): 739–746. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0205.
 20. Ларина В.Н., Корчагин И.А. Консенсус европейских экспертов по ведению пациентов с ишемией с неструктивным поражением коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме: возможности применения в амбулаторной клинической практике в России. *Архив внутренней медицины.* 2022; 12(5): 330–340. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340.
Larina V.N., Korchagin I.A. Consensus of European experts on the management of patients with ischemia with non-obstructive coronary arteries and chronic coronary syndrome: possibilities for use in outpatient clinical practice in Russia. *Russian Archives of Internal Medicine.* 2022; 12(5): 330–340. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-330-340 [In Russian].
 21. Odanović N., Schwann A.N., Zhang Z., et al. Long-term outcomes of ischaemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2024; 11(2): e002852. doi: 10.1136/openhrt-2024-002852.
 22. Shimokawa H., Suda A., Takahashi J., et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J.* 2021; 42(44): 4592–4600. doi: 10.1093/eurheartj/ehab282.
 23. Filali Y., Kesäniemi A., Ukkola O. Soluble ST2, a biomarker of fibrosis, is associated with multiple risk factors, chronic diseases and total mortality in the OPERA study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021; 81(4): 324–331. doi: 10.1080/00365513.2021.1904518.
 24. Maron D.J., Hochman J.S., O'Brien S.M., et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J.* 2018; 201: 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011.
 25. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1503–1516. doi: 10.1056/NEJMoa070829.
 26. Tjoe B., Barsky L., Wei J., Samuels B., Azarbal B., Merz C.N.B., Shufelt C. Coronary microvascular dysfunction: considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2021; 88(10): 561–571. doi: 10.3949/ccjm.88a.20140.
 27. Schroder J., Michelsen M.M., Mygind N.D., et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J.* 2021; 42(3): 228–239. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa944.
 28. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н., Ерпылова Е.А. Микрососудистая стенокардия: вопросы диагностики и лечения. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2019; 4: 22–24.
Karpov Yu.A., Soboleva G.N., Erpylova E.A. Microvascular angina: diagnosis and treatment. *Atmosphere. Cardiology News.* 2019; 4: 22–24 [In Russian].
 29. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024; 45: in press.

30. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41: 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
31. Масленникова О.М., Ойноткинова О.Ш., Стародубова А.В., и др. Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов: что нового. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20(31): 9–22. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-31-9-22
Maslennikova O.M., Oynotkinova O.Sh., Starodubova A.V., et al. Review of the recommendations of the European Society of Cardiology in 2024 on chronic coronary syndromes: what's new. *Effective Pharmacotherapy.* 2024; 20(31): 9–22. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-31-9-22 [In Russian].
32. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29(9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110.
Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., et al. Stable coronary heart disease. *Clinical guidelines 2024. Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(9): 6110. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110 [In Russian].
33. Горшенина Е.И., Иневаткина Ю.Н., Куркина Н.В., и др. Микрососудистая стенокардия. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3. doi: 10.17513/spno.30835
Gorshenina E.I., Inevatkina Yu.N., Kurkina N.V., et al. Microvascular angina pectoris. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 3. doi: 10.17513/spno.30835 [In Russian].

Информация об авторах

Хидирова Людмила Даудовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий кардиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», Новосибирск, E-mail: h_ludmila73@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org: 0000-0002-1250-8798>

Кравченко Марина Александровна — студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, E-mail: m.kravchenko02@mail.ru

Information about the authors

Lyudmila D. Khidirova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Cardiologist of the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region "Novosibirsk Regional Clinical Cardiology Dispensary", Novosibirsk, E-mail: h_ludmila73@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org: 0000-0002-1250-8798>

Marina A. Kravchenko — 5th-year student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, E-mail: m.kravchenko02@mail.ru






 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Устали искать качественную медицинскую информацию?

Мы уже всё нашли для вас!

Telegram-канал журнала «Архивъ внутренней медицины» — это:

-  **Только доказательная медицина** — без мифов и спекуляций
-  **Клинические лайфхаки** — готовые решения для сложных случаев
-  **Разборы исследований** — без воды, с практическими выводами
-  **Записи конференций** — доступ к выступлениям ведущих специалистов
-  **Профессиональное сообщество** — общение с коллегами

Подписывайтесь — будет полезно!

 <https://t.me/medarhive>



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-104-112

УДК [616.34-008.8:616.-008.9-06:616.12]-07-085

EDN: LXOECG



Е.В. Резник^{1,2,3}, Л.Х. Алиева^{1,3}, В.А. Фефелова¹,
Л.И. Кафарская¹

¹ — ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² — ГБУЗ «ГКБ № 31» им. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ № 67» им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва, Россия

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА — КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА И НОВАЯ МИШЕНЬ ТЕРАПИИ

E.V. Reznik^{1,2,3}, L.Kh. Alieva^{1,3}, V.A. Fefelova¹,
L.I. Kafarskaya¹

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

² — G.M. Savelieva City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russia

³ — L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia

Hyperuricemia and cardiovascular risk: gut microbiota as a key link in pathogenesis and a new target for therapy

Резюме

Гиперурикемия — это значимый и самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы внимание ученых привлекает микробиота кишечника и ее влияние на различные процессы в организме человека. На данный момент существуют доказательства важной роли микробиоты в патогенезе гиперурикемии. Увеличение численности патогенной микрофлоры способствует вялотекущему воспалению и повышению уровня мочевой кислоты через механизмы метаболизма пуринов. Цель данного обзора заключается в анализе и систематизации современных данных о влиянии кишечной микробиоты в патогенезе гиперурикемии и сердечно-сосудистого риска. В статье обсуждаются перспективные методы коррекции гиперурикемии, такие как модификация образа жизни, трансплантация фекальной микробиоты, пробиотики и постбиотики. Обзор подчёркивает необходимость дальнейшего изучения микробиоты как ключевого звена патогенеза гиперурикемии и разработки новых, инновационных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания; микробиота кишечника; пробиотики; постбиотики

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 10.08.2025 г.

Одобрена рецензентом 15.09.2025 г.

Принята к публикации 10.10.2025 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Алиева Л.Х., Фефелова В.А. и др. ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА — КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА И НОВАЯ МИШЕНЬ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-104-112. EDN: LXOECG

Abstract

Hyperuricemia is a significant and independent risk factor for cardiovascular diseases. In recent years, scientists have been paying attention to the gut microbiota and its impact on various processes in the human body. Currently, there is evidence of the important role of the microbiota in the pathogenesis of hyperuricemia. An increase in the number of pathogenic microflora contributes to chronic inflammation and an increase in uric

acid levels through the mechanisms of purine metabolism. The purpose of this review is to analyze and systematize current data on the impact of the intestinal microbiota on the pathogenesis of hyperuricemia and cardiovascular risk. The article discusses promising methods for correcting hyperuricemia, such as lifestyle modification, fecal microbiota transplantation, probiotics, and postbiotics. The review highlights the need for further research on the microbiota as a key factor in the pathogenesis of hyperuricemia and the development of new and innovative therapeutic strategies.

Key words: hyperuricemia; cardiovascular diseases; gut microbiota; uric acid; probiotics; postbiotics

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.08.2025

Reviewer approved 15.09.2025

Accepted for publication on 10.10.2025

For citation: Reznik E.V., Alieva L.Kh., Fefelova V.A. et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk: gut microbiota as a key link in pathogenesis and a new target for therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-104-112. EDN: LXOECG

ГУ — гиперурикемия, МК — мочевая кислота, NO — оксид азота, АГ — артериальная гипертензия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, АД — артериальное давление, КДГ — ксантиндегидрогеназа, ЛПС — липополисахариды, *L. — Lactobacillus*, КО — ксантинооксидаза, *E. — Escherichia*, ТМАО — триметиламин N-оксид, ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты.

Введение

Гиперурикемия (ГУ) — это повышение сыровоточного уровня мочевой кислоты (МК) выше 420 мкмоль/л [1, 2]. В некоторых документах референсные уровни МК различаются по гендерной принадлежности: ГУ считается уровнем МК $\geq 416,0$ мкмоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин или $\geq 357,0$ мкмоль/л (6,0 мг/дл) у женщин [3]. Также существует понятие бессимптомной ГУ с повышением МК более 405 мкмоль/л без клинических проявлений [4].

МК синтезируется в основном в печени, кишечнике и сосудистом эндотелии в качестве конечного продукта экзогенных пуринов, поступающих с пищей, и эндогенных пуринов, образующихся в поврежденных, умирающих и мертвых клетках [2, 5, 6].

В то время как внеклеточная МК действует как антиоксидант, внутриклеточная — представляет собой прооксидант: вызывает воспаление в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, а также внутриклеточный окислительный стресс, что приводит к дисфункции эндотелия [3, 6, 7]. МК оказывает влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством двух механизмов, включающих стимуляцию активности ренина в плазме и экспрессии ренина в почках. Кроме того, МК была обнаружена в атеросклеротических бляшках [3]. Она реагирует с оксидом азота (NO), важнейшим сосудорасширяющим агентом, образуя 6-аминоурацил, тем самым снижая концентрацию NO и способствуя развитию артериальной гипертензии (АГ). МК также препятствует выработке NO путем ингибирования эндотелиальной синтазы NO и снижает доступность аргинина, что еще больше способствует эндотелиальной дисфункции и АГ [3, 8]. Исследование PAMELA показало, что каждое повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл связано с увеличением риска развития АГ примерно на 30% [8]. Было обнаружено, что бессимптомная ГУ повышает риск как ишемического, так и геморрагического инсульта в два раза за три года, что свидетельствует

о том, что бессимптомная ГУ может быть одним из факторов риска инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений [7]. Контроль МК необходим для поддержки метаболического здоровья населения.

Определенный вклад в развитие ГУ вносит кишечная микробиота. 80% МК образуется в результате деградации эндогенных пуринов, а 20% МК — из экзогенных пуринов, таких как пища. Диета с высоким содержанием пуринов (морепродукты, субпродукты животного происхождения, алкоголь) является фактором риска развития ГУ, а также важной причиной дисбаланса микробиоты кишечника у пациентов [3, 9, 10, 11]. Пуриновые нуклеотиды гидролизуются в аденин и гуанин, дезаминируются с образованием ксантина, а затем окисляются с образованием МК [9].

Целью литературного обзора является систематизация информации о влиянии дисбиоза как независимого фактора риска ССЗ при ГУ, опосредуя воспаление и дисфункцию эндотелия. В последние годы активно идут исследования влияния микробиоты на здоровье человека, разрабатываются стратегии по воздействию на состав микроорганизмов с целью лечения заболеваний и активного долголетия. Микробиота не просто сопутствующий фактор, а полноценное звено патогенеза через механизмы метаболизма пуринов, продукции нейротрансмиттеров, стимуляции провоспалительных цитокинов и др. В данной статье обсуждаются перспективные пути коррекции ГУ, включая постбиотики, фекальную трансплантацию микробиоты и питание.

Материалы и методы

Проведен поиск по базе данных PubMed публикаций, посвященных связи гиперурикемии и сердечно-сосудистых заболеваний, влиянию микробиоты на данные состояния за последние 5 лет (с 2020 г.), с использованием поисковых терминов “гиперурикемия

и сердечно-сосудистые заболевания», «микробиота и гиперурикемия», «микробиота и сердечно-сосудистые заболевания». Было обнаружено 5397 научных работ, из них в обзор было включено 42 (в том числе 5 русскоязычных) статей, соответствующих теме данного обзора.

Результаты и обсуждение

Развитие высокопроизводительных методов исследования и аналитических инструментов за последние 15 лет в области изучения микробиома изменили наше представление о важности его для организма хозяина. Кишечная микробиота — это сложная экологическая система, многоклеточный метаболически активный «орган», состоящий из прокариотических клеток, эукариотических клеток хозяина, бактериофагов, создающих уникальную экосистему кишечника.

На данный момент существует достаточное количество исследований, раскрывающих связь ГУ, ССЗ и микробиоты кишечника. В них освещены пути воздействия микробиоты на уровень МК, дисфункцию эндотелия, участие в атерогенезе, выделены благоприятная и патогенная / условно-патогенная флора, предложены альтернативные методы лечения заболеваний (таб. 1).

У пациентов с ГУ, по сравнению с пациентами с нормоурикемией, был обнаружен измененный состав микробиоты, характеризующийся снижением численности рода *Coprococcus* [11]. *Coprococcus* spp. в семействе *Lachnospiraceae* *Bacillota* считаются основными родами, которые поддерживают микробный гомеостаз и метаболическое здоровье, поскольку они способствуют выработке полезного для здоровья метаболита бутирата [12]. Бутират — это короткоцепочечная жирная кислота (КЦЖК), которая играет ключевую роль в поддержании здоровья кишечника, питая клетки толстой кишки, улучшая барьерную функцию, подавляя воспаление и способствуя формированию сбалансированного микробиома [13], также он снижает артериальное давление (АД), подавляет выработку провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-12 и интерферон- γ , и повышает выработку противовоспалительного интерлейкина-10 моноцитами [14], а также подавляет активность ксантиндегидрогеназы (КДГ) [15]. Таким образом, снижение содержания *Coprococcus* у больных с ГУ, приводит к повышению МК, ухудшению барьерной функции кишечника, усиливая вялотекущее воспаление в организме и, как следствие, ухудшает прогноз ССЗ.

Микробиом кишечника пациентов с подагрой содержал сниженное количество *Faecalibacterium prausnitzii* [9].

Faecalibacterium prausnitzii также является продуцентом бутирата. Более высокое содержание микроорганизма регистрировалось у пациентов с нормальными показателями уровня МК [11, 16]. Секвенирование фекальных микробиомов показало, что у людей с высоким содержанием *Faecalibacterium prausnitzii* была

ниже частота развития ишемической болезни сердца, чем в контрольной группе. В исследовании на мышах, *Faecalibacterium prausnitzii* снижала воспаление и оказывала антиатеросклеротическое действие после перорального введения. Этот эффект был обусловлен снижением синтеза липополисахаридов (ЛПС) в кишечнике и усилением механических и слизистых барьеров, что привело к снижению уровня ЛПС в плазме и антиатеросклеротическому эффекту [17].

Collinsella aerofaciens представлена в толстой кишке здорового человека, продуцент муравьиной и молочной кислот.

Collinsella spp. модулирует уровень МК в сыворотке крови хозяина с помощью четырех механизмов. Во-первых, *Collinsella* spp. непосредственно производят МК. Во-вторых, *Collinsella* spp. косвенно ингибируют деградацию МК другими бактериями. В-третьих, метаболиты, продуцируемые *Collinsella* spp., снижают почечную и кишечную экскрецию МК. Наконец, *Collinsella* spp. содержит гены ферментов метаболизма пуринов, например, аналоги фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, участвующего в реутилизации гипоксантина, а также гены синтеза предшественников МГ и КДГ, превращающей ксантин в МК [18]. Данная бактерия может изменять всасывание холестерина в кишечнике, снижая гликогенез в печени и увеличивая синтез триглицеридов. Род *Collinsella* напрямую коррелирует с общим уровнем холестерина и липопротеидами низкой плотности [19].

Lactobacillus (*L.*) и *Pseudomonas* способствуют разложению и выведению МК в кишечнике, продуцируя КЦЖК [9].

L. gasseri PA-3 — это бактерия, обнаруженная в йогурте и других кисломолочных продуктах, что позволяет предположить, что пищевые привычки могут влиять на уровень МК [18]. *L. gasseri* PA-3 в кишечнике может абсорбировать и утилизировать пурин, тем самым снижая всасывание пурина в кишечнике и снижая уровень МК в сыворотке крови [9, 18]. *L. brevis* DM9218 может эффективно снижать уровень МК в сыворотке крови у крыс с ГУ за счет ингибирования активности ксантиноксидазы (КО) [9, 20, 21]. *L. reuteri* TSR332 и *L. fermentum* TSF331 могут контролировать развитие ГУ, расщепляя пурины [9].

КДГ и КО могут выделяться бактериями рода *Escherichia* (*E.*) в эпителиальных клетках кишечника, ускорять распад гипоксантина и ксантина, а также преобразовывать больше пуринов в МК [9].

Также, состав микробиоты напрямую оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Некоторые бактерии, принадлежащие к родам *Streptococcus* и *E. coli*, могут оказывать провоспалительные эффекты, продуцируя нейротрансмиттеры в вегетативной нервной системе, которые изменяют тонус сосудов, что приводит к АГ [22], в то время как некоторые штаммы *L.* и *Bifidobacterium* оказывают противовоспалительные свойства и являются важными пробиотиками [23].

Повышенная концентрация грамтрицательных микроорганизмов, включая *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* и *Prevotella*, коррелировала с более

высокими показателями АД. Основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий являются ЛПС, также известных как эндотоксины, которые обладают провоспалительными свойствами [14]. Повышенное поступление в просвет кишечника ЛПС после лизиса клетки может способствовать выработке большого количества цитокинов, увеличить проницаемость стенки кишечника и вызвать хроническое низкоинтенсивное воспаление, которое называется «метаболической эндотоксемией» [9].

Klebsiella pneumoniae принадлежащая к роду *Klebsiella* семейства *Enterobacteriaceae*, как и другие грамотрицательные бактерии, способны формировать внеклеточные везикулы, преодолевать кишечный барьер и мигрировать в различные ткани, когда целостность кишечного барьера нарушена из-за воспаления, старения и т.д. Внеклеточные везикулы нарушают функцию эндотелия и способствуют генерации супероксидных анионных радикалов в эндотелиальных клетках, способствуя эндотелиальной дисфункции [24].

Таблица 1. Влияние кишечной микробиоты на уровень мочевой кислоты и сердечно-сосудистые риски

Бактерия	Роль при ГУ	Роль при ССЗ
<i>Coprococcus</i>	Продукция бутирата -> подавляет активность КДГ -> снижение уровня МК	Продукция бутирата -> подавляет малоинтенсивное воспаление -> снижает АД
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Продукция бутирата -> подавляет активность КДГ -> снижение уровня МК	Снижение синтеза ЛПС -> антиатеросклеротический эффект
<i>Collinsella</i>	Производят МК, ингибируют деградацию МК другими бактериями, снижают почечную и кишечную экскрецию МК	Увеличивает синтез триглицеридов, уровень холестерина и ЛПНП
<i>Lactobacillus</i>	Абсорбирует и утилизирует пурин в кишечнике -> снижает уровень МК; Ингибирует активность КО	Снижение воспаления -> снижение АД
<i>Escherichia</i>	Выделяют КДГ и КО; Преобразуют пурины в МК	Продукция нейротрансмиттеров -> повышение АД
<i>Klebsiella</i>	Выработка КЦЖК -> разложение и выведение МК из организма	Нарушает функцию эндотелия -> дисфункция и старение эндотелия; Обнаружены в атеросклеротических бляшках; Продукция ТМАО -> способствует тромбозу
<i>Desulfovibrio</i>	Продуцирует уреазу	Выработка эндотоксина -> нарушение кишечного барьера -> высокий уровень ЛПС
<i>Veillonella</i>	-	Ферментация аминокислот с образованием КЦЖК -> образование атеросклеротических бляшек
<i>Roseburia intestinalis</i>	-	Использование жирных кислот в метаболизме, уменьшение системного воспаления -> препятствует образованию атеросклеротических бляшек

Примечание: ГУ — гиперурикемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КДГ — ксантиндегидрогеназы, МК — мочевая кислота, АД — артериальное давление, ЛПС — липополисахариды, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, КО — ксантиноксидаза, КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты, ТМАО — триметиламин N-оксид

Table 1. The effect of the intestinal microbiota on uric acid levels and cardiovascular risks

Bacterium	Role in hyperuricemia	Role in cardiovascular diseases
<i>Coprococcus</i>	Butyrate production -> inhibits xanthine dehydrokinase activity -> decreases uric acid levels	Butyrate production -> suppresses low-grade inflammation -> reduces blood pressure
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Butyrate production -> inhibits xanthine dehydrokinase activity -> decreases uric acid levels	Decreased synthesis of lipopolysaccharides -> anti-atherosclerotic effect
<i>Collinsella</i>	Produce uric acid, inhibit the degradation of uric acid by other bacteria, and reduce renal and intestinal excretion of uric acid.	Increases triglyceride synthesis, cholesterol and low-density lipoprotein levels
<i>Lactobacillus</i>	Absorbs and utilizes purine in the intestine -> reduces uric acid levels; Inhibits xanthine oxygenase activity	Reduced inflammation -> lower blood pressure
<i>Escherichia</i>	They secrete xanthine dehydrokinase and xanthine oxygenase; they convert purines into uric acid	Neurotransmitter production -> increased blood pressure
<i>Klebsiella</i>	Production of short-chain fatty acids -> breakdown and elimination of uric acid from the body	Impairs endothelial function -> endothelial dysfunction and aging; Found in atherosclerotic plaques; Trimethylamine N-oxide production -> promotes thrombosis
<i>Desulfovibrio</i>	Produces urease	Endotoxin production -> intestinal barrier disruption -> high lipopolysaccharide levels
<i>Veillonella</i>	-	Fermentation of amino acids to form short-chain fatty acids -> formation of atherosclerotic plaques
<i>Roseburia intestinalis</i>	-	Use of fatty acids in metabolism, reduction of systemic inflammation -> prevents the formation of atherosclerotic plaques

Недавнее исследование, в котором оценивались изменения микробиоты кишечника в китайской популяции, показало, что *Desulfovibrio* spp. облигатно анаэробный микроорганизм, относящийся к сульфатредуцирующим микроорганизмам, осуществляет анаэробное дыхание с использованием сульфата в качестве конечного акцептора электронов, восстанавливая его до сероводорода. Сероводород, с одной стороны может быть источником энергии для митохондрий, а с другой стороны, в более высоких концентрациях, является достаточно токсичным соединением — нарушает функцию кишечного барьера, повышает уровень циркулирующих ЛПС и продуцирует микробную уреазу [25, 26].

Было показано, что атеросклеротическая бляшка содержит особую микробную среду, содержащую различные микроорганизмы, например, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Veillonella* spp. и *Chlamydia pneumoniae*. Сравнительные исследования микробиоты кишечника выявили, что у пациентов с клинически явным атеросклерозом по сравнению со здоровыми людьми наблюдается более высокое содержание бактерий рода *Collinsella*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, а также более низкое содержание бактерий *Eubacterium*, *Roseburia* и *Ruminococcaceae*, продуцентов КЦЖК [14]. *Streptococcus* может проникать в эндотелиальные клетки аорты человека и стимулировать связанные с атеросклерозом провоспалительные цитокины [19, 27, 28]. *Klebsiella* и другие представители семейства *Enterobacteriaceae* ассоциированы с повышенными уровнями фактора некроза опухоли- α или интерлейкина- 1β в крови и с продукцией бактериального метаболита триметиламина N-оксида (ТМАО). Повышенный уровень ТМАО, в свою очередь, увеличивает чувствительность тромбоцитов, способствуя тромбозу [29].

Veillonella spp. относятся к филуму *Bacillota* представители класса *Negativicutes*, влияют на образование бляшек при атеросклерозе через ферментацию аминокислот с образованием КЦЖК [28].

Кишечные виды *Roseburia intestinalis*, как и *Faecalibacterium prausnitzii*, являются распространенными бактериями, вырабатывающими бутират за счет ферментации клетчатки. *Roseburia intestinalis* способствует перестройке метаболизма с гликолиза на использование жирных кислот и уменьшению системного воспаления, препятствует образованию атеросклеротических бляшек и замедляет развитие атеросклероза [28, 30].

Влияние КЦЖК на ССЗ и ГУ неоднозначно, зависит от их типа и источника. Например, бутират имеет кардиопротективные свойства, а избыток пропионата опасен при ГУ. Важен оптимальный баланс КЦЖК в организме.

Влияние лекарственных средств на микробиоту и МК

Основными фармакологическими препаратами, используемыми для лечения ГУ, являются ингибиторы КО. Ингибиторы КО снижают уровень МК, подавляя синтез МК. Аллопуринол — это пуриновый ингибитор

КО с активным метаболитом оксипуринолом, который действует как обратимый ковалентный ингибитор и выводится почками. Фебуксостат, напротив, является сильнодействующим непуриновым неконкурентным ингибитором КО, который метаболизируется в печени. Недавние исследования показали, что эти препараты не только облегчают симптомы ГУ, но и положительно влияют на микробиоту кишечника. Оба препарата могли привести к увеличению количества *Bifidobacterium* и уменьшению количества патогенной и/или условно-патогенной микрофлоры после снижения уровня МК [9].

Ингибиторы SGLT2 снижают уровень МК за счёт увеличения выведения с мочой и, возможно, за счёт уменьшения количества активных форм кислорода, которые способствуют реабсорбции МК в почечных канальцах [31].

Альтернативная терапия

Благодаря уже изученному механизму влияния микробиоты на уровень МК в сыворотке крови, идет активный поиск терапии, влияющей на состав бактерий как отдельный патогенетический элемент (таб. 2).

Введение в организм живой культуры *Alistipes indistinctus* привело к более чем 2,5-кратному увеличению экскреции МК через кишечник вследствие повышенной выработки метаболита — гиппуровой кислоты. Гиппуровая кислота может стать альтернативным средством для лечения ГУ и связанных с ней метаболических нарушений, ее биохимические механизмы воздействия сами по себе достаточны для восстановления нормального уровня урата в сыворотке крови без влияния на экскрецию почками [11].

Ученые из Китая модифицировали штамм пробиотика *E. coli* Nissle 1917 (EcN) для расщепления МК. Он показал способность эффективно расщеплять МК как при пероральном, так и при внутривенном введении. Введение EcN непосредственно в кровь — это новая идея для лечения метаболических нарушений. Сообщается, что инъекция EcN в кровеносные сосуды безопасна, поскольку не содержит генов вирулентности и факторов приспособленности, которые способствуют ее колонизации и выживанию в организме хозяев [32].

Полезный вклад в регулирование МК показали такие метаболиты микробиоты, как полисахариды. В ходе исследований, полисахарид из *Ulva lactuca* снижал уровень МК, а полисахарид из *Enteromorpha prolifera* значительно снижал уровень МК и азота мочевины в сыворотке крови [9].

Модификация образа жизни не способна оказывать достаточно сильное воздействие на ГУ, но является обязательным пунктом терапии и метаболического здоровья. Средиземноморская диета не оказывает существенного влияния на снижение уровня уратов, но связана с более низкой частотой ССЗ и увеличением продолжительности жизни. При диете с низким содержанием пуринов, уровень уратов в сыворотке крови снижается примерно на 1 мг/дл. В исследованиях отмечается, что уровень уратов в сыворотке

крови значительно повышается при употреблении всех спиртных напитков, кроме вина. Чай и общее потребление кофеина не были связаны с уровнем уратов в сыворотке крови. Более высокое потребление молочных продуктов было связано с более низким уровнем уратов в сыворотке [9, 10, 14]. Основными задачами при создании рационов для пациентов с ГУ являются ограничение экзогенно вводимых с пищей пуринов, что немного снижает уровень МК крови, а также потребление достаточного количества жидкости [33].

Сульфорафан — изотиоцианат, получаемый из крестоцветных овощей, обладает биодоступностью 80 % благодаря своему небольшому размеру и липофильной природе. В экспериментах на крысах он увеличивал выведение МК, повышая экспрессию белка-транспортера в почках и подавлял реабсорбцию МК, снижая экспрессию урат-транспортера 1 и глюкозного транспортера 9 в почках. Многообещающим является то, что сульфорафан может действовать так же, как аллопуринол, путем снижения активности КО и аденозиндезаминазы [34].

Ресвератрол — это флавоноид, который содержится в винограде, вине и некоторых ягодах. Механизм, с помощью которого ресвератрол улучшает состояние при ГУ, может заключаться в регулировании состава и функции кишечной микробиоты. Важно отметить, что в отличие от некоторых животных, у человека отсутствует функциональный фермент уриказы, поэтому прямое разложение мочевой кислоты в организме невозможно. Однако микробиота может влиять на экскрецию уратов через кишечник, что является одним из путей снижения их уровня в организме [20].

Физические упражнения могут вызвать временное повышение уровня МК путем ускорения метаболизма, но после тренировки выведение МК из сыворотки крови увеличивается [35].

Изучается влияние пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальных микроорганизмов на ГУ [9].

Пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при употреблении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина» [23]. В качестве пробиотиков на протяжении многих лет успешно используются представители родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Эти бактерии производят молочную кислоту из углеводов, что приводит к созданию кислой среды, которая подавляет рост некоторых патогенных бактерий [20].

Одно комплексное, крупномасштабное, перекрестное исследование изучало связь между потреблением пребиотиков и пробиотиков и развитием ГУ у взрослых жителей США. Было показано, что потребление пробиотиков может снизить концентрацию МК в крови. Пробиотики повышают благоприятную флору, которая играет регулируемую роль в метаболизме МК и пуринов, изменяя метаболический баланс аминокислот, ненасыщенных жирных кислот и т. д., и влияет на внепочечную экскрецию, подавляя процесс транспорта урат-транспортирующих белков в кишечнике [2].

Пробиотические препараты перспективны для модуляции сигнального пути инфламмасы NLRP3 для

улучшения состояния при ГУ [9]. Инфламмасы — это мультимерные белковые внутриклеточные платформы, которые активируются в ответ на инфекцию или повреждение ткани [36]. ГУ активирует опосредованный инфламмасой NLRP3 пироптоз. Пироптоз — это форма гибели клеток, характеризующаяся разрывом плазматической мембраны, набуханием цитоплазмы, осмотическим лизисом, расщеплением ДНК и высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов [37]. *Bifidobacterium spp.* могут оказывать пробиотическое действие, подавляя сигнальный путь NLRP3 и экспрессию мРНК NLRP3. *Bifidobacterium spp.* являются наиболее важными пробиотиками в организме человека и играют решающую роль в предотвращении проникновения патогенов, поддержании гомеостаза слизистой оболочки, укреплении целостности кишечника и регулировании иммунитета хозяина [38].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) недавно стала новой стратегией лечения ГУ. ТФМ предполагает трансплантацию функциональной флоры здорового человека в желудочно-кишечный тракт пациента для формирования новой кишечной микробиоты с целью лечения кишечных и внекишечных заболеваний. Механизм снижения уровня МК при лечении ТФМ может включать два пути: ускорение разложения и выведения МК и влияние на метаболизм МК, регулируя переносчики МК в эпителии кишечника [21].

Перспективы лечения

Современная медицина нацелена на развитие активного долголетия населения. Одним из перспективных направлений для достижения цели является модуляция кишечной микробиоты, поскольку ее состав значительно влияет на метаболическое здоровье. Благодаря пробиотикам или другим препаратам и методикам воздействия на микробиоту, возможно снизить риск развития ряда заболеваний, уменьшить полипрагмазию и повысить эффективность терапии.

Одним из многообещающих препаратов является постбиотик — препарат из неживых микроорганизмов и/или их компонентов, который приносит пользу для здоровья хозяина. Это может быть гетерогенная смесь клеточных структур и метаболитов, таких как теихоевые кислоты, экзополисахариды, пептидогликаны, бактериоцины и т. д. [39].

Так, постбиотик G1PB был получен путём постоянного нагревания при 65 °С в течение 30 минут из *Pediococcus acidilactici* GQ01. G1PB подавлял активность КО, что приводило к снижению уровня МК, креатинина и азота мочевины в крови у мышей с ГУ. Также препарат регулировал экспрессию генов и белков, связанных с реабсорбцией и выведением МК почками [15]. Гиппуровая кислота, описанная выше, также является постбиотиком.

Традиционные пробиотики демонстрируют потенциал в снижении уровня МК, но их применение сталкивается с ограничениями: вариабельность выживаемости штаммов в желудочно-кишечном тракте, зависимость эффекта от колонизационной способности [40].

Таблица 2. Сравнение методов коррекции гиперурикемии

Метод	Механизм действия	Преимущества	Недостатки
Лекарственные средства	Прямое влияние на метаболизм МК через ингибирование КО; Повышение выведения МК с мочой	Быстрый эффект, высокая эффективность	Побочные эффекты
Диета	Снижение экзогенных пуринов	Безопасность, доступность, положительное воздействие на другие системы	Снижение МК примерно на 1 мг/дл
Физические упражнения	Увеличение выведения МК после тренировки	Положительное воздействие на весь организм	Во время занятий временно повышает МК
ТФМ	Восстановление баланса микробиоты	Долгосрочный эффект	Инвазивность, риск инфекции, низкая приверженность
Пробиотики	Увеличение экскреции МК через кишечник; Расщепление МК	Натуральность, минимум побочных эффектов	Вариабельность выживаемости, слабая колонизация
Постбиотики	Снижение активности КО; снижение реабсорбции МК и др.	Стабильность, дозирование, действует сразу	Требуются дополнительные исследования

Примечание: МК — мочевая кислота, КО — ксантиноксидаза, ТФМ — трансплантация фекальной микробиоты

Table 2. Comparison of hyperuricemia correction methods

Method	Mechanism of action	Advantages	Disadvantages
Medicinal products	Direct effect on uric acid metabolism through inhibition of xanthine oxygenase; Increased urinary excretion of uric acid	Fast effect, high efficiency	Side effects
Diet	Reduction of exogenous purines	Security, accessibility, positive impact on other systems	Reduction of uric acid by about 1 mg/dl
Physical exercises	Increased uric acid excretion after exercise	Positive effect on the whole body	During exercise, it temporarily increases uric acid
Fecal microbiota transplantation	Restoring the balance of the microbiota	Long-term effect	Invasiveness, risk of infection, low adherence
Probiotics	Increased excretion of uric acid through the intestine; Breakdown of uric acid	Naturalness, minimum side effects	Survival variability, weak colonization
Postbiotics	Decreased xanthine oxidase activity; decreased uric acid reabsorption, etc.	Stability, dosing, acts immediately	More research is needed

Из-за устойчивости к колонизации большинство пробиотиков выводятся из кишечника со стулом после перорального приёма вскоре после прекращения потребления [41]. Постбиотики представляют перспективную альтернативу без подобных ограничений. Это объясняется большей стабильностью постбиотиков при хранении, транспортировке, употреблении и высоким уровнем безопасности [42]. Постбиотики, по всей видимости, представляют собой путь к стандартизированной, безопасной и таргетной терапии.

Заключение

Кишечная микробиота играет определённую важную роль в развитии ГУ, которая, как и дисбиоз, приводят к ухудшению течения ССЗ. Снижение численности таких полезных бактерий, как *Coprococcus* и *Faecalibacterium prausnitzii*, и увеличение патогенных и/или условно-патогенных бактерий, например, *Collinsella* и *Klebsiella*, способствует хроническому вялотекущему воспалению, эндотелиальной дисфункции и повышению уровня МК, которые усугубляют кардио-метаболические риски.

Перспективные методы коррекции включают в себя пробиотики, модулирующие метаболизм пуринов

и снижают уровень МК; постбиотики, обладающие преимуществами по стабильности, эффективности в подавлении активности КО; ТФМ, восстанавливающая баланс микрофлоры и, как следствие, улучшающая экскрецию МК; модификацию образа жизни, что дополняет основные методы терапии.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку инновационных персонализированных терапевтических стратегий. Интеграция новых подходов в клиническую практику может способствовать улучшению кардиометаболического здоровья и снижению полипрагмазии.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В.: разработка дизайна обзора; написание и редактирование текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; взаимодействие с редакцией в процессе подготовки публикации к печати.

Алиева Л.Х.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Фефелова В.А.: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Кафарская Л.И.: научная консультация, редактирование рукописи

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

Reznik E.V.: review design; writing and editing the manuscript; review of publications on the topic of the article; communication with the editors during the publication preparation process.

Alieva L.Kh.: review of publications on the topic of the article, writing the manuscript.

Fefelova V.A.: review of publications on the topic of the article, writing the manuscript.


Kafarskaya L.I.: scientific consultation, editing the manuscript.

Список литературы/ References:

1. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Ильиных Е.В., и др., Клинические рекомендации Минздрава России. Подагра, 2018 г. Год обращения 2025г. [Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Ilyinykh E.V., Marusenko I.M., Chichasova N.V., Yakupova S.P., Clinical Guidelines of the Russian Ministry of Health. Gout, 2018. Accessed in 2025. (In Russ.)] https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_174/
2. Wang Y, Li S, Li X, et al. (2025) Association between prebiotic, probiotic consumption and hyperuricemia in U.S. adults: a cross-sectional study from NHANES 2011–2018. *Front. Nutr.* 12:1492708. DOI: 10.3389/fnut.2025.1492708
3. Du L, Zong Y, Li H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Aug 28;9(1):212. PMID: 39191722; PMCID: PMC11350024. DOI: 10.1038/s41392-024-01916-y.
4. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., и др.. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое. Профилактическая медицина. 2023;26(7):103-109. [Shabalin VV, Grinstein Yul, Ruf RR, Samsonov NS. Asymptomatic hyperuricemia: obvious, controversial, hypothetical. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2023;26(7):103-109. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed202326071103
5. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 26;22(17):9221. PMID: 34502127; PMCID: PMC8431537. DOI: 10.3390/ijms22179221.
6. Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol.* 2021 Jul;78(1):51-57. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33388217. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
7. Padda J, Khalid K, Padda S, et al. Hyperuricemia and Its Association With Ischemic Stroke. *Cureus.* 2021 Sep 21;13(9):e18172. PMID: 34703698; PMCID: PMC8530529. DOI: 10.7759/cureus.18172.
8. Xu J, Zhao J, Gu J, et al. Serum uric acid levels as a causal factor in hypertension: Insights from Mendelian randomization analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2025 Dec;47(1):2496514. Epub 2025 May 5. PMID: 40325623. DOI: 10.1080/10641963.2025.2496514.
9. Wang Z, Li Y, Liao W, et al. (2022) Gut microbiota remodeling: A promising therapeutic strategy to confront hyperuricemia and gout. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 12:935723. DOI: 10.3389/fcimb.2022.935723
10. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Dec;35(4):101723. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34802900; PMCID: PMC8678356. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101723.
11. Xu YX, Liu LD, Zhu JY, et al. Alistipes indistinctus-derived hippuric acid promotes intestinal urate excretion to alleviate hyperuricemia. *Cell Host Microbe.* 2024 Mar 13;32(3):366-381.e9. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38412863. DOI: 10.1016/j.chom.2024.02.001.
12. Guo, H., Chen, Y., Dong, W. et al. Fecal *Coprococcus*, hidden behind abdominal symptoms in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *J Transl Med* 22, 496 (2024). DOI: 10.1186/s12967-024-05316-2
13. Cheng J and Zhou J (2024) Unraveling the gut health puzzle: exploring the mechanisms of butyrate and the potential of High-Amylose Maize Starch Butyrate (HAMSB) in alleviating colorectal disturbances. *Front. Nutr.* 11:1285169. DOI: 10.3389/fnut.2024.1285169
14. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, et al. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients.* 2020 Sep 29;12(10):2982. PMID: 33003455; PMCID: PMC7601560. DOI: 10.3390/nu12102982.
15. Ren L., Wang S., Liu S., et al. Postbiotic *Pediococcus acidilactici* GQ01, a novel probiotic strain isolated from natural fermented oat juice, attenuates hyperuricemia in mice by modulating uric acid metabolism and gut microbiota. *Food.* 2024. March 18. 13 (6): 923. PMID: 38540913; PMCID: PMC10969656. DOI: 10.3390/foods13060923.
16. Lopez-Siles M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *ISME J.* 2017 Apr;11(4):841-852. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045459; PMCID: PMC5364359. DOI: 10.1038/ismej.2016.176.
17. Yang, HT., Jiang, Zh., Yang, Y. et al. Faecalibacterium prausnitzii as a potential Antiatherosclerotic microbe. *Cell Commun Signal* 22, 54 (2024). DOI: 10.1186/s12964-023-01464-y
18. Miyajima Y, Karashima S, Mizoguchi R, et al. Prediction and causal inference of hyperuricemia using gut microbiota. *Sci Rep.* 2024 Apr 30;14(1):9901. PMID: 38688923; PMCID: PMC11061287. DOI: 10.1038/s41598-024-60427-6.
19. Choroszy M, Litwinowicz K, Bednarz R, et al. Human Gut Microbiota in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites.* 2022 Nov 23;12(12):1165. PMID: 36557203; PMCID: PMC9788186. DOI: 10.3390/metabo12121165.
20. Zhou Y, Zeng Y, Wang R, et al. Resveratrol Improves Hyperuricemia and Ameliorates Renal Injury by Modulating the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2024 Apr 7;16(7):1086. PMID: 38613119; PMCID: PMC11013445. DOI: 10.3390/nu16071086.
21. Cai JR, Chen XW, He YJ, et al. Washed microbiota transplantation reduces serum uric acid levels in patients with hyperuricaemia. *World J Clin Cases.* 2022 Apr 16;10(11):3401-3413. PMID: 35611199; PMCID: PMC9048544. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i11.3401.
22. Qian B, Zhang K, Li Y, et al. Update on gut microbiota in cardiovascular diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Nov 10;12:1059349. PMID: 36439214; PMCID: PMC9684171. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1059349.
23. Zeng L, Deng Y, He Q, et al. (2022) Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Front. Immunol.* 13:961325. DOI: 10.3389/fimmu.2022.961325
24. Li, X., Cui, J., Ding, Z. et al. *Klebsiella pneumoniae*-derived extracellular vesicles impair endothelial function by inhibiting SIRT1. *Cell Commun Signal* 23, 21 (2025). DOI: 10.1186/s12964-024-02002-0
25. Mazidi M, Shekoohi N, Covic A, et al. Adverse Impact of *Desulfovibrio* spp. and Beneficial Role of *Anaerostipes* spp. on Renal Function: Insights from a Mendelian Randomization Analysis. *Nutrients.* 2020 Jul 25;12(8):2216. PMID: 32722370; PMCID: PMC7468709. DOI: 10.3390/nu12082216.
26. Sun Y., Wu D., Zeng W., et al. (2021) The Role of Arachidonic Acid Metabolism Disorder Caused by Intestinal Dysbiosis in Inflammation in Atherosclerosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 11:618265. DOI: 10.3389/fcimb.2021.618265

27. Sayols-Baixeras S, Dekkers KF, Baldanzi G, et al. *Streptococcus* Species Abundance in the Gut Is Linked to Subclinical Coronary Atherosclerosis in 8973 Participants From the SCAPIS Cohort. *Circulation*. 2023 Aug 8;148(6):459-472. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37435755; PMCID: PMC10399955. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063914.
28. Dong Y, Xu R, Chen X, et al. 2023. Characterization of gut microbiota in adults with coronary atherosclerosis. *PeerJ* 11:e15245 DOI: 10.7717/peerj.15245
29. Ortega-Madueño I., Modrego J., Gómez-Gordo R., et al. Relación entre la cuantificación de calcio coronario y la composición de la microbiota intestinal en sujetos sin enfermedad cardiovascular previa: estudio piloto, Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, Volume 34, Issue 4, 2022, Pages 205-215, ISSN 0214-9168, DOI: 10.1016/j.arteri.2021.11.008.
30. Wang, Z., Peters, B.A., Bryant, M. et al. Gut microbiota, circulating inflammatory markers and metabolites, and carotid artery atherosclerosis in HIV infection. *Microbiome* 11, 119 (2023). DOI: 10.1186/s40168-023-01566-2
31. You, Y., Zhao, Y., Chen, M. et al. Effects of empagliflozin on serum uric acid level of patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 15, 202 (2023). DOI: 10.1186/s13098-023-01182-y
32. Zhao R, Li Z, Sun Y, et al. Engineered *Escherichia coli* Nissle 1917 with urate oxidase and an oxygen-recycling system for hyperuricemia treatment. *Gut Microbes*. 2022 Jan-Dec;14(1):2070391. PMID: 35491895; PMCID: PMC9067508. DOI: 10.1080/19490976.2022.2070391.
33. Нутрициология и клиническая диетология / под ред. Тутельяна В.А., Никитюк Д.Б. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 656 с. (Серия "Национальные руководства") — ISBN 978-5-9704-5352-0. [Nutrition and Clinical Dietetics / edited by V.A. Tutelyan and D.B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. — 656 p. (Series "National Guidelines") — ISBN 978-5-9704-5352-0 (In Russ.)]
34. Wang R, Halimulati M, Huang X, et al. Sulforaphane-driven reprogramming of gut microbiome and metabolome ameliorates the progression of hyperuricemia. *J Adv Res*. 2023 Oct;52:19-28. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36371056; PMCID: PMC10555773. DOI: 10.1016/j.jare.2022.11.003.
35. Zhang T, Liu W, Gao S. Exercise and hyperuricemia: an opinion article. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2396075. Epub 2024 Aug 26. PMID: 39183708; PMCID: PMC11348809. DOI: 10.1080/07853890.2024.2396075.
36. Лебедев П.А., Волова Л.Т., Осина Н.К., и др. Инфламасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(3):331-339. EDN: JQXOBW [Lebedev P.A., Volova L.T., Osina N.K., Parantina E.V. NLRP3 Inflammasome- a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331-339. EDN JQXOBW (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3018.
37. Hu Y, Shi Y, Chen H, et al. Blockade of Autophagy Prevents the Progression of Hyperuricemic Nephropathy Through Inhibiting NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Front Immunol*. 2022 Mar 2;13:858494. PMID: 35309342; PMCID: PMC8924517. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858494.
38. Tan, J., Dong, L., Jiang, Z. et al. Probiotics ameliorate IgA nephropathy by improving gut dysbiosis and blunting NLRP3 signaling. *J Transl Med* 20, 382 (2022). DOI: 10.1186/s12967-022-03585-3
39. Ma L, Tu H, Chen T. Postbiotics in Human Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Jan 6;15(2):291. PMID: 36678162; PMCID: PMC9863882. DOI: 10.3390/nu15020291.
40. Wendel U (2022) Assessing Viability and Stress Tolerance of Probiotics—A Review. *Front. Microbiol*. 12:818468. DOI: 10.3389/fmicb.2021.818468
41. Han S, Lu Y, Xie J, et al. (2021) Probiotic Gastrointestinal Transit and Colonization After Oral Administration: A Long Journey. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 11:609722. DOI: 10.3389/fcimb.2021.609722
42. Корниенко Е.А. Пробиотики, постбиотики и парапробиотики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 240-250. PO!: 10.31146/1682-8658-есд-205-9-240-250. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-240-250

Информация об авторах


Резник Елена Владимировна  — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, врач-кардиолог, терапевт, клинический фармаколог, организатор здравоохранения, врач функциональной и УЗ диагностики ГБУЗ ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Алиева Луиза Хамидовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 3 ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», Москва, luizaalieva94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0647-2761>

Фефелова Валерия Александровна — врач ординатор терапевт кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, fefeloval98@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5335-8803>

Кафарская Людмила Ивановна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии ИПМ, ведущий научный сотрудник НИЛ микробиологии и биологической безопасности ИПМ.

Author information

Elena V. Reznik  — MD, assistant professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the City Clinical Hospital N31 of Healthcare Department of Moscow, elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Luiza H. Alieva — assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the Moscow Department of Health L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, luizaalieva94@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0647-2761>

Valeria A. Fefelova — is a resident physician and internist at the Department of Propaeudetics of Internal Diseases of the medical faculty of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow. fefeloval98@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-5335-8803>

Lyudmila I. Kafarskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology at the Institute of Microbiology, Leading Researcher at the Research Laboratory of Microbiology and Biological Safety at the Institute of Microbiology

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122

УДК 616.379-008.64-085.324

EDN: NZYYLB

**Е.Ю. Шаповалова, С.А. Василенко, И.О. Аврамцев**

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Россия

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ye.Yu. Shapovalova, S.A. Vasilenko, I.O. Avramtsev

The Order of Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, Russia

Regenerative Potential of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in The Treatment of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus (Review)

Резюме

Работа посвящена анализу терапевтического потенциала мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при лечении сахарного диабета 1 и 2 типа и его осложнений. Приведены краткие сведения о распространенности заболевания, рассмотрены основные существующие подходы к лечению сахарного диабета, направленные на поддержание нормального уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, обосновано использование мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Основной недостаток инсулинотерапии, заключающийся в неспособности имитировать физиологическую регуляцию гликемического профиля и полностью устранять сосудистые осложнения у пациентов, стал поводом для поиска более совершенных методик, использующих регенеративный потенциал мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани. Описаны морфологические и иммуногистохимические особенности данных клеток, охарактеризован широкий спектр факторов роста и сигнальных молекул, определяющих их иммуномодулирующие, антиоксидантные и антиапоптотические свойства. Паракринное влияние мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, может быть использовано при трансплантации островков поджелудочной железы для повышения их выживаемости. Способность сохранять остаточную массу β -клеток пациента, а также восполнять их количество путем дифференцировки в инсулинпродуцирующие клетки обуславливает использование данных клеток при лечении сахарного диабета 1 типа. В то же время положительное влияние на механизмы инсулинорезистентности, стимуляция гликогенеза и регуляция гликемического профиля характеризуют их перспективность для терапии сахарного диабета 2 типа. Полипотентность и пластичность мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, позволяют применить их для лечения диабетических осложнений: трофических язв, диабетических ретино- и нефропатии. Обсуждается состояние клинических исследований, направленных на получение доказательных данных об эффективности и безопасности мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, при терапии сахарного диабета 1 и 2 типов.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, сахарный диабет, диабетические осложнения, 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

Статья получена 08.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 09.10.2025 г.

Принята к публикации 15.02.2026 г.

Для цитирования: Шаповалова Е.Ю., Василенко С.А., Аврамцев И.О. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122. EDN: NZYYLB

Abstract

The article is devoted to the analysis of the therapeutic potential of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue in the treatment of diabetes mellitus types 1 and 2 and their complications. Brief information on the prevalence of the disease is provided, the main existing approaches to the treatment of diabetes mellitus aimed at maintaining normal glucose and glycated hemoglobin levels are considered, the use of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue is based. The main disadvantage of insulin therapy is the impossibility of imitating the physiological regulation of the glycemic profile and completely eliminating vascular complications in patients. This fact became the reason for searching for more advanced techniques using the regenerative potential of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue. The morphological and immunohistochemical features of these cells are described; a wide range of growth factors and signaling molecules determining their immunomodulatory, antioxidant and antiapoptotic properties is characterized. The paracrine effect of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue can be used in transplantation of pancreatic islets to increase their survival. The ability to preserve the residual mass of the patient's β -cells, as well as to supply their number by differentiating into insulin-producing cells determines the use of these cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. At the same time, a positive effect on the mechanisms of insulin resistance, stimulation of glycogenesis and regulation of the glycemic profile characterizes the demand for them in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Pluripotency and plasticity of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue allow their use in the treatment of diabetic complications: trophic ulcers, diabetic retinopathy and nephropathy. The state of clinical trials aimed at obtaining evidence-based data on the efficacy and safety of mesenchymal stem cells obtained from adipose tissue in the treatment of types 1 and 2 diabetes mellitus is discussed.

Keywords: *mesenchymal stem cells, adipose tissue, diabetes mellitus, diabetic mellitus complications*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 08.04.2025

Reviewer approved 09.10.2025

Accepted for publication on 15.02.2025

For citation: Shapovalova Ye.Yu., Vasilenko S.A., Avramtsev I.O. Regenerative Potential of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in The Treatment of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 113-122. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-113-122. EDN: NZYYLB

СД — сахарный диабет, HbA1c — гликированный гемоглобин, ИПК — инсулин-продуцирующие клетки, МСК — мезенхимальные стволовые клетки, МСКж — мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани, ASC — adipose-derived stem cells, IPC — insulin-producing cells

Введение

Прогрессирующие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) позволили присвоить этой болезни статус эпидемии [1-3]. По данным Федерального регистра сахарного диабета в РФ на 01.01.2021 г. количество больных СД по сравнению с 2000 г. увеличилось вдвое и приблизилось к 5 млн (4 799 522). Большинство пациентов с СД1 находится в трудоспособном возрасте с пиком распространенности в 30–39 лет, в то время как наибольшее количество пациентов с СД2 приходится на возраст старше 65 лет [2, 4]. Такое распределение пациентов ведет к серьезным экономическим затратам и социальной нагрузке, включая расходы на медицинское обслуживание, снижение трудоспособности и потребность в мерах социальной защиты.

Как известно, под СД подразумевают группу заболеваний, характеризующихся множественной этиологией и гетерогенностью развития. Согласно классификации ВОЗ 2019 г. выделяется несколько типов СД, основными из которых являются СД 1-го типа (СД1), СД 2-го типа (СД2), гибридные формы диабета, другие специфические типы, неклассифицированный диабет и гипергликемия, впервые обнаруженная во время беременности. Несмотря на разные патогенетические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, общепризнано, что основной характеристикой, общей для всех форм СД, является гипергликемия, возникающая вследствие разрушения или дисфункции β -клеток поджелудочной железы [5]. Необходимость поддержания нормального уровня глюкозы и гликированного

гемоглобина (HbA1c) при СД1 приводит к пожизненной зависимости от инсулинотерапии. Для терапии СД2 в основном используются гипогликемические средства, однако около 14–25 % пациентов в конечном итоге нуждаются в инъекциях экзогенного инсулина [2, 6]. Долгое время после открытия инсулина Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом в 1921 г. инсулинотерапия оставалась единственным средством лечения СД1, и все усилия исследователей были направлены на усовершенствование технологии производства инсулина, оптимизацию способов его введения и методов самоконтроля гликемии [7]. Однако экзогенный инсулин не в состоянии имитировать физиологическую регуляцию гликемического профиля и полностью устранить развитие сосудистых осложнений. Более того, развитие макро- и микроангиопатий связывают с низким уровнем С-пептида, секретируемого β -клетками островкового аппарата, который может быть компенсирован при использовании длительно функционирующих гормонально-активных β -клеток [8, 9].

Трансплантация островков поджелудочной железы и введение в практику так называемого Эдмонтовского протокола позволили успешно восстановить эндогенную выработку инсулина. Адекватный гликемический контроль, достигнутый сразу после трансплантации, сохранялся в течение года у 44 % реципиентов [10]. Однако совокупная частота неудачных трансплантаций островков в долгосрочной ретроспективе за 5 лет составила более 70 % [11]. Кроме того, проведение данной процедуры ограничено из-за отсутствия достаточного

количества донорских клеток и необходимости иммуносупрессивной терапии для их выживания [12].

В последние десятилетия в качестве перспективного источника инсулин-продуцирующих клеток (ИПК) рассматриваются мезенхимальные стволовые клетки (МСК), что обусловлено их мультипотентностью, достаточным количеством в организме человека и иммуномодулирующими свойствами [13, 14]. Современные достижения в этой сфере главным образом направлены на оптимизацию контроля течения СД1. Кроме того, установлено, что МСК способны улучшать инсулинорезистентность периферических тканей, посредством секреции паракринных факторов через внеклеточные везикулы — экзосомы [15, 16].

Источники и морфологические особенности МСК, полученных из жировой ткани

Наиболее популярными источниками МСК являются жировая ткань, красный костный мозг, пуповина, пульпа зуба [6,17, 18]. МСК, полученные из жировой ткани (МСКж), по сравнению с другими МСК обладают схожим пролиферативным потенциалом и способностью к дифференцировке, однако имеют преимущества, обусловленные доступностью и меньшей инвазивностью их получения [19]. Кроме того, отмечено, что жировая ткань обладает большей концентрацией МСК, чем другие источники [20, 21]. К МСКж относятся МСК бурого и белого жира, висцерального и подкожного. Последние включают клетки дермального слоя кожи, в частности, дермального сосочка и межфолликулярной дермы, а также клетки гиподермы [16, 20, 21]. Особенно обширным источником МСКж является подкожный жир, полученный в результате липосакции [22]. Извлеченные образцы ткани подвергают ферментной сепарации и высевают в чашки Петри с особой питательной средой, включающей глюкозу и пенициллин [18, 23]. Культивированные клетки промываются фосфатным буферным раствором, после чего производится их идентификация по способности дифференцироваться в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях [23]. Морфологически МСКж представляют собой фибробластоподобные веретеновидные клетки со светлыми эухроматичными овальными ядрами. Данные клетки обладают адгезивностью к пластику и характеризуются набором специфических поверхностных маркеров, главные из которых CD73, CD90, CD105, при этом CD36 и CD49d являются уникальными для МСКж [19]. В то же время, они должны быть отрицательны для маркеров гемопоэтических и эндотелиальных клеток, а также МНСII, c-kit, Lin, HLA-DR [6, 14, 19, 24]. МСКж дермы и гиподермы способны дифференцироваться в кератиноциты, дермальные фибробласты, меланоциты, эндотелиальные клетки [16]. Имеются сведения, подтверждающие возможность МСКж дифференцироваться в нейроны, гладкие миоциты, кардиомиоциты, гепатоциты, то есть в производные эктодермального, мезодермального и энтодермального источников [15, 25]. Отмечено, что МСКж, полученные из бурого

жира, характеризуются более высокими пролиферативными свойствами и потенциалом дифференцировки, чем МСКж из белой жировой ткани [20, 25].

МСКж всесторонне изучаются для лечения широкого спектра заболеваний: рассеянный склероз, инфаркт миокарда, цирроз печени, мышечная дистрофия, трофические язвы. Их способность заменять поврежденные β -клетки и регулировать показатели глюкозы в крови рассматривается как средство восстановления инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы [15]. При имплантации аутологичных клеток существенно снижается вероятность их отторжения, что избавляет от необходимости длительного приема препаратов, подавляющих иммунитет. Кроме того, использование собственных МСКж решает комплекс этических вопросов, возникающих при применении донорских или эмбриональных стволовых клеток, и упрощает юридическую сторону процедуры, обремененную множеством нормативных требований. Однако, несмотря на преимущества аутологичной терапии МСКж, ее эффективность может быть снижена из-за влияния диабетического микроокружения [15]. Постоянная гипергликемическая среда при СД способна снизить потенциал дифференцировки МСКж, скорость их пролиферации и иммуномодулирующее действие [18, 26]. Возраст донора также оказывает влияние на интенсивность пролиферации МСКж: клетки лиц младше 30 лет обладают более высокой пролиферативной активностью и скоростью дифференцировки, чем МСКж старших доноров [20]. На сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно оптимального с точки зрения терапевтического эффекта способа доставки МСКж. Существующие методы предполагают введение дифференцировавшихся *in vitro* ИПК внутривенно, в воротную вену, тимус или подкожную жировую ткань пациента [19, 27].

Терапевтический потенциал МСКж для лечения сахарного диабета 1 типа

Впервые способность МСКж дифференцироваться в ИПК была обнаружена в 2003 г., и менее чем через 20 лет их влияние на функцию β -клеток поджелудочной железы стало предметом обширных доклинических и клинических испытаний, многие из которых вошли в фазу II [14]. Терапевтическое действие МСКж обусловлено совокупностью нескольких эффектов, в первую очередь, это их свойство заменять поврежденные β -инсулоциты и нормализовывать уровень глюкозы в крови. В сложном процессе дифференцировки МСКж в ИПК принимают участие гены, отвечающие за эмбриональное развитие поджелудочной железы [18]. В исследовании, проведенном Dai P. и соавторами на собаках, процесс перепрограммирования МСКж в ИПК был индуцирован комбинацией генов *Pbx1*, *Rfx3*, *Pdx1*, *Ngn3*, *Pax4*, *MafA* [28]. Перечисленные гены были синтезированы и присоединены к линейному челночному вектору аденовируса *pAdTrack-CMV* (сайты рестриктаз *BglIII* и *HindIII*), после чего конструкция была реконбинирована с *pAdEasy-1* в *E. coli* с образованием

аденовирусного вектора *pAdEasy-Pbx1-Pdx1-Ngn3-Pax4*, коэкспрессирующего несколько генов [27]. С использованием челночных векторов аденовируса *RedTrack-CMV* в качестве медиаторов тем же способом был образован аденовирусный вектор *pAdEasy-Rfx3-MafA* [28]. Полученные векторы использовали для введения в культивируемые в чашках Петри МСКж, что привело к их перепрограммированию в ИПК [25]. Методом ПЦР в полученных ИПК была установлена экспрессия генов маркеров β -клеток, включая нейрогенин-3 (*Ngn-3*), гомеобоксный белок (*Nkx6.1*), гомолог А онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы (*MafA*) и инсулин-1 (*Ins-1*) и выполнен тест на секрецию инсулина, стимулированную глюкозой (GSIS) [18]. Для повышения потенциала синтеза инсулина МСКж подвергают генетической модификации. В частности, были описаны МСКж, сверхэкспрессирующие глюкагоноподобный пептид GLP-1 и FGF21, которые, являясь метаболически активными гормонами, стимулируют более высокую секрецию инсулина и оптимизируют углеводный обмен [15]. Связывание инсулина с его тирозинкиназным рецептором запускает каскад внутриклеточных реакций фосфорилирования: белков субстрата инсулинового рецептора (IRS), активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-kinase) и серин-треониновой киназы (Akt). Реализация данного сигнального пути стимулирует множественные биологические реакции, включая транслокацию переносчика глюкозы 4 (Glut4) в печени, мышцах, жировой ткани и поглощение глюкозы, усиление синтеза гликогена в печени и мышечной ткани, снижение инсулинорезистентности [29]. Подобно механизму захвата глюкозы клетками посредством транспортера GLUT4, инсулин стимулирует транслокацию к мембране нескольких белков-транспортеров длинных цепей жирных кислот: CD36 (кластер дифференцировки 36), FATP1 и 4 (члены семейства белков-транспортеров жирных кислот) и FABPpm (белок, связывающий жирные кислоты, ассоциированный с цитоплазматической мембраной). Известно, что свободные жирные кислоты активируют несколько сериновых киназ (IKK и JNK), которые затем фосфорилируют и разрушают субстрат инсулинового рецептора-1 (IRS-1), ключевой белок в передаче сигнала от инсулина. Существует мнение, что данный молекулярный механизм может быть ответственен за инсулинорезистентность, связанную с гиперлипидемией. Таким образом, индукция адипогенеза, связанная со способностью захватывать жирные кислоты, является важным фактором в поддержании системной чувствительности к инсулину [30]. Наряду с этим жировая ткань вырабатывает ряд биологически активных веществ, которые регулируют энергетический гомеостаз, липидный и глюкозный обмен, таких как лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Дисбаланс этих факторов также может спровоцировать развитие инсулинорезистентности или нарушение секреции инсулина [29] (**рисунок 1**).

Помимо дифференцировки в ИПК МСКж активируют паракринную сигнальную систему, выделяя широкий спектр факторов роста, среди которых трансформирующий фактор роста (TGF- β 1, TGF- β 3), гранулоцитарный

колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор роста фибробластов (b-FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста нервов (NGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), фактор фон Виллебранда (VWF) и другие. Секретом МСКж содержит также ряд противовоспалительных, антиоксидантных, антиапоптотических сигнальных молекул, что способствует регенерации эндогенных β -клеток и сохранению их функциональной массы [19, 22, 25]. МСКж демонстрируют значительный иммуномодулирующий эффект, индуцируя поляризацию макрофагов M2 [31]. Как известно, фенотипы макрофагов M1 и M2 представляют собой две крайности активации. Фенотип M1 высвобождает ряд цитокинов с провоспалительной, антимикробной и противоопухолевой активностью, в то время как макрофаги M2 являются альтернативно активированным типом, оказывающим противовоспалительное, регенерационное, ангиогенное и иммуномодулирующее действие. Макрофаги составляют значительную долю иммунных клеток жировой ткани, достигая при ожирении 40–50%. В норме преобладают макрофаги M2, поддерживающие тканевый гомеостаз, тогда как при ожирении доминируют провоспалительные макрофаги M1, способствующие развитию хронического воспаления и инсулинорезистентности. Диабетическая среда также сдвигает баланс макрофагов в сторону M1, усугубляя органопатологию [32]. Процесс поляризации макрофагов регулируется множеством сигнальных каскадов, включая сигнальные пути PI3K/AKT, JAK/STAT, NF- κ B, Wnt и Notch. Установлено, что путь STAT6 играет ключевую роль в активации макрофагов типа M2. Экспериментальные исследования выявили присутствие ряда белков, ДНК, мРНК и микроРНК в составе экзосом МСКж, влияющих на дифференцировку и активность макрофагов M1/M2. Так, экзосомы МСКж содержат MFGE8 — гликопротеин, обеспечивающий удаление апоптотических клеток и проявляющий противовоспалительные свойства, стимулируя поляризацию макрофагов M2. Цитокины из экзосом МСКж оказывают аналогичное влияние. Например, простагландин E2 снижает экспрессию маркеров M1 и увеличивает экспрессию маркеров M2. Интерлейкин-6 (IL-6) повышает экспрессию рецептора IL-4 и фосфорилирование STAT6, стимулируя поляризацию M2. IGF-2 индуцирует снижение воспалительных цитокинов и усиливает экспрессию ряда генов, таких как метил-СрG-связывающий белок 2 (MeCP2), являющийся ингибитором воспаления макрофагов. МикроРНК и длинные некодирующие РНК экзосом МСКж способны активировать транскрипцию генов, обеспечивающих фенотипическую трансформацию макрофагов из типа M1 в M2. Кроме того отмечено, что экзосомы МСКж восстанавливают структуру и функцию митохондрий макрофагов, увеличивают продукцию АТФ и снижают окислительный стресс. Существует мнение, что в основе иммуномодулирующего действия МСКж лежит механизм воздействия на CD4+Т-лимфоциты, который заключается в индукции апоптоза и остановке клеточного цикла посредством активации сигнальных путей JNK и митохондриального апоптоза (**рисунок 2**).

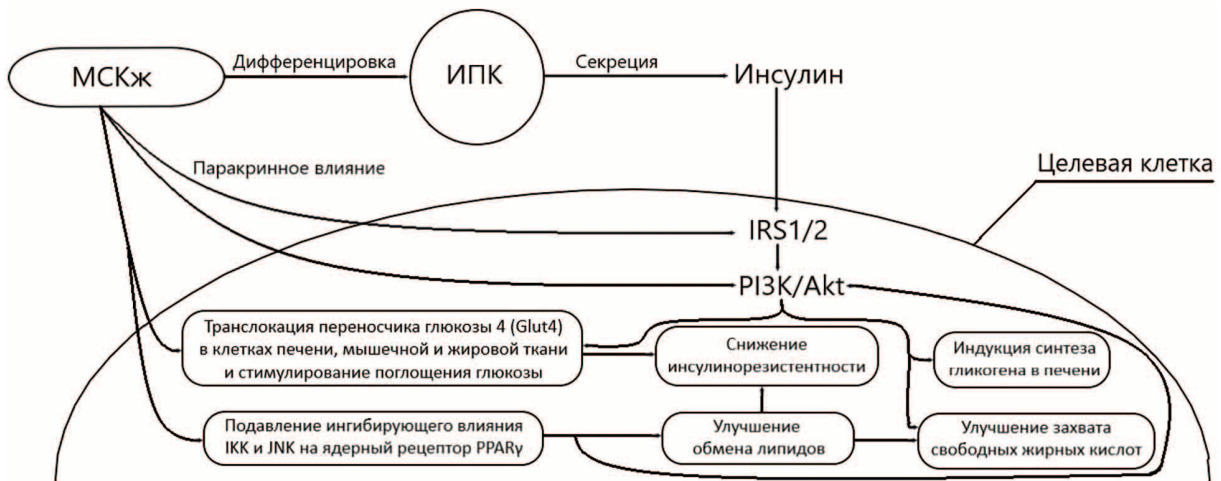


Рисунок 1. Влияние МСКж на обмен углеводов, липидов и инсулинорезистентность

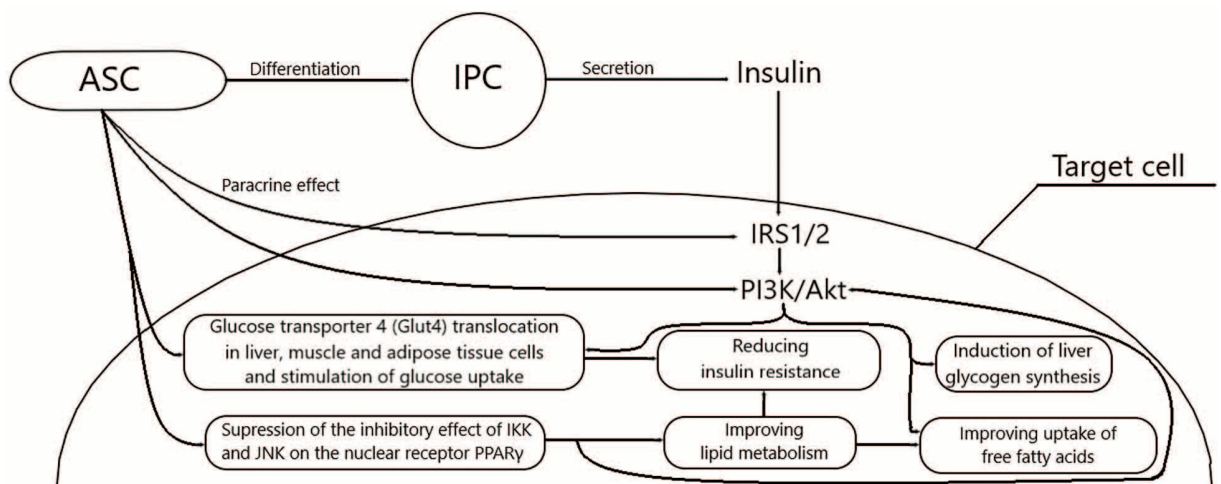


Figure 1. ASC effect on carbohydrate and lipid metabolism and insuline resistance

В эксперименте МСКж угнетали пролиферацию дендритных клеток и аутореактивных Т-лимфоцитов. Их взаимодействие с данными иммунocyтaми приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов, например, интерлейкина-1β (IL-1β), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и повышению уровня противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10), простагландин E2 (PGE2), индоламин 2, 3-диоксигеназа (IDO). Данные свойства МСКж позволили использовать их как средство защиты трансплантатов и собственных β-клеток пациента от воспалительной реакции и аутоиммунного повреждения. Необходимо подчеркнуть, что МСКж положительно влияли на процессы ревазуляризации, что является критически важным фактором, учитывая высокий риск гибели культивированных островков вследствие ишемии [14, 15].

Подобные эффекты МСКж были продемонстрированы в эксперименте на мышах: при совместной трансплантации островков с МСКж наблюдалась значительно меньшая потеря их массы (1,1 ± 0,81 % и 2,7 ± 1,9 % для совместно культивированных мышинных и человеческих панкреатических островков соответственно против 22,1 ± 10,5 % при той же методике без МСКж).

Несмотря на то, что восстановление нормогликемии имело временный результат, совместная пересадка показала более высокие темпы ее восстановления при котрансплантации островков с МСКж (22,3 ± 4,7 дня по сравнению с контрольной группой — 38,5 ± 7,6 дня) [33]. Таким образом, было отмечено, что применение МСКж снижает объем необходимой массы трансплантируемых островков и улучшает их инсулинпродуцирующую функцию.

Успешные результаты экспериментов, полученные у животных, побудили исследовать эффективность и безопасность применения МСКж у людей. В проспективном испытании 2015-2021 гг., у 8 пациентов с недавно установленным СД1 после однократного внутривенного введения аллогенных МСКж в дозе 1 млн клеток/кг в комбинации с ежедневным применением витамина D2 через 3 месяца установлено достоверное снижение потребности в экзогенном инсулине почти в 3 раза (0,22 ± 0,17 против 0,61 ± 0,26 ЕД/кг в контрольной группе) [27]. Данный положительный эффект оставался стабильным в течение 12 месяцев. Увеличение базального С-пептида было отмечено через 6 мес., однако в последующем его показатели сравнялись с уровнем контрольной группы [34, 35].

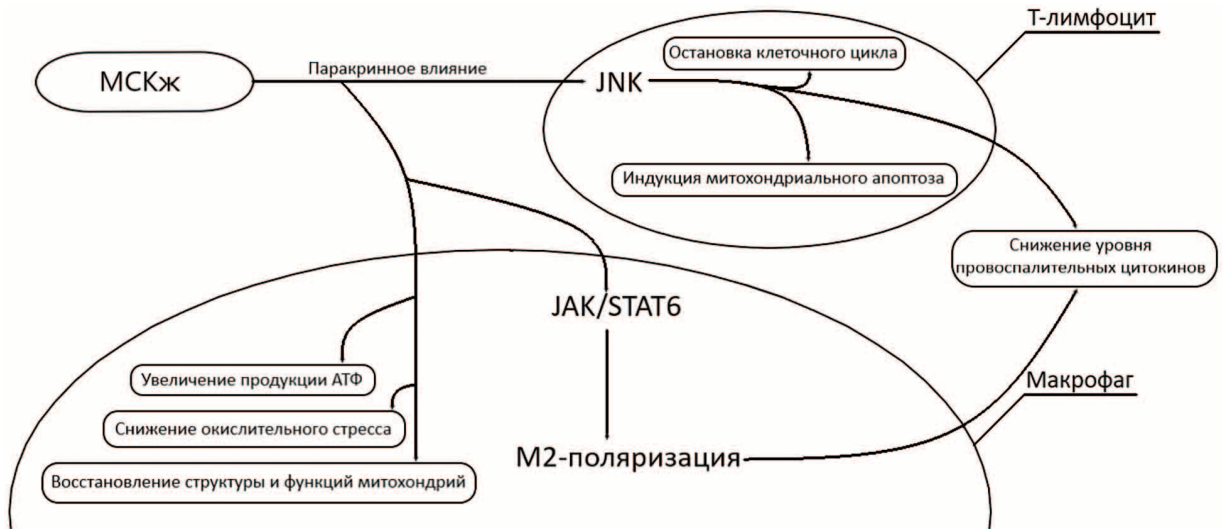


Рисунок 2. Иммуномодулирующее влияние МСКж

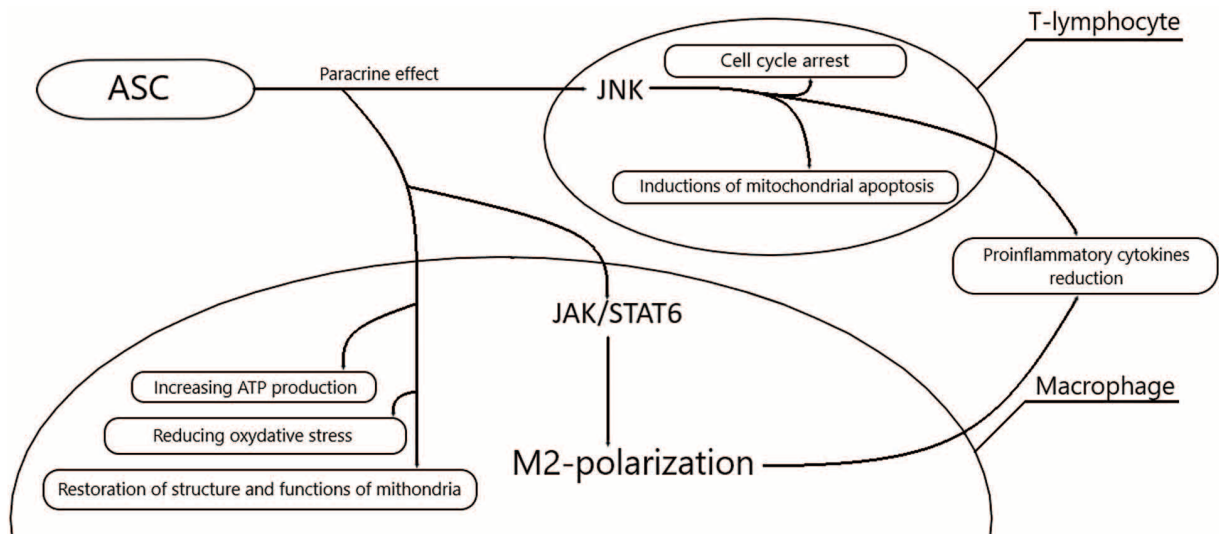


Figure 2. Immunomodulatory effect of ASC

Репаративный потенциал МСКж в лечении сахарного диабета 2 типа

В последнее время изучается возможность применения МСКж в терапии СД2, характеризующегося развитием инсулинорезистентности в инсулинчувствительных тканях и дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Предлагается несколько научных концепций, объясняющих механизмы формирования инсулинорезистентности: эктопическое накопление липидов в периферических тканях, провоспалительная среда, стресс эндоплазматического ретикулума, дисфункция митохондрий и окислительный стресс. Среди возможных механизмов положительного влияния МСКж при СД2 выделяют регенерацию β -клеток поджелудочной железы, увеличение утилизации глюкозы в печени и оптимизацию печёночного метаболизма, противовоспалительное воздействие и повышение чувствительности к инсулину [15]. Механизм снижения инсулинорезистентности при трансплантации МСКж

предположительно реализуется посредством нескольких ключевых событий: активизируется фосфорилирование субстрата IRS-1, обеспечивая эффективную передачу сигнала внутрь клетки; повышается экспрессия гена *Akt2*, регулирующего фосфо-инозитидный путь передачи сигнала инсулина; увеличивается транслокация транспортера глюкозы GLUT4 на мембраны мышц и жировой ткани, повышая её усвоение. Таким образом, введение МСКж усиливает каскад реакций инсулинового пути, восстанавливая нормальную реакцию тканей на действие инсулина [15, 19]. Высокая пластичность МСКж позволяет им дифференцироваться в сосудистые эндотелиальные клетки, улучшая кровоснабжение поджелудочной железы [19, 22, 25]. Противовоспалительный эффект выражается в достоверном снижении концентрации фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов 6 и 1 β (IL-6, IL-1 β) [15, 36]. Предполагается, что TNF- α и IL-6 непосредственно участвуют в формировании инсулинорезистентности. Одним из вероятных механизмов является способность TNF- α угнетать активность ядерного рецептора

PPAR γ («пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор гамма»), который контролирует обмен липидов и поддерживает высокую чувствительность тканей к инсулину [37] (рис.1). Кроме того, отмечается, что повышенная экспрессия TNF- α наблюдается у тучных людей и грызунов, это стимулирует липолиз, повышает уровень свободных жирных кислот и нарушением нормальной сигнализации инсулина, что усугубляет состояние инсулинорезистентности. [19, 37]. В экспериментальной модели крысы с индуцированным СД2 после введение МСКж было достигнуто статистически значимое снижение гипергликемии и HbA1c, которое сохранялось в течение 6 недель. При проведении гистологического анализа выявлено увеличение количества островковых β -клеток и содержания в них VWF при одновременном снижении активности каспазы-3, являющейся важнейшим проапоптозным фактором [38]. В другом исследовании на крысах с индуцированным СД2 показано, что МСКж, предварительно обработанные нейропептидом орексином А, оказывали больший терапевтический эффект, чем МСКж без орексина А. Этот феномен, предположительно, объясняется тем, что орексины А и В, являясь стимуляторами белого адипогенеза, оказывают положительное влияние на липидный гомеостаз и чувствительность к инсулину у грызунов [15, 37].

Использование МСКж для лечения диабетических осложнений

В настоящее время репаративный потенциал аутологических и аллогенных МСКж при СД и его осложнениях изучается в нескольких исследованиях, которые включают в себя лечение кожных ран и трофических язв, диабетической ретинопатии и нефропатии. Оценивается безопасность и переносимость трансплантации МСКж, определяются дозы, кратность введения и ранняя эффективность данной операции [39, 40, 43]. МСКж способны как дифференцироваться в эпителиальные клетки, так и паракринно стимулировать их пролиферацию, угнетать воспаление, способствовать васкуляризации и синтезу коллагена [14, 15, 19, 40, 41]. В ходе исследования, проведенном Woo S.H. et al., для лечения кожных ран к МСКж были добавлены содержащие аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту эластиноподобные полипептиды — полимеры, полученные из эластина человека, имеющие структуру, имитирующую взаимодействия фибронектина и интегрина во внеклеточном матриксе [39]. Результаты эксперимента показали, что комбинированное использование МСКж с полипептидами положительно влияют на заживление ран и усиливают ангиогенез [39]. Quiñones E.D. Et al. сравнили эффективность 2D и 3D методов культивирования МСКж с точки зрения функциональности их экзосом. Было установлено, что МСК, культивируемые в 3D-сфероиде, имеют более высокий уровень секреции трофических факторов (IL-11, VEGF, bFGF) и терапевтический потенциал в целом, чем МСК в монослойной культуре. Вероятно, это обусловлено тем, что

МСК, локализованные в центральном ядре сфероида, менее подвержены гипоксическому и механическому стрессам. Кроме того, предполагается явление самоактивирования клеток с увеличением продукции PGE₂, что усиливает противовоспалительный иммуномодулирующий потенциал [40]. Bour F. Et al. предложили ещё один комбинированный подход к лечению диабетических ран при помощи трехмерного матричного скаффолда, полученного из дермы совместно с МСКж. Данный метод продемонстрировал повышение секреции коллагена, экспрессии генов *TGF- β* , *bFGF*, *VEGF* и других регенераторных генов, а также улучшение стереологических, биомеханических и тензиометрических характеристик в целом наряду с понижением экспрессии TNF- α , IL-1 β и численной плотности нейтрофилов и макрофагов в экспериментальных группах [41]. Ma T. Et al. создали модель двухслойного клеточного пластыря, содержащего эпидермальные стволовые клетки и ангиогенные МСКж, для лечения диабетических ран [42]. Предлагается использование МСКж при диабетической ретинопатии: данные клетки способны дифференцироваться в перициты и эндотелиальные клетки и задерживать разрушение гематоретинального барьера. Введение МСКж в стекловидное тело у мышей с диабетом предотвращало потерю капилляров на 50%. Кроме того, отмечалось снижение экспрессии воспалительных факторов, характерных для этого заболевания [20]. Диабетическая нефропатия является одной из основных причин смерти больных с СД1 и СД2. Морфологически она характеризуется увеличением размера клубочков, повреждением подоцитов и гломерулярной мембраны, повреждением канальцевого аппарата почек. Исследования *in vivo* показали, что применение экзосом, продуцируемых МСКж и содержащих микроРНК (*miR-150*, *miR-134*, *miR16-5p*, *miR-26a-5p*), значительно облегчают течение заболевания. В частности, отмечена способность *miR-26a-5p* ингибировать апоптоз подоцитов и противодействовать окислительному стрессу в почках [19, 43]. Совместное использование МСКж с антиоксидантами показало хороший терапевтический эффект при лечении дисфункций печени и почек у крыс с СД1 и значительное ($p \leq 0,05$) улучшение показателей мочевины, мочевой кислоты и креатинина по сравнению с контрольными группами [44].

Безопасность применения МСКж

Федеральный закон РФ № 180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах» легализовал использование клеточных технологий в России в медицинской практике. Применение МСКж взрослого организма решает этические противоречия, связанные с недопустимостью прекращения развития человеческого зародыша при получении эмбриональных СК. В соответствии с Приказом МЗ РФ от 04.06.2015 г. жировая ткань входит в утвержденный перечень объектов трансплантации (Приказ МЗ РФ от 04.06.2015 г. № 306н/3 «Об утверждении перечня объектов трансплантации»). Таким образом, определение юридическо-

го статуса МСКж расширяет границы их использования для клинических исследований. Однако, несмотря на высокий репаративный потенциал МСКж и утвержденные правовые документы, разрешающие их применение, клеточная терапия все ещё далека от широкого внедрения в практическую медицину. Некоторые публикации сообщают о возможных негативных эффектах и сложностях технического характера, связанные с данным направлением. Для достижения терапевтической эффективности необходима высокая концентрация МСК от 1×10^6 до 1×10^8 клеток, которую получают при длительном культивировании. Манипулятивный стресс, которому подвергаются МСКж во время пассажей, приводит к накоплению хромосомных аномалий. Результаты исследований выявляют статистически значимое повреждение ДНК в МСКж, начиная с пятого пассажа клеток [45]. Следовательно, для обеспечения максимально возможной безопасности клинических исследований с применением МСКж необходим строгий мониторинг цитогенетических аномалий в культуре клеток. Экспериментальные данные свидетельствуют, что стволовые клетки имеют сходство с клоногенными опухолевыми клетками. Существует мнение, что МСК могут выступать исходными клеточными ресурсами опухолей, либо усиливать существующие предраковые тенденции вследствие генерации факторов роста. Указывается, что вероятность злокачественной трансформации человеческих МСК может достигать 45,8%. Следует отметить, что трансформированные МСК способны принимать участие в создании стромы и ассоциированной с опухолью сосудистой сети [46]. Однако, в отличие от трансформированных раковых клеток, МСК демонстрируют как про-, так и противоопухолевые свойства. Таким образом, биология пациента является ключевым фактором, во многом определяющим терапевтический эффект и реакцию организма. Структура и частота побочных эффектов при использовании аутологических МСК была проанализирована в мультицентровом исследовании на 2 372 пациентах с дегенеративными заболеваниями суставов: всего было зарегистрировано 325 нежелательных явлений, что составило около 14%. При этом подавляющее большинство этих эффектов было связано с болевым синдромом вследствие прогрессии основного заболевания. Случаи новообразований составили 0,3%, что несколько ниже среднего показателя в общей популяции [47].

Использование мультипотентных клеток ставит перед исследователями задачу контроля пути их дифференцировки во избежание появления нежелательных клеточных линий. Хорошо известна способность МСКж помимо хондрогенного, остеогенного и адипогенного направления дифференцироваться в миофибробласты с последующим развитием фиброзной ткани. Описан случай прогрессии хронической почечной недостаточности через 5 месяцев после терапии МСКж вследствие массивного фиброза клубочков и интерстициальной ткани [48].

Различные условия культивирования способствуют возникновению гетерогенности МСК по морфологии, профилю рецепторов клеточной мембраны и се-

кретому. Так, обнаружено, что культивирование МСК в нормоксических условиях обуславливает стареющую морфологию, которая характеризуется увеличением объема клеток. Использование крупных МСК для клеточной терапии приводит к их задержке в нецелевых органах, имеющих диаметр капилляров меньший, чем размер МСК (легкие, головной мозг) и может осложниться сосудистыми обструкциями и инсультом [49]. Очевидно, что для повышения безопасности и эффективности применения МСК необходима разработка стандартизированного протокола их культивации и получение однородной клеточной популяции с оптимальными размерами.

Аллогенные МСК представляют определенный риск, связанный с возможностью содержания ДНК вирусов или заражения микоплазмой, что способно негативно повлиять на здоровье реципиента, а также снизить эффективность трансплантации [50]. Таким образом, тщательное соблюдение правил биологической безопасности при культивировании клеток является обязательным условием использования МСКж в клинической практике.

Заключение

Подводя итог, необходимо отметить, что применение МСКж открывает новые перспективы в регенеративной терапии СД 1 и 2 типов. Этот метод способствует улучшению параметров гликированного гемоглобина и С-пептида, снижая зависимость пациентов от экзогенного инсулина. Терапевтический эффект МСКж, подтвержденный результатами доклинических и клинических исследований, определяется не только дифференцировкой в инсулинпродуцирующие клетки, но и паракринной секрецией широкого спектра цитокинов, иммуномодулирующих и ангиогенных факторов. Регенеративный потенциал МСКж позволяет использовать их для борьбы с диабетическими осложнениями. Однако, прежде чем их применение станет широко используемой методикой, необходимо накопление большего объема научных данных, подтверждающих безопасность и эффективность данной терапии.

Вклад авторов:

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

Шаповалова Е.Ю.: окончательное редактирование и утверждение рукописи

Василенко С.А.: идея статьи, организация и интеграция авторского коллектива, написание отдельных разделов рукописи

Аврамцев И.О.: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных, подготовка и оформление работы

Contribution of the authors:

All the authors made a significant contribution to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Shapovalova Ye.Yu.: final editing and approval of the manuscript
Vasilenko S.A.: the idea of the article, the organization and integration of the author's team, the writing of individual sections of the manuscript
Avramtsev I.O.: collection and processing of material, analysis and interpretation of data, preparation and design of work

Список литературы/ References:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 — 2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035 [in Russian].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. doi: 10.14341/DM12759. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes mellitus. 2021;24(3):204-221. doi: 10.14341/DM12759 [in Russian].
3. Анорбоев Ж.А., Умиров Ш.Т., Салайдинов О.Р. и др. Сахарный диабет: эпидемия столетия. Science and Education. 2023;4(5):555-564. Anorboev Zh.A., Umirov Sh.T., Salaidinov O.R. et al. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. Science and Education. 2023;4(5):555-564 [in Russian].
4. Жданова Е.А., Волынкина А.П., Колимбет Л.П. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики сахарного диабета и его осложнений в Воронежской области. Русский медицинский журнал. 2023;7(9):560-565. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1. Zhdanova E.A., Volynkina A.P., Kolimbet L.P. et al. Clinical and epidemiological characteristics of diabetes mellitus and its complications in the Voronezh region. Russian Medical Journal. 2023;7(9):560-565. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-1 [in Russian].
5. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182> (date of the application: 22.01.2026).
6. Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А. и др. Эволюция лечения сахарного диабета 1 типа. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023;12(3):46-53. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53. Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A. et al. The evolution of type 1 diabetes treatment. Endocrinology: news, opinions, training. 2023;12(3):46-53. doi: 10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53 [in Russian].
7. Кужекина Ю.С., Воробьева А.С., Василенко С.А. и др. Достижения генной инженерии в лечении сахарного диабета. Международный студенческий научный вестник. 2017;(6):164. Kuzhekina Yu.S., Vorobyeva A.S., Vasilenko S.A. et al. Achievements of genetic engineering in the treatment of diabetes mellitus. International Student Scientific Bulletin. 2017;(6):164 [in Russian].
8. Пылаев Т.Е., Смышляева И.В., Попыхова Э.Б. Регенерация β -клеток островкового аппарата поджелудочной железы. Обзор литературы. Сахарный диабет. 2022;25(4):395-404. doi: 10.14341/DM12872. Pylaev T.E., Smyshlyayeva I.V., Popyhova E.B. Regeneration of β -cells of the islet apparatus of the pancreas. Literature review. Diabetes mellitus. 2022;25(4):395-404. doi: 10.14341/DM12872 [in Russian].
9. Huang Y, Wang Y, Liu C et al. C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study. Diabetes Metab Res Rev. 2022;38(4):e3514. doi: 10.1002/dmrr.3514.
10. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J. et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med. 2006;355(13):1318-30. doi: 10.1056/NEJMoa061267.
11. Chetboun M., Drumez E., Ballou C. et al. Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) Investigators study group. Association between primary graft function and 5-year outcomes of islet allogeneic transplantation in type 1 diabetes: a retrospective, multicentre, observational cohort study in 1210 patients from the Collaborative Islet Transplant Registry. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(6):391-401. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00082-7.
12. Langlois A., Pinget M., Kessler L. et al. Islet Transplantation: Current Limitations and Challenges for Successful Outcomes. Cells. 2024;13(21):1783. doi: 10.3390/cells13211783.
13. Михлиев Ш.Ш., Сафарав А.У., Аминов А.Х. и др. Сахарный диабет. Science and Education. 2023;4(5):544-554. Mikhliev Sh.Sh., Safarav A.U., Aminov A.Kh. et al. Diabetes mellitus. Science and Education. 2023;4(5):544-554 [in Russian].
14. Zhou Y., Zhang X.L., Lu S.T. et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes encapsulated in pluronic F127 hydrogel promote wound healing and regeneration. Stem Cell Res Ther. 2022;13(1):407. doi: 10.1186/s13287-022-02980-3.
15. Miklosz A., Chabowski A. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Therapy as a new Treatment Option for Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(8):1889-1897. doi: 10.1210/clinem/dgad142.
16. Mazini L., Rochette L., Admou B. et al. Hopes and Limits of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Mesenchymal Stem Cells (MSCs) in Wound Healing. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1306. doi: 10.3390/ijms21041306.
17. Каракурсаков Н.Э., Арамян Э.Э., Зинченко М.С. и др. Использование инсулин-продуцирующих клеток при терапии сахарного диабета 1 типа. Таврический медико-биологический вестник. 2022;28(2):178-186. Karakursakov N.E., Aramyan E.E., Zinchenko M.S. et al. The use of insulin-producing cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. The Tauride Medical and Biological Bulletin. 2022;28(2):178-186 [in Russian].
18. Badr O.I., Kamal M.M., El-Maraghy S.A. et al. The effect of diabetes mellitus on differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-producing cells. Biol Res. 2024;57(1):20. doi: 10.1186/s40659-024-00502-4.
19. Yan D., Song Y., Zhang B. et al. Progress and application of adipose-derived stem cells in the treatment of diabetes and its complications. Stem Cell Res Ther. 2024;15(1):3. doi: 10.1186/s13287-023-03620-0.
20. Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(2):40-53. Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical application. Siberian Scientific Medical Journal. 2023;43(2):40-53 [in Russian].
21. Jiao Y.R., Chen K.X., Tang X et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells in diabetes and diabetic complications. Cell Death Dis. 2024;15(4):271. doi: 10.1038/s41419-024-06659-w.
22. Ahmadih-Yazdi A., Karimi M., Afkhami E. et al. Unveiling therapeutic potential: Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and their exosomes in the management of diabetes mellitus, wound healing, and chronic ulcers. BiochemPharmacol. 2024;226:116399. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116399.
23. Wang X., Chen S., Lu R. et al. Adipose-derived stem cell-secreted exosomes enhance angiogenesis by promoting macrophage M2 polarization in type 2 diabetic mice with limb ischemia via the JAK/STAT6 pathway. Heliyon. 2022;8(11):e11495. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e11495.
24. Lan T., Luo M., Wei X. Mesenchymal stem/stromal cells in cancer therapy. J Hematol Oncol. 2021;14(1):195. doi: 10.1186/s13045-021-01208-w.
25. Yang Y.M., Dong X.H., Ma W.C. et al. Proliferation, Differentiation and Immunoregulatory Capacities of Brown and White Adipose-Derived Stem Cells from Young and Aged Mice. Int J Stem Cells. 2020;13(2):246-256. doi: 10.15283/ijsc20019.

26. Xiong J., Hu H., Guo R. et al. Mesenchymal Stem Cell Exosomes as a New Strategy for the Treatment of Diabetes Complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:646233. doi: 10.3389/fendo.2021.646233.
27. Araujo D.B., Dantas J.R., Silva K.R. et al. Allogenic Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells and Vitamin D Supplementation in Patients With Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A 3-Month Follow-Up Pilot Study. *Front Immunol*. 2020;11:993. doi: 10.3389/fimmu.2020.00993.
28. Dai P., Qi G., Xu H. et al. Reprogramming adipose mesenchymal stem cells into islet β -cells for the treatment of canine diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):370. doi: 10.1186/s13287-022-03020-w.
29. Sylow L., Tokarz V.L., Richter E.A. et al. The many actions of insulin in skeletal muscle, the paramount tissue determining glycemia. *Cell Metab*. 2021;33(4):758-780. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.020.
30. Gao Z., Zhang X., Zuberi A. et al. Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*. 2004;18(8):2024-34. doi: 10.1210/me.
31. Dong Z., Fu Y., Cai Z. et al. Recent advances in adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes for regulating macrophage polarization. *Front Immunol*. 2025;16:1525466. doi: 10.3389/fimmu.2025.1525466.
32. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J. et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J Leukoc Biol*. 2019;106(2):345-358. doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
33. Gamble A., Pawlick R., Pepper A.R. et al. Improved islet recovery and efficacy through co-culture and co-transplantation of islets with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206449. doi: 10.1371/journal.pone.0206449.
34. Dantas J.R., Araujo D.B., Silva K.R. et al. Adipose tissue-derived stromal/stem cells + cholecalciferol: a pilot study in recent-onset type 1 diabetes patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(3):342-351. doi: 10.20945/2359-3997000000368.
35. Dantas J.R., Araujo D.B., Silva K.R. et al. Adipose Tissue-Derived Stromal/Stem Cells Transplantation with Cholecalciferol Supplementation in Recent-Onset Type 1 Diabetes Patients: Twelve Months Follow-Up. *Horm Metab Res*. 2023;55(8):536-545. doi: 10.1055/a-2094-1039.
36. Hu J., Fu Z., Chen Y. et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats. *Endocr J*. 2015;62(4):339-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0584.
37. Boushra A.F., Mahmoud R.H., Ayoub S.E. et al. The Potential Therapeutic Effect of Orexin-Treated versus Orexin-Untreated Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy on Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Rats. *J Diabetes Res*. 2022;2022:9832212. doi: 10.1155/2022/9832212.
38. Nam J.S., Kang H.M., Kim J. et al. Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(2):775-781. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.059.
39. Woo S.H., Choi J.H., Mo Y.J. et al. Engineered elastin-like polypeptide improves the efficiency of adipose-derived stem cell-mediated cutaneous wound healing in type II diabetes mellitus. *Heliyon*. 2023;9(9):e20201. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20201.
40. Quiñones E.D., Wang M.H., Liu K.T. et al. Extracellular vesicles from human adipose-derived stem cell spheroids: Characterization and therapeutic implications in diabetic wound healing. *Mater Today Bio*. 2024;29:101333. doi: 10.1016/j.mtbio.2024.101333.
41. Bour F., Khalilollah S., Omraninava M. et al. Three-dimensional bioengineered dermal derived matrix scaffold in combination with adipose-derived stem cells accelerate diabetic wound healing. *Tissue Cell*. 2024;87:102302. doi: 10.1016/j.tice.2024.102302.
42. Ma T., Zhao Y., Shen G. et al. Novel bilayer cell patch combining epidermal stem cells and angiogenic adipose stem cells for diabetic wound healing. *J Control Release*. 2023;359:315-325. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.06.010.
43. Zheng J., Wang R., Wang Y. New concepts drive the development of delivery tools for sustainable treatment of diabetic complications. *Biomed Pharmacother*. 2024;171:116206. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116206.
44. Abd El-Lateef H.M., Qahl S.H., Fayad E. et al. The potency of N, N'-diphenyl-1,4-phenylenediamine and adipose-derived stem cell co-administration in alleviating hepatorenal dysfunction complications associated with type 1 diabetes mellitus in rats. *Biocell*. 2023;47(8):1885-1895. doi: 10.32604/biocell.2023.030680.
45. Malagutti-Ferreira M.J., Crispim B.A., Baruffatti A. et al. Genomic instability in long-term culture of human adipose-derived mesenchymal stromal cells. *Braz J Med Biol Res*. 2023;56:e12713. doi: 10.1590/1414-431X2023e12713.
46. Zhang Y., Wang C., Li J.J. Revisiting the role of mesenchymal stromal cells in cancer initiation, metastasis and immunosuppression. *Exp Hematol Oncol*. 2024;13(1):64. doi: 10.1186/s40164-024-00532-4.
47. Kim J.S., Lee J.H., Kwon O. et al. Rapid deterioration of preexisting renal insufficiency after autologous mesenchymal stem cell therapy. *Kidney Res Clin Pract*. 2017;36(2):200-204. doi: 10.23876/j.krcp.2017.36.2.200.
48. Centeno C.J., Al-Sayegh H., Freeman M.D. et al. A multi-center analysis of adverse events among two thousand, three hundred and seventy two adult patients undergoing adult autologous stem cell therapy for orthopaedic conditions. *Int Orthop*. 2016;40(8):1755-1765. doi: 10.1007/s00264-016-3162-y.
49. Olmedo-Moreno L, Aguilera Y, Balaña-Sánchez C. et al. Heterogeneity of In Vitro Expanded Mesenchymal Stromal Cells and Strategies to Improve Their Therapeutic Actions. *Pharmaceutics*. 2022;14(5):1112. doi: 10.3390/pharmaceutics14051112.
50. Baranovskii D.S., Klabukov I.D., Arguchinskaya N.V. et al. Adverse events, side effects and complications in mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Investig*. 2022;9:7. doi: 10.21037/sci-2022-025.

Информация об авторах

Шаповалова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: shapovalova_l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Василенко Светлана Анатольевна — старший преподаватель кафедры гистологии и эмбриологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, Симферополь, e-mail: sweta_181171@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2639>.

Аврамцев Игорь Олегович — студент Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского, e-mail: iropbcharkov1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4119-3005>.

Information about the authors

Yelena Yu. Shapovalova — MD, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology of the Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol. e-mail: shapovalova_l@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2544-7696>.

Svetlana A. Vasilenko — Senior Teacher of the Department of Histology and Embryology of the Order of the Red Banner of Labor, S.I. Georgievsky Medical Institute, Simferopol, e-mail: sweta_181171@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7965-2639>.

Igor. O. Avramtsev — student of the Order of the Red Banner of Labor at the S.I. Georgievsky Medical Institute, e-mail: iropbcharkov1@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4119-3005>.

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-123-129

УДК 616-001.17-06:[616.36-008.6-06:616.831]-085

EDN: QFGMQW



А.И. Павлов¹, А.С. Балабанов¹, А.Г. Калинин¹,
М.Н. Пархоменко¹, Е.А. Дудкина², Л.Ю. Ильченко³

¹— Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Красногорск, Россия

²— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Медицинский институт), Москва, Россия

³— Кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Национальный Исследовательский Медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РОЛЬ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРОЯВЛЯЮЩЕЙСЯ ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

A.I. Pavlov¹, A.S. Balabanov¹, A.G. Kalinin¹,
M.N. Parkhomenko¹, E.A. Dudkina², L.Yu. Ilchenko³

¹ — Federal State Budget Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia

² — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba" (Medical Institute), Moscow, Russia

³ — Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov of the Institute of Clinical Medicine, 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

The Role of Hepatic Dysfunction Manifested by Hyperammonemia in Patients with Severe Thermal Trauma: Clinical Experience

Резюме

Введение. У пациентов с термической травмой в результате изменения микроциркуляции и дисфункции печени происходит нарушение обезвреживания аммиака, процессов его детоксикации и накопления в организме. Развивается гипераммониемия, которая усугубляет явления энцефалопатии. На сегодняшний день остаются вопросы по применению гипоаммониемической терапии у пациентов с ожогами и её влиянию на исходы заболевания. **Цель:** оценка выраженности печеночной энцефалопатии, уровня аммиака капиллярной крови и его снижения на фоне терапии у пациентов с термической травмой. **Материалы и методы.** В исследование выборочно включена группа из 29 пациентов с тяжёлой ожоговой травмой (Индекс Франка более 145 ед.), находившихся на лечении в реанимационном отделении, и группа с легкой ожоговой травмой (Индекс Франка не более 90 ед.) из 15 пациентов, находившихся в условиях коечного отделения. Выраженность печеночной энцефалопатии определяли по шкале West Haven. Уровень аммиака в сыворотке крови исследовали методом микродиффузии с применением портативного экспресс-анализатора PocketChem™ BA PA-4140. Для коррекции гипераммониемии с помощью инфузомата внутривенно вводился орнитин в дозе 80 г/сут в течение 10 дней. Все статистические расчёты выполнены с использованием программного обеспечения SPSS v27 (Statistical Package for the Social Sciences). **Результаты.** Пациенты с ожоговой травмой, согласно индексу Франка, были разделены на 3 подгруппы (1-3), глубина поражения соответствовала от 31 ед. до 91 ед. и более. Высокий уровень аммиака в крови зарегистрирован во всех трех подгруппах, а при индексе Франка 91 ед. и выше более чем у половины пациентов превышал 285 мкмоль/л. Отмечена прямая связь между индексом Франка и уровнем аммиака у пациентов с ожоговой травмой ($p=0,01$). Чем выше Индекс Франка, тем выше уровень аммиака в плазме крови. Данная тенденция прослеживается как до начала лечения ($r_1=0,971$, $r_2=0,996$), так и после начала лечения ($r_1=0,898$, $r_2=0,948$) по обеим группам пациентов. На 2-3-й день комбинированного лечения с включением орнитина отмечено уменьшение аммиака в крови на 20-30% от исходного уровня во всех исследуемых группах ($p < 0,001$). Уровень аммиака после лечения статистически

значимо снизился у всех 44 пациентов ($p < 0,001$). **Выводы.** Печеночная дисфункция является одним из проявлений системного ответа на термическую травму. Поэтому нарушение процессов утилизации аммиака может оказывать неблагоприятное воздействие на клиническую картину в целом. Наличие дисфункции печени, высокий уровень аммиака и как следствие развитие печёночной энцефалопатии утяжеляют течение ожоговой болезни, что существенно затрудняет оказание помощи данной категории пациентов.

Ключевые слова: термическая травма, печеночная дисфункция, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, лечение гипераммониемии

Конфликт интересов

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 при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (протокол № 3-25 от 05.09.2025 года). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Статья получена 09.10.2025 г.

Одобрена рецензентом 10.12.2025 г.

Принята к публикации 20.01.2026 г.

Для цитирования: Павлов А.И., Балабанов А.С., Калинин А.Г. и др. РОЛЬ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ПРОЯВЛЯЮЩЕЙСЯ ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ, У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 123-129. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-123-129. EDN: QFGMQW

Abstract

Introduction. In patients with thermal injury, changes in microcirculation and liver dysfunction lead to impaired detoxification of ammonia, resulting in its accumulation in the body. This develops hyperammonemia, which exacerbates the phenomena of encephalopathy. To date, questions remain regarding the application of hypoammonemic therapy in burn patients and its impact on disease outcomes. **Aim:** To assess the severity of hepatic encephalopathy, the level of ammonia in capillary blood, and its reduction against the backdrop of therapy in patients with thermal injury. **Materials and methods.** The study selectively included a group of 29 patients with severe burn injury (IF more than 145 units) who were treated in the intensive care unit, and a group with mild burn injury (IF no more than 90 units) of 15 patients who were in the hospital ward. The severity of hepatic encephalopathy was determined using the West Haven scale. The level of ammonia in the serum was investigated by microdiffusion method using the portable express analyzer PocketChemTM BA PA-4140. For the correction of hyperammonemia, ornithine was intravenously administered via an infusion pump at a dose of 80 g/day for 10 days. All statistical calculations were performed using the software SPSS v27 (Statistical Package for the Social Sciences). **Results.** According to the Frank index, patients with burn injury were divided into 3 subgroups (1-3), the lesion depth ranged from 31 units to 91 units or more. High levels of ammonia in the blood were recorded in all three subgroups, and with a Franck index of 91 units and higher than 285 mmol/l in more than half of the patients. There was a direct relationship between the Franck index and the level of ammonia in patients with burn injury ($p=0.01$). The higher the Franck Index, the higher the level of ammonia in the blood plasma. This trend can be traced both before the start of treatment ($r_1=0.971$, $r_2=0.996$) and after the start of treatment ($r_1=0.898$, $r_2=0.948$) in both groups of patients. On the 2-3 day of combined treatment with the inclusion of ornithine, a decrease in ammonia in the blood by 20-30% of the baseline level was noted in all study groups ($p < 0.001$). The level of ammonia after treatment decreased significantly in all 44 patients ($p < 0.001$). **Conclusions.** Hepatic dysfunction is one of the manifestations of the systemic response to thermal injury. Therefore, disruption of ammonia utilization processes can have an adverse effect on the overall clinical picture. The presence of liver dysfunction, high levels of ammonia and, as a result, the development of hepatic encephalopathy aggravate the course of burn disease, which significantly complicates the provision of care to this category of patients.

Key words: thermal injury, liver dysfunction, hyperammonemia, hepatic encephalopathy, treatment of hyperammonemia

Conflict of Interest

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

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 (Minutes No 3-25 dated 05.09.2025). 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 09.10.2025

Reviewer approved 10.12.2025

Accepted for publication on 20.01.2026

For citation: Pavlov A.I., Balabanov A.S., Kalinin A.G. et al. The Role of Hepatic Dysfunction Manifested by Hyperammonemia in Patients with Severe Thermal Trauma: Clinical Experience. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 123-129. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-123-129. EDN: QFGMQW

БАВ — биологические активные вещества, ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИФ — индекс Франка, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ПЭ — печёночная энцефалопатия, ТГ — триглицериды, ТБСА — total body surface area (общая площадь поверхности тела).

Актуальность

Термическая травма является одной из ведущих тяжелых травм в условиях современного мира. Патология термического повреждения является сложным механизмом и зависит от нескольких факторов: площади ожога (поврежденной площади поверхности тела), глубины поражения и степени воспалительной реакции, что выражается количественно индексом Франка (ИФ) — прогностическим индексом тяжести ожоговой травмы, используемый для прогноза смертельного исхода у пациентов.

Ожоги, охватывающие более 30 % общей площади поверхности тела (total body surface area — TBSA), приводят к значительной гиповолемии в сочетании с образованием и высвобождением медиаторов воспаления, что приводит к последующему системному эффекту, а именно к характерной сердечно-сосудистой дисфункции, известной как ожоговый шок. Патфизиологически происходит нарушение микроциркуляции, возникающей в результате сосудистого спазма из-за болевой и стрессовой реакции организма. Большое количество катехоламинов поступает в кровь. Открываются артериовенозные и артериовенозные шунты, происходит сброс крови, минуя микроциркуляторное русло. Действие высоких температур при термической травме приводит к гемолизу эритроцитов, дополнительно теряется белок через раневую поверхность и испаряется жидкость с обожженной поверхности. Биологические активные вещества (БАВ), кинины, токсические продукты распада ткани накапливаются в организме и вызывают повышение сосудистой проницаемости и проницаемости клеточных мембран. Белок и жидкая часть крови выходят из сосудистого русла и накапливаются в мягких тканях. Образуется отёк, уменьшается приток крови к внутренним органам. Может происходить образование тромбов. Болевая реакция и плазмопотеря являются основными механизмами в развитии ожогового шока.

В 1932 г. David Cuthbertson предложил теорию метаболической реакции на серьёзную травму, состоящую из двух фаз: «прилива» и «отлива» [1]. «Фаза отлива» характеризуется гипометаболизмом, гиповолемическим шоком и снижением доставки и потребления кислорода. «Фаза прилива» является главной в восстановлении организма после термической травмы. Многие клинические проявления, в том числе потеря мышечной массы, возникающая в результате усиленной метаболической реакции во время фазы прилива, связаны с дисфункцией органов у пациентов с тяжёлыми ожогами.

В 2011 г. Wenzhong Xiao и соавт. [2] опубликовали статью, в которой описан сдвиг в иммунных клетках человека, возникающий в течение первых 12 часов после повреждения, наиболее выраженный при ожогах.

При глубоких ожогах с площадью более 30 % поражения возникает тяжёлая стрессовая реакция организма. Происходит выброс катехоламинов, которые вызывают гиперметаболизм, ишемию периферических тканей, замедленное заживление ран, иммуносупрессию. Увеличивается вероятность развития сепсиса, мультисистемной органной дисфункции и смерти. Гиперметаболическая реакция на клеточном и системном уровне оказывает пагубное воздействие. На системном

уровне структура и функции основных органов (сердца, печени, скелетных мышц, кожи), иммунной системы и трансмембранной транспортной системы находятся под угрозой [1]. Гиперметаболические процессы, воспалительная реакция, связанная с катаболизмом белков, деградацией аминокислот, резистентностью к инсулину, гипергликемией, а также липолизом, вносят существенный вклад в развитие органной недостаточности, в первую очередь печени [3-6]. Тяжёлый ожог приводит к возникновению провоспалительных процессов, гипоперфузии, отёка, способствует апоптозу клеток печени.

Гомеостаз наиболее важных азотсодержащих промежуточных продуктов, аммиака и глутамина, представляет собой строго регулируемый процесс, в котором центральную роль играет ось «кишечник-печень» [7]. После термической травмы скорость притока крови к кишечнику уменьшается почти на 60 % от исходного уровня и остаётся в условиях гипоксии около 4 часов. Можно предположить, что скорость печёночного кровотока также снижается, что вызывает запрограммированную гибель клеток [5]. Всё это в конечном итоге приводит к печёночной дисфункции.

В результате термического повреждения происходит нарушение гомеостаза, на которое вырабатывается ответная реакция в виде воспаления, направленная на восстановление исходного состояния организма. Печень является одним из основных органов, который реагирует на термическую травму.

Исследования показали, что сразу после ожога повреждение печени может быть связано с образованием массивного отёка паренхимы печени, на который указывает гипоальбуминемия. Всё это находит подтверждение на модели ожога у крыс, где было показано, что через 2-7 дней после термической травмы масса печени значительно увеличивается [8]. Многие исследования указывают на то, что гепатомегалия сохраняется в течение трех недель после ожога. Уже спустя первые сутки после травмы наблюдаются проявления холестатического и цитолитического синдромов [8].

Более низкая выработка белковых компонентов липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) — переносчиков триглицеридов (ТГ) и жирных кислот снижает их высвобождение из печени, что может привести к жировой инфильтрации этого органа. Это, в свою очередь, увеличивает риск развития сепсиса. Кроме того, снижается использование ТГ в качестве энергетического субстрата во внепечёночных тканях [1, 4].

Жировая инфильтрация — очень частая находка, как правило, является обратимой. Тем не менее, было показано, что она связана с повышенной бактериальной транслокацией, печёночной недостаточностью и эндотоксемией, играя решающую роль печени в ответ на термическую травму [6, 9].

После серьёзной травмы, такой как тяжёлый ожог, синтез печёночных белков смещается с печёночных конститутивных белков, таких как альбумин, преальбумин, трансферрин и ретинол-связывающий белок, на белки острой фазы, которые служат медиаторами воспалительного процесса, функционируют как транспортные белки и участвуют в заживлении ожоговых ран [3]. При этом интерлейкин-6 (ИЛ-6) — важнейший медиатор от-

вета острой фазы воспаления синтезируется в печени фибробластами, купферовскими клетками, а также активированными моноцитами, макрофагами, клетками сосудистого эндотелия, микроглии и астроцитами.

J. Albrecht, M.D. Norenberg, 2006 г. [10] предложили гипотезу «Троянского коня», которая предполагает, что глутамин действует как переносчик аммиака в митохондрии астроцитов после того, как он метаболизируется обратно до глутамата и аммония, что приводит к окислительному стрессу и клеточной дисфункции

Недавние исследования выявили, что гипераммониемия влияет на формирование саркопении. Скелетные мышцы становятся основным органом метаболизма аммиака, что приводит к истощению субстратов данного метаболизма и снижению мышечной массы. Миостатин является мощным ингибитором аутокринного роста производства миоцитов, который ингибирует рост скелетных мышц и уменьшает мышечную массу при гипераммониемии. Гипераммониемия индуцирует аутофагию, посредством которой поврежденные белки расщепляются или перерабатываются для поддержания клеточной функции. Показано, что гипераммониемия снижает силу скелетных мышц и усиливает мышечное утомление, приводя к выраженной мышечной дисфункции [11].

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Наше исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России в период 2024–2025 гг.

Цель состояла в оценке выраженности ПЭ, уровня аммиака капиллярной крови и его снижения у пациентов с термической травмой.

В исследование было включено две группы пациентов. Первая группа состояла из 29 пациентов мужского пола в возрасте от 18 до 54 лет (36 ± 18), находившихся на лечении в реанимационном отделении, с тяжелой ожоговой травмой. Общая площадь ожогов составляла более 40% поверхности тела, доля глубоких от 35%, индекс Франка — от 145 ед. и более. Все пациенты находились в стадии ожогового шока: у 21 человека регистрировалась тяжелая стадия, у 8 — крайне тяжелая стадия. Вторая группа пациентов с легкой ожоговой травмой состояла из 15 пациентов, находившихся в условиях коечного отделения. В возрасте от 20 до 44 лет (32 ± 12). Общая площадь ожогов составляла менее 40% поверхности тела, доля глубоких — 5-10%, индекс Франка — от 31 ед. до 90 ед.

Для количественного определения аммиака в крови нами использовался портативный экспресс-анализатор — PocketChem™ BA PA-4140, который был зарегистрирован в России в 2018 г. Прибор позволяет в течение 180 с определить уровень аммиака. Преимущество данной методики заключается в использовании сухой химии, основанной на методе микродиффузии, обеспечивающим высокую точность измерения. Диапазон измерения — от 8 мкмоль/л до 285 мкмоль/л. Нормальные значения аммиака в крови составляют до 60 мкмоль/л. В проведенном нами исследовании

в качестве образца забиралась капиллярная кровь согласно методике исследования.

Всем пациентам проводилось лечение, согласно клиническим рекомендациям «Ожоги химические и термические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей», разработанным Объединением комбустиологов «Мир без ожогов» и утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2024 г. [12]. Дополнительно для снижения содержания аммиака в крови с помощью инфузомата внутривенно вводился орнитин в дозе 80 г/сут в течение 10 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения SPSS v27 (Statistical Package for the Social Sciences). Для описания характеристик выборки применялись методы описательной статистики: расчёт среднего значения (M), стандартного отклонения (SD), медианы. Для оценки связи между индексом Франка и концентрацией аммиака в крови был произведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Пирсона и рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (r_s — 1 группа, r_s — 2 группа). Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

Чтобы оценить уровень аммиака в крови до и после проведенного лечения по двум группам пациентов использовали критерий Вилкоксона. Исследование было продолжено сравнением выраженности каждой характеристики — индекса Франка, концентрации аммиака до и после начала лечения с использованием критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одна из важнейших функций печени — детоксикация аммиака, которая нарушается при термической травме. Аммиак — это токсичное вещество, большая часть которого присутствует в крови в ионизированной форме (NH_4^+). У здорового человека натошак отмечаются лишь небольшие его концентрации в крови (8-60 мкмоль/л) [13].

Аммиак является отходом неорганического азота, который метаболизируется и вырабатывается во всех тканях. В организме человека в здоровых условиях аммиак вырабатывается в основном в кишечнике с помощью трех основных механизмов: гидролиз мочевины бактериальной уреазой, дезаминирование бактериального белка и метаболизм глутамина в слизистой оболочке кишечника [8]. Желудок, тонкая и толстая кишки участвуют в обмене аммиака, но центральную роль в этом процессе играет печень. Она является основным источником и местом его инактивации.

Пять ферментов цикла мочевины: карбамоилфосфат-синтетаза, орнитин-карбамоил-трансфераза (орнитинтранскарбамилаза), аргининосукцинат-синтетаза, аргининосукцинат-лиаза и аргиназа (аргининогидролаза) участвуют в превращении токсичного аммиака в нетоксичную мочевины, которая выводится с мочой. Непереработанный аммиак поступает через кровоток к периферическим гепатоцитам для эффективной детоксикации аммиака в печени за счёт активности глутаминсинтетазы, которая преобразует аммиак в глутамин,

завершая внутрипечёночный цикл глутамина [8]. При нарушении этих процессов развивается одно из серьезных проявлений печёночной дисфункции, характеризующейся повышением уровня аммиака.

Аммиак воздействует на нейроны и астроциты, звёздчатые клетки, иммунные клетки, миоциты гепатоциты и другие. Астроциты — единственные клетки головного мозга, которые содержат глутаминсинтетазу, важный фермент глутаматергической системы. Следовательно, когда концентрация аммиака увеличивается в головном мозге, эти глиальные клетки начинают выводить его путём превращения глутамата в глутамин, катализируемого глутаминсинтетазой. Аммиак оказывает токсическое влияние на гепатоциты. Под действием аммиака, происходит торможение глюконеогенеза, гликогенолиза, гликолиза, кетогенеза. Повреждаются основные источники энергетического обмена, в связи с чем происходит деэнергизация нейронов головного мозга из-за нехватки субстратов. Возникает оксидативный стресс, который приводит к воспалению, внутриклеточному отёку и гибели клеток.

Повышенный уровень аммиака в крови является важным причинным фактором печёночной энцефалопатии (ПЭ) [14]. Под ПЭ понимают нейропсихические расстройства, развивающиеся на фоне поражений печени, в основе формирования которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции печени [15, 16]. При ПЭ у ожоговых пациентов скорость утилизации аммиака в печени значительно снижается. Повышение уровня аммиака в крови приводит к его проникновению через гематоэнцефалический барьер, обуславливая нейротоксический эффект.

Все пациенты с термическими ожогами были распределены следующим образом:

По индексу Франка: 1) от 31-60 ед. — регистрировался у 7 человек; 2) 61-90 ед. — регистрировался у 8 человек; 3) 91 ед. и более — регистрировался у 29 человек. Количественные показатели аммиака в первой и второй подгруппах были на порядок ниже, чем в третьей подгруппе (рисунок 1). При оценке зависимости концентрации аммиака от коэффициента Франка была выявлена значимая положительная корреляция ($p=0,01$) по обеим группам пациентов. Выявлена прямая связь между индексом Франка и концентрацией аммиака. Чем выше Индекс Франка, тем выше уровень аммиака в плазме крови. Данная тенденция прослеживается как до начала лечения ($r_{s1}=0,971$, $r_{s2}=0,996$), так и после начала лечения ($r_{s1}=0,898$, $r_{s2}=0,948$) по обеим группам пациентов.

По уровню печёночной энцефалопатии. Существует оценка стадии ПЭ по уровню аммиака в капиллярной крови: 1) увеличение до 1,33 раза от верхней границы нормы (соответствовал 1 стадии ПЭ по West Haven); 2) увеличение до 1,33-1,67 раз от верхней границы нормы (соответствовал 2 стадии ПЭ по West Haven); 3) увеличение до 1,67-2 раза от верхней границы нормы (соответствовал 3 стадии ПЭ, по West Haven); 4) более 2 верхних границ нормы (соответствовал 4 стадии ПЭ, по West Haven).

Из 15 пациентов с легкой ожоговой травмой: 5 человек имели 1-ю стадию печёночной энцефалопатии: нарушение счета (сложения), уровень аммиака был увеличен до 1,33 раза от верхней границы нормы, время выполне-

ния теста связи чисел соответствовало 31-50 секундам. 10 человек имели 2-ю стадию печёночной энцефалопатии: минимальная дезориентация во времени и пространстве, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитания), уровень аммиака был увеличен до 1,33-1,67 раз от верхней границы нормы, время выполнения теста связи чисел соответствовало 51-80 секундам.

У группы пациентов с тяжелой термической травмой, находящихся в отделении ожоговой реанимации, в виду общего тяжелого состояния единственным методом оценки стадии ПЭ (по шкале West Haven) является измерение уровня аммиака. По уровню аммиака 29 человек были распределены следующим образом: у 1 человека регистрировалась 2-я стадия ПЭ, у 4 человек — 3-я стадия ПЭ и у 24 человек — 4-я стадия ПЭ.

Нами установлено, что у всех 29 пациентов с тяжелой ожоговой травмой определялся повышенный уровень мочевины (более 8,1 ммоль/л). Это, вероятнее всего, обусловлено шоковым состоянием пациентов и снижением фильтрационной функции почек, что подтверждалось также высокими показателями креатинина в крови (от 150 мкмоль/л и выше). В группе с легкой ожоговой травмой у 8 пациентов наблюдался нормальный уровень мочевины, у 7 — более 8,1 ммоль/л.

Нашей целью было оценить эффективность современной лекарственной терапии в коррекции гипераммониемии, используемой в гепатологии, применяя ее и у ожоговых пациентов. Современные методы лечения нацелены на уменьшение аммиогенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака посредством активирования уреогенеза путем лечения основного заболевания или добавлением промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [17]. Мы использовали для лечения препарат с наличием гепатотропных эффектов, включая гипоаммониемический, с действующим веществом орнитин.

Орнитин обладает детоксикационным действием, снижая повышенный уровень аммиака в организме при заболеваниях или дисфункции печени. Действие препарата связано с его участием в орнитинном цикле мочевинообразования Кребса (активирует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитинкарбамоилтрансферазы и карбамоилфосфатсинтазы).

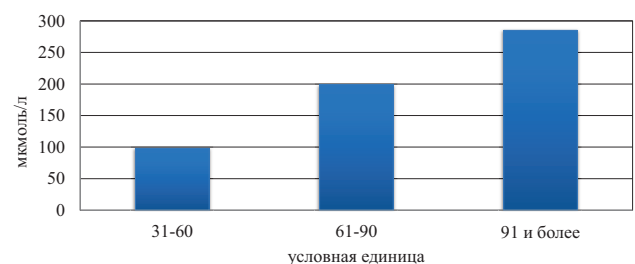


Рисунок 1. Зависимость между уровнем аммиака (мкмоль/л) и индексом Франка (условная единица) у пациентов с термической травмой

Figure 1. Relationship between ammonia level (μmol/L) and Frank index (standard unit) in patients with thermal injury

Все обследованные пациенты (44 человека) с термической травмой получали гипоаммониемическую терапию. При использовании препарата было отмечено снижение уровня аммиака на 20-30% от исходного уровня на 2-3 день с момента лечения ($p < 0,001$). Уровень аммиака после лечения статистически значимо снизился у всех 44 пациентов ($p < 0,001$). В группе пациентов с легкими ожогами: 1) до лечения — $M = 74,8$ (95% ДИ 71,15-78,45), $SD = 6,59$, медиана = 75 (95% ДИ 71-81); 2) после лечения — $M = 56,67$ (95% ДИ 53,42-59,91), $SD = 5,86$, медиана = 57 (95% ДИ 52-62); 3) ИФ — $M = 55,93$ (95% ДИ 48,63-63,24), $SD = 13,19$, медиана = 62 (95% ДИ 51-69). В группе пациентов с тяжелыми ожогами: 1) до лечения — $M = 227,66$ (95% ДИ 198,72-256,59), $SD = 76,08$, медиана = 268 (95% ДИ 241-281); 2) после лечения — $M = 169,55$ (95% ДИ 138,94-200,16), $SD = 80,47$, медиана = 175 (95% ДИ 110-204); 3) ИФ — $M = 176,41$ (95% ДИ 163,64-189,19), $SD = 33,58$, медиана = 167 (95% ДИ 155-191). Установлены достоверные различия по всем переменным ($p < 0,001$).

Влияние терапии было возможным оценить у 15 человек группы сравнения. Спустя 10 суток после лечения все пациенты имели 0-1 стадию ПЭ по West Haven, уровень аммиака у всех был менее 73 мкмоль/л.

Заключение

Печеночная дисфункция является системным ответом на термическую травму. В результате нарушение утилизации аммиака, приводит к развитию гипераммониемии. Печень играет, несомненно, важную роль в организации и регуляции метаболических процессов у ожоговых пациентов, поэтому развитие дисфункции органа может оказывать неблагоприятное воздействие на клиническую картину в целом.

Системный воспалительный ответ является патогенетической основой полиорганной дисфункции у пациентов с термической травмой. Развившаяся дисфункция и, как следствие, недостаточность органов и систем являются основными клиническими проявлениями ожоговой болезни и главной причиной летальности. Основными причинами развития являются тяжелое течение системного воспалительного ответа, в том числе ожогового шока, прогрессирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) и развитие гнойно-септических осложнений [18, 19].

Проведенное нами исследование говорит о том, что наряду с имеющейся полиорганной недостаточностью, имеет место развитие печёночной дисфункции, приводящей к повышению уровня аммиака в крови у пациентов с термической травмой. Шкала West Haven, используемая у пациентов с патологией печени, может помочь в оценке выраженности печёночной энцефалопатии у данной категории больных.

Изучение влияния аммиака на клиническую картину и летальность, а также разработка способов коррекции гипераммониемии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой требует дальнейшего проведения исследований в этом направлении.

Вклад авторов:

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

Павлов А.И.: ресурсы, создание рукописи и её редактирование, руководство исследованием, администрирование проекта

Балабанов А.С.: концептуализация, проведение исследования, ресурсы, создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование, визуализация, руководство исследованием

Калинин А.Г.: концептуализация, верификация данных, ресурсы, руководство исследованием

Пархоменко М.Н.: методология, проведение исследования, ресурсы

Дудкина Е.А.: концептуализация, проведение исследования, администрирование данных, создание черновика рукописи, создание рукописи и её редактирование, визуализация

Ильченко Л.Ю.: окончательное 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

Pavlov A.I.: resources, manuscript creation and editing, project leadership, project administration

Balabanov A.S.: conceptualization, conducting research, resources, drafting the manuscript, manuscript creation and editing, visualization, project leadership

Kalinin A.G.: conceptualization, data verification, resources, project leadership

Parkhomenko M.N.: methodology, conducting research, resources

Dudkina E.A.: conceptualization, conducting research, data administration, drafting the manuscript, manuscript creation and editing, visualization

Ilchenko L.Yu.: final editing of the manuscript

Список литературы/References:

- Cuthbertson D.P. Observations on the disturbance of metabolism produced by injury to limbs. *Quarterly Journal of Medicine* 1932; 1: 232–246. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066583
- Zwieretło W., Piorun K., Skórka-Majewicz M. et al. Burns: Classification, Pathophysiology, and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(4): 3749. doi: 10.3390/ijms24043749
- Shakirov B.M., Muradova R.R., Haydarov M.M. Evaluation of the Effectiveness of the Use of "Hepa-Merz" in Burn Disease. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2022; 34(32A): 32-36. doi: 10.9734/jpri/2022/v34i32A36105
- Jeschke M.G., Chinkes D.L., Finnerty C.C. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008; 248: 387401. doi: 10.1097/sla.0b013e3181856241
- Jeschke M.G., Micak R.P., Finnerty C.C., Herndon DN. Changes in liver function and size after a severe thermal injury. *Clinical Aspects*. 2007; 28(2): 172-177. doi: 10.1097/shk.0b013e318047b9e2
- Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами. *Педиатр (Санкт-Петербург)*, 2016; 7(4): 132-141. doi: 10.17816/PED74132-141
- Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7(4): 132-141. [In Russian] doi: 10.17816/PED74132-141
- Delgado T.C., de las Heras J., Martínez-Chantar M.L. Understanding gut-liver axis nitrogen metabolism in Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1058101. doi: 10.3389/fendo.2022.1058101
- Jeschke M.G. The Hepatic Response to Thermal Injury: Is the Liver Important for Postburn Outcomes? *Mol Med*. 2009; 15: 337–351. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00005>
- Anisimov V.N., Popovich I.G., Zabezinski M.A. et al. Sex differences in aging, life span and spontaneous tumorigenesis in 129/sv mice neonatally exposed to metformin. *Cell Cycle*. 2015; 14(1): 46-55. doi: 10.4161/15384101.2014.973308

10. Albrecht J., Norenberg M.D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006; 44: 788–794. doi: 10.1002/hep.21357
11. McDaniel J., Davuluri G., Hill E.A. et al. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *American Journal of Physiology — Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2016; 310(3): 163–170. doi: 10.1152/ajpgi.00322.2015
12. Алексеев А.А., Арефьев И.Ю., Бобровников А.Э. и др. Клинические рекомендации Ожоги химические и термические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей. 2024; 185. Alekseev A.A., Arefyev I.Yu., Bobrovnikov A.E. et al. Clinical recommendations. Chemical and thermal burns. Sunburns. Burns of the respiratory tract. 2024;185. [In Russian]
13. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *РЖГГК*. 2024; 34(1): 86–101. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100> Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024; 34(1): 85–100. [In Russian]. doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>
14. Guazzeli P.A., Cittolin-Santos G.F., Meira-Martins L.A. et al. Acute Liver Failure Induces Glial Reactivity, Oxidative Stress and Impairs Brain Energy Metabolism in Rats. *Front Mol Neurosci*. 2020; 12: 327. doi: 10.3389/fnmol.2019.00327
15. Lockwood A.H. Hepatic Encephalopathy. In: *Neurology and General Medicine*. Fourth ed. Ed. by M.J. Aminoff. Ch. 14. Philadelphia; 2008: 265–279.
16. Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy — diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H. Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006: 1432–1440.
17. Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Ермолова Т.В. и др. Гипераммониемия у взрослых — 2025. Практические рекомендации Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 12: 167–189. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-167-189 Lazebnik L.B., Turkina S.V., Ermolova T.V. et al. Hyperammonemia in adults — 2025. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 12: 167–189. [In Russian] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-167-189
18. Жиркова Е.А., Т.Г. Спиридонова Т.Г., Сачков А.В. и др. Прогностические возможности шкалы SOFA для пациентов с термической травмой. *Анестезиология и реаниматология*. 2025; 1: 36–43. doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202501136> Zhirkova E.A., Spiridonova T.G., Sachkov A.V. et al. Prognostic capabilities of the sofa score in patients with thermal injury. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2025; 1: 36–43. [In Russian]. doi: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202501136>
19. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Лазарева Е.Б. и др. Системный воспалительный ответ у обожженных: бактериемия и сепсис. *Медицина критических состояний*. 2006; (5): 37–44. Spiridonova T.G., Smirnov S.V., Lazareva E.B. et al. Systemic inflammatory response in burned patients: bacteremia and sepsis. *Meditsina kriticheskikh sostoyanij*. 2006; 5: 37–44. [In Russian].

Информация об авторах:

Павлов Александр Игоревич — заместитель начальника по медицинской части, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ, Красногорск, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Балабанов Алексей Сергеевич — врач-гастроэнтеролог, начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских

технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ, Красногорск, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1988-4654>, e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

Калинин Артём Геннадьевич — главный анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ, Красногорск, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2381-6065>, e-mail: artem20-06@yandex.ru

Пархоменко Максим Николаевич — начальник ОРИТ (для больных с хирургическими гнойными заболеваниями и осложнениями всех профилей), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» МО РФ, Красногорск, e-mail: maksim_vop@bk.ru

Дудкина Екатерина Андреевна — ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и кинической лабораторной диагностики по специальности гастроэнтерология, ФГА-ОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Медицинский институт), Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8531-4724>, e-mail: ekterina.vasilenko@mail.ru

Ильченко Людмила Юрьевна — профессор кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова, Институт клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

Authors Information:

Alexander I. Pavlov — deputy head of the medical department, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1836-7946>, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Alexey S. Balabanov — MD, gastroenterologist, head of the center for gastroenterology and hepatology, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1988-4654>, e-mail: doctorbalabanov@mail.ru

Artyom G. Kalinin — MD, chief anesthesiologist-intensive care specialist, Federal State Budget Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-2381-6065>, e-mail: artem20-06@yandex.ru

Maxim N. Parkhomenko — MD, head of the ICU (for patients with surgical purulent diseases and complications of all profiles), Federal State Budget Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies — Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Russia, e-mail: maksim_vop@bk.ru

Ekaterina A. Dudkina — resident of the department of hospital therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics specializing in gastroenterology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba" (Medical Institute), Moscow, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8531-4724>, e-mail: ekterina.vasilenko@mail.ru

Lyudmila Yu. Ilchenko — professor of the department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6029-1864>, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-130-136

УДК 616.36-004-076:616-008.64

EDN: RBRNVW



Б.М. Тараки¹, И.Г. Адамова¹, 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

ПРЕДИКТОРЫ 28-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

B.M. Taraki¹, I.G. Adamova¹, 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: Определение независимых клинико-лабораторных предикторов 28-дневной летальности у пациентов с циррозом печени (ЦП).

Материалы и методы: В проспективное когортное исследование включены 137 пациентов с циррозом печени (декомпенсированный цирроз без Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF), n=72; с ACLF, n=65). Для выявления независимых предикторов 28-дневной летальности использовался однофакторный и многофакторный регрессионный анализ Кокса. Были построены и сравнены три модели: комплексная (все значимые переменные), базовая клиническая (CLIF-C OFs, SpO₂/FiO₂, пневмония, стадии ACLF) и расширенная лабораторная (базовая модель + лактат, аммиак, С-реактивный белок (СРБ)). **Результаты:** В однофакторном анализе значимыми предикторами летальности были степень тяжести по шкале CLIF-C OFs, стадии ACLF 2 и 3, наличие пневмонии и инфекции мочевыводящих путей (ИМП), повышенные уровни лактата, аммиака, СРБ и трансаминаз, а также снижение SpO₂/FiO₂. Во всех многофакторных моделях независимыми предикторами неблагоприятного исхода оставались: CLIF-C OFs, стадии ACLF 2 и ACLF 3, наличие пневмонии, ИМП, повышенный уровень лактата, аммиака, СРБ, снижение SpO₂/FiO₂. **Заключение:** Краткосрочный прогноз при ЦП определяется тяжестью органной недостаточности, инфекционными осложнениями и маркерами метаболического стресса и воспаления. Для стратификации риска необходим комплексный подход с использованием шкал CLIF-C OFs и мониторингом лактата, аммиака и СРБ, что позволит оптимизировать ведение пациентов.

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. 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 28.01.2026 г.

Для цитирования: Тараки Б.М., Адамова И.Г., Федоров И.Г. и др. ПРЕДИКТОРЫ 28-ДНЕВНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 130-136. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-130-136. EDN: RBRNVW

Abstract

Background: To identify independent clinical and laboratory predictors of 28-day mortality in patients with liver cirrhosis. **Materials and Methods:** A prospective cohort study included 137 patients with liver cirrhosis (decompensated cirrhosis without ACLF, n=72; with ACLF, n=65). Univariate and multivariate Cox regression analysis was used to identify independent predictors of 28-day mortality. Three models were built and compared: a comprehensive model (all significant variables), a basic clinical model (CLIF-C OFs, SpO₂/FiO₂, pneumonia, ACLF stages), and an extended laboratory model (basic model + lactate, ammonia, C-reactive protein). **Results:** In the univariate analysis, significant predictors of mortality were the severity according to the CLIF-C OFs score, ACLF grades 2 and 3, the presence of pneumonia and urinary tract infection (UTI), elevated levels of lactate, ammonia, C-reactive protein (CRP) and transaminases, as well as decreased SpO₂/FiO₂. In all multivariate models, the following remained independent predictors of an unfavorable outcome: CLIF-C OFs score, ACLF grades 2 and 3, presence of pneumonia, UTI, elevated levels of lactate, ammonia, CRP, and decreased SpO₂/FiO₂. **Conclusion:** The short-term prognosis in liver cirrhosis is determined by the severity of organ failure, infectious complications, and markers of metabolic stress and inflammation. A comprehensive approach using the CLIF-C OFs score and monitoring lactate, ammonia, and CRP is necessary for risk stratification, which will allow for optimized patient management.

Key words: liver cirrhosis, acute-on-chronic liver failure (ACLF), decompensation of 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. 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 28.01.2026

For citation: Taraki B.M., Adamova I.G., Fedorov I.G. et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 130-136. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-130-136. EDN: RBRNVW

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ДекЦП — декомпенсированный цирроз печени, ИМП — инфекция мочевыводящих путей, СРБ — С-реактивный белок, Ср. АД — среднее артериальное давление, ЦП — цирроз печени, ACLF — Acute-on-Chronic Liver Failure (острая печеночная недостаточность на фоне хронической), CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score (шкала CLIF-C OFs), HBV — Hepatitis B Virus (вирус гепатита В), PAMPs — Pathogen-Associated Molecular Patterns (патоген-ассоциированные молекулы)

Введение

Острая печеночная недостаточность на фоне хронической или Acute-on-chronic liver failure (ACLF) представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений цирроза печени (ЦП), характеризующееся полиорганной недостаточностью и высокой краткосрочной летальностью. Несмотря на применение прогностических моделей, структура и значимость клинических и лабораторных предикторов смертельного исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом без ACLF (декЦП) и ACLF остаются недостаточно определёнными.

Результаты первой части нашего исследования продемонстрировали выраженный вклад инфекционных и метаболических факторов в развитие летальности при декЦП и ACLF. В связи с этим остаётся актуальным вопрос комплексной стратификации риска и валидации мультифакторных моделей прогнозирования.

ЦП является одной из ведущих причин смертности во всем мире, а острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ACLF) определяет неблагоприятный прогноз у данной категории пациентов.

Согласно данным международного исследования «Глобальное, региональное и национальное бремя цирроза 2017», Россия занимает четвёртое место в мире по увеличению смертности от ЦП, где ключевую роль играет алкогольное повреждение печени [1].

Стратификация риска и прогнозирование исходов у таких пациентов являются важной, но сложной целью для клиницистов.

В условиях увеличения летальности от ЦП выявление факторов, ассоциированных с ней, является актуальной задачей.

Цель исследования: определение независимых клинико-лабораторных предикторов 28-дневной летальности у пациентов с ЦП.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» (кафедра госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова института клинической медицины). В анализ включены 137 пациентов с ЦП (76 мужчин и 61 женщина; средний возраст — 50 [42–58] лет), госпитализированных в период с октября 2023 по апрель 2025 г.

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.

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 или ACLF, и группа сравнения ($n=65$, средний возраст 49 ± 11 , 38 (58,5%) мужчин) — с декомпенсированным циррозом печени без ACLF (декЦП).

Для оценки независимого вклада клинических, лабораторных и инфекционных факторов в прогноз 28-дневной летальности использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Аналитический подход включал два этапа: сначала произведён однофакторный анализ для всех потенциально значимых переменных (демографические, клинические параметры, лабораторные маркеры, наличие инфекций); переменные с уровнем значимости $p < 0,1$ в однофакторном анализе, а также клинически значимые факторы, определённые экспертно, отбирались для многофакторного анализа.

Для многофакторного регрессионного анализа были построены три модели: комплексная модель (все переменные с $p < 0,1$); базовая клиническая модель (шкала CLIF-C OFs, SpO_2/FiO_2 , наличие пневмонии, стадии ACLF); расширенная лабораторная модель (маркёры воспаления и метаболических нарушений: лактат, аммиак, С-реактивный белок (СРБ), добавлены к клинической модели). Оптимизация модели проводилась пошагово методом Вальда назад. Критерии входа и исключения составляли $p < 0,1$ и $p > 0,15$ соответственно. Для всех моделей рассчитывались отношение рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами и p -значениями; статистическую значимость устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинико-лабораторные характеристики сравниваемых групп (декомпенсированный цирроз печени без ACLF и с ACLF различной степени) подробно представлены в первой части публикации.

В таблице 1 описаны результаты однофакторного и многофакторного регрессионных анализов Кокса, выполненных для выявления факторов, ассоциированных с риском неблагоприятного исхода у пациентов. В анализ были включены демографические, клинические и лабораторные параметры, а также наличие инфекционных осложнений и степень тяжести состояния по шкале CLIF-C OFs.

В однофакторном анализе Кокса статистически значимыми факторами, ассоциированными с повышением риска, оказались показатели CLIF-C OFs (ОР 1,582; 95% ДИ 1,291–1,938; $p < 0,001$), а также стадии ACLF, определяемые по шкале CLIF-C OFs: риск был значимо повышен у пациентов с ACLF 2 (ОР 4,567; 95% ДИ 1,546–13,493; $p=0,006$) и ACLF 3 (ОР 7,382; 95%

ДИ 2,325–23,439; $p=0,001$) по сравнению с пациентами с декомпенсацией без ACLF. Также увеличивали риски летального исхода: наличие пневмонии (ОР 5,049; 95% ДИ 1,103–23,098; $p=0,037$), инфекций мочевыводящих путей (ИМП) (ОР 3,004; 95% ДИ 1,230–7,339; $p=0,016$), повышение уровней лактата (ОР 1,209; 95% ДИ 1,031–1,418; $p=0,020$), аммиака (ОР 1,010; 95% ДИ 1,003–1,018; $p=0,006$), СРБ (ОР 1,012; 95% ДИ 1,003–1,020; $p=0,006$), а также трансаминаз (АЛТ и АСТ).

Обратную связь продемонстрировал SpO_2/FiO_2 (ОР 0,994; 95% ДИ 0,990–0,998; $p=0,009$): повышение индекса на 10 единиц снижало риск летального исхода на 6%. Наблюдалась тенденция к повышению риска летального исхода при повторных госпитализациях (ОР 1,482 [0,508–1,716]; $p=0,088$) и наличии асцита при поступлении (ОР 0,986 [0,327–2,972]; $p=0,091$)

В комплексную многофакторную модель были включены все переменные с $p < 0,1$ по результатам однофакторного анализа. В данной модели независимыми предикторами неблагоприятного исхода оставались CLIF-C OFs (ОР 1,545; 95% ДИ 1,260–1,895; $p < 0,001$), стадии ACLF 2 и 3, SpO_2/FiO_2 (ОР 0,995; 95% ДИ 0,991–0,999; $p=0,022$), лактат (ОР 1,185; 95% ДИ 1,015–1,384; $p=0,032$), аммиак (ОР 1,009; 95% ДИ 1,002–1,016; $p=0,015$), СРБ (ОР 1,010; 95% ДИ 1,001–1,019; $p=0,028$), а также наличие пневмонии (ОР 4,880; 95% ДИ 1,080–22,050; $p=0,040$), ИМП (ОР 2,950; 95% ДИ 1,210–7,190; $p=0,018$).

В базовой многофакторной модели все переменные показатели (CLIF-C OFs, SpO_2/FiO_2 , пневмония, стадии ACLF) сохраняли статистическую значимость ($p < 0,05$). При этом наиболее выраженное влияние на прогноз отмечено при ACLF 3 (ОР 7,600; 95% ДИ 2,450–23,580; $p < 0,001$) и у пациентов с наличием пневмонии (ОР 5,200; 95% ДИ 1,150–23,500; $p=0,032$), что указывает на более чем пятикратное увеличение риска летального исхода. Повышение баллов CLIF-C OFs и снижение SpO_2/FiO_2 также были ассоциированы с увеличением риска неблагоприятного исхода.

В расширенную модель были дополнительно введены лабораторные показатели (лактат, аммиак, СРБ). В этой модели все вышеперечисленные факторы сохраняли свою статистическую значимость. Включение дополнительных лабораторных маркеров позволило повысить прогностическую ценность определения лактата (ОР 1,172; 95% ДИ 1,005–1,367; $p=0,042$), аммиака (ОР 1,008; 95% ДИ 1,001–1,015; $p=0,022$) и СРБ (ОР 1,009; 95% ДИ 1,000–1,018; $p=0,050$).

Введение лабораторных маркеров (лактат, аммиак, СРБ) в расширенную (финальную) модель позволило повысить точность прогноза риска летального исхода по сравнению с одной лишь клинической оценкой. Это подтверждает необходимость комплексного подхода к стратификации пациентов с декомпенсированным циррозом с наличием и без ACLF.

Таким образом, по результатам многофакторного анализа основными независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пациентов являлись показатели тяжести состояния CLIF-C OFs, наличие пневмонии, а также лабораторные маркеры системного воспаления и метаболических нарушений.

Таблица 1. Ассоциация клинико-лабораторных факторов с выживаемостью пациентов: результаты однофакторного и многофакторных анализов Кокса
Table 1. Association of clinical and laboratory factors with patient survival: results of univariate and multivariate Cox analyses

Факторы/ Factors	ОР (95% ДИ) однофакторный анализ/ HR (95% CI) Univariate analysis	p value	ОР (95% ДИ) Комплексная модель/ HR (95% CI) Complex model	p value	ОР (95% ДИ) Базовая клиническая модель/ HR (95% CI) Basic clinical model	p value	ОР (95% ДИ) Расширенная лабораторная модель/ HR (95% CI) Extended laboratory model	p value
Возраст/Age	1,019 [0,984; 1,056]	0,285	Не применимо	NA	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Пол(мужской)/ Gender (male)	1,036 [0,469; 2,287]	0,930	Не применимо	NA	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Повторные госпитализации/ Readmissions	1,482 [0,508; 1,716]	0,088	1,415 [0,762; 1,762]	0,067	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Наличие асцита/ Ascites	0,986 [0,327; 2,972]	0,091	1,549 [0,277; 8,671]	0,062	Не применимо	NA	Не применимо	NA
SpO ₂ /FiO ₂	0,994 [0,990; 0,998]	0,009	0,995 [0,991; 0,999]	0,022	0,992 [0,988; 0,996]	<0,001	0,993 [0,989; 0,997]	0,003
Ср. АД/ MAP	0,977 [0,941; 1,016]	0,244	Не применимо	NA	Не применимо	NA	Не применимо	NA
CLIF-C OFs	1,582 [1,291; 1,938]	<0,001	1,545 [1,260; 1,895]	<0,001	1,612 [1,320; 1,970]	<0,001	1,580 [1,295; 1,928]	<0,001
Лактат/Lactate	1,209 [1,031; 1,418]	0,020	1,185 [1,015; 1,384]	0,032	Не применимо	NA	1,172 [1,005; 1,367]	0,042
АЛТ/ALT	1,007 [1,002; 1,011]	0,008	1,006 [1,001; 1,010]	0,018	Не применимо	NA	Не применимо	NA
АСТ/AST	1,003 [1,001; 1,004]	0,006	1,002 [1,000; 1,004]	0,045	Не применимо	NA	Не применимо	NA
СРБ/CRP	1,012 [1,003; 1,020]	0,006	1,010 [1,001; 1,019]	0,028	Не применимо	NA	1,009 [1,000; 1,018]	0,050
НЛИ/NLR	1,064 [0,996; 1,136]	0,064	1,055 [0,990; 1,125]	0,098	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Аммиак/ Ammonia	1,010 [1,003; 1,018]	0,006	1,009 [1,002; 1,016]	0,015	Не применимо	NA	1,008 [1,001; 1,015]	0,022
Билирубин общий/ Total Bilirubin	1,002 [1,000; 1,003]	0,067	1,001 [0,999; 1,003]	0,210	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Щелочная фосфатаза/ alkaline phosphatase	1,001 [1,000; 1,003]	0,052	Не применимо	NA	Не применимо	NA	Не применимо	NA
ИМП/UTI	3,004 [1,230; 7,339]	0,016	2,950 [1,210; 7,190]	0,018	Не применимо	NA	Не применимо	NA
Пневмония/ Pneumonia	5,049 [1,103; 23,098]	0,037	4,880 [1,080; 22,050]	0,040	5,200 [1,150; 23,500]	0,032	5,100 [1,130; 23,020]	0,035
ACLF 2	4,567 [1,546; 13,493]	0,006	4,320 [1,480; 12,610]	0,008	4,850 [1,680; 14,000]	0,004	4,700 [1,620; 13,650]	0,005
ACLF 3	7,382 [2,325; 23,439]	0,001	7,150 [2,290; 22,340]	0,001	7,600 [2,450; 23,580]	<0,001	7,420 [2,380; 23,150]	<0,001

Примечания: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал. Значения представлены как ОР (95% ДИ). NA указывает, что переменная не включалась в соответствующую модель. Переменные ACLF 2 и ACLF 3 были включены как фиктивные переменные относительно референсной категории «декомпенсированный цирроз без ACLF». Комплексная модель включала все переменные с $p < 0,1$ из однофакторного анализа. Базовая клиническая модель включала ключевые клинические показатели. Расширенная лабораторная модель включала переменные базовой клинической модели с добавлением лабораторных маркеров. SpO₂ — сатурация, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; ср. АД — среднее артериальное давление; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; СРБ — с-реактивный белок; НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ИМП — инфекция мочевыводящих путей

Note: HR — hazard ratio; CI — confidence interval. Data are presented as HR (95% CI). NA indicates that the variable was not included in the corresponding multivariate model. ACLF 2 and ACLF 3 variables were included as dummy variables using “decompensated cirrhosis without ACLF” as the reference category. The comprehensive model included all variables with $p < 0.1$ from the univariate analysis. The basic clinical model was based on key clinical indicators. The extended laboratory model included variables from the basic clinical model with the addition of laboratory markers. SpO₂ — pulse oximetric saturation, FiO₂ — fraction of inspired oxygen; MAP — mean arterial pressure; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; UTI — urinary tract infection

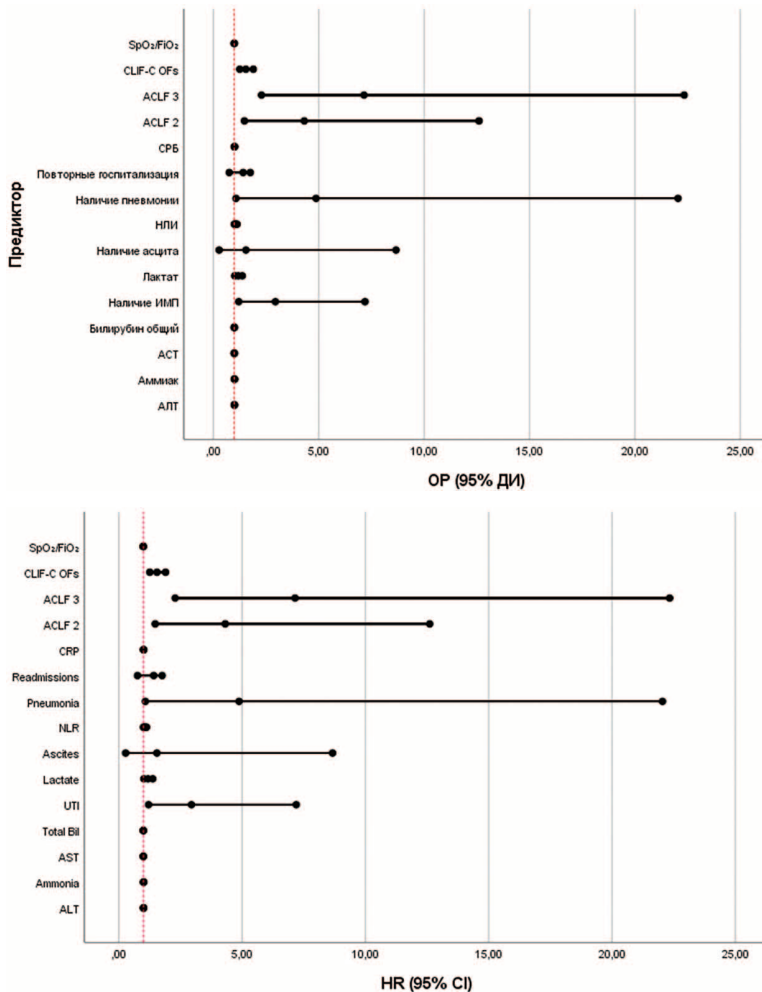


Рисунок 1. Форест-плот: независимые предикторы 28-дневной летальности у пациентов с декЦП и ACLF в комплексной Соx-регрессии. На графике отражены значения HR (отношения рисков) и 95 % доверительные интервалы; выделены факторы со значимой ассоциацией с летальностью ($p < 0,05$).

Figure 1. Forest plot: independent predictors of 28-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis and ACLF according to multivariate Cox regression analysis. Hazard ratios (HR) and 95 % confidence intervals (CI) are displayed; significant factors are highlighted

Примечания: SpO₂ — сатурация, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score; ACLF — Acute-on-Chronic Liver Failure; CRP — C-реактивный белок; NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ИМП — инфекция мочевыводящих путей; AST — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Note: SpO₂ — pulse oximetric saturation, FiO₂ — fraction of inspired oxygen; CLIF-C OFs — CLIF Consortium Organ Failure score; ACLF — Acute-on-Chronic Liver Failure; CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; UTI — urinary tract infection; Total Bil. — total bilirubin; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase.

Протективный эффект продемонстрировал показатель SpO₂/FiO₂. С увеличением значений дыхательного индекса, уровень летальности снижался, и наоборот. Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексной оценки состояния пациентов с учетом как клинических, так и лабораторных параметров для стратификации риска и оптимизации тактики ведения.

Визуализация вклада основных независимых факторов риска летального исхода представлена на графике (рисунок 1).

Обсуждение результатов

Проведенный нами анализ факторов, оказывающих влияние на 28-дневную летальность, показал, что наибольшее значение продемонстрировали уровень лактата, CRP, аммиака, шкала CLIF-C OFs, а также наличие пневмонии и ИМП.

Так, снижение индекса SpO₂/FiO₂ ($p=0,001$) и среднего артериального давления (ср. АД) ($p < 0,001$), а также повышение уровня лактата ($p=0,040$) у умерших отражают тяжесть циркуляторных и метаболических нарушений, характерных для терминальных стадий ACLF.

Лактат является продуктом анаэробного гликолиза и служит маркером тканевой гипоксии и метаболических изменений, возникающих в ответ на гормональные воздействия, такие как выброс адреналина. Экскреция лактата осуществляется преимущественно тремя путями:

глюконеогенез, цикл трикарбоновых кислот в печени и выведение почками. Печень обеспечивает до 70 % общего клиренса лактата в организме. При печёночной дисфункции наблюдается повышение концентрации лактата в плазме, что обусловлено нарушением митохондриального окисления и снижением способности гепатоцитов к утилизации лактата. Помимо этого, гиперлактатемия может возникать вследствие нарушения микроциркуляции и тканевой гипоксии, приводящих к увеличению анаэробного гликолиза. При ЦП наблюдается нарушение функций висцеральных микрососудов, что сопровождается снижением перфузии и, как следствие, гипоксия микроциркуляторного русла периферических тканей. Таким образом, повышение уровня лактата в крови служит биохимическим маркером тканевой гипоперфузии и метаболического стресса.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования на животных и людях подтвердили, что уровень лактата эффективно отражает тяжесть состояния пациентов и может использоваться для прогнозирования их исхода [2,3].

В проспективном китайском исследовании при обследовании пациентов с вирусом гепатита В (HBV) и ACLF выявлено, что повышенный уровень сывороточного лактата является независимым прогностическим маркером 28-дневной, 3-месячной, 6-месячной летальности. Исследователи предложили включать лактат в расчётные модели MELD и MELD-Na (прогно-

стические модели, применяемые для оценки тяжести цирроза печени и краткосрочной смертности), что позволило бы повысить их прогностическую значимость в оценке выживаемости [4].

Помимо своей роли в патогенезе печеночной энцефалопатии, гипераммониемия является потенциальным маркером в оценке тяжести течения и исходов хронических заболеваний печени.

В нашем исследовании уровень аммиака статистически значимо был выше в группе ACLF, полученные максимальные значения в группе ACLF 3 подтверждают необходимость дальнейшего изучения связи гипераммониемии и тяжести органной дисфункции.

Кроме того, аммиак в крови умерших был несколько выше, чем в группе выживших, однако различие не достигало статистической значимости (184 vs 142 мкмоль/л; $p=0,068$). При этом включение аммиака в прогностические модели продемонстрировало его связь с повышением риска развития летального исхода, что также было показано Wang X., et al. [5].

Экспертами российского общества по изучению печени гипераммониемия рассматривается одним из важных патогенетических механизмов ЦП, однако измерение концентрации аммиака рекомендовано лишь при дифференциальной диагностике энцефалопатии [6].

Увеличение содержания аммиака как одного из прогностических маркеров развития органной дисфункции при ACLF у пациентов с алкогольным гепатитом на фоне ЦП не вызывает сомнения. Исследования показывают, что уровни аммиака могут служить индикатором тяжести состояния и предсказывать клинические исходы. В исследовании Tranah T.H., et al. [7] аммиак предложен в качестве независимого прогностического критерия госпитализации вследствие развития печёночных осложнений и смертности у пациентов с ЦП, демонстрируя при этом более высокую прогностическую точность по сравнению с традиционными шкалами, анализирующими тяжесть печеночной дисфункции.

Так, в исследовании CANONIC независимыми факторами, ассоциированными с летальным исходом, были шкала органной дисфункции CLIF-SOFA, уровень лейкоцитов, наличие декомпенсации ЦП в анамнезе, асцит при поступлении.

В нашем исследовании повторные госпитализации пациентов предполагали увеличение риска летальности на 48 %, однако учитывая широкий ДИ [0,508–1,716] и $p=0,088$, эта ассоциация не может считаться статистически значимой. Также не обнаружено значимой связи наличия асцита при поступлении и летального исхода ($p > 0,05$), а широкие ДИ (особенно в многофакторной модели) указывают на неопределённость оценки. Данные тенденции заслуживают изучения в исследованиях с большей мощностью выборки.

Важную роль в патогенезе ACLF и формировании неблагоприятного прогноза играют инфекционные осложнения. В результате многофакторного анализа в нашей когорте независимыми предикторами 28-дневной летальности у пациентов с декЦП и ACLF оказались пневмония и ИМП. Наличие пневмонии повышало риск летального исхода более чем в 5 раз (ОР 5,049–5,200;

$p < 0,05$ во всех моделях), а ИМП — примерно в 3 раза (ОР 2,950–3,004; $p < 0,02$), что подтверждает их критическую роль в развитии органной недостаточности, сепсиса и полиорганной дисфункции у пациентов с ЦП.

Механизмы развития инфекционных осложнений при ЦП связаны с выраженным иммунным дисбалансом, обусловленным как самой печёночной недостаточностью, так и системными метаболическими нарушениями. Бактериальные инфекции служат триггером для системной воспалительной реакции, активируя PAMPs (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) и провоспалительные цитокины, что, в свою очередь, усугубляет органную дисфункцию и становится решающим звеном в патогенезе ACLF.

Полученные результаты указывают на необходимость активной профилактики и быстрой диагностики инфекций у пациентов группы высокого риска, особенно при ранних признаках ACLF. Критически важна и своевременная адекватная антибактериальная терапия для улучшения исходов в данной популяции. В совокупности наши данные подтверждают публикации последних лет, где инфекционные осложнения признаны одними из наиболее значимых факторов неблагоприятного прогноза у больных с декЦП и ACLF [8,9].

Заключение

Полученные нами данные подтверждают решающую роль системного воспаления, инфекционных осложнений и метаболических нарушений в формировании краткосрочного прогноза у пациентов с декЦП и ACLF. Ключевыми независимыми предикторами 28-дневной летальности являются стадии ACLF, степень тяжести по шкале CLIF-C OFs, повышение лактата, аммиака, СРБ, а также наличие пневмонии и инфекций мочевыводящих путей.

Внедрение шкалы CLIF-C OFs для рутинной стратификации риска летального исхода у пациентов с декЦП и ACLF позволит выявлять пациентов с наибольшей вероятностью неблагоприятного исхода и своевременно направлять их в специализированные отделения и 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.

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

Тотоян Г.Г.: оформление статьи и сопроводительных материалов

Петренко Н.В.: разработка 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

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. Odom S.R., Howell M.D., Silva G.S. et al. Lactate clearance as a predictor of mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(4):999–1004. doi: 10.1097/TA.0b013e3182858a3e;
3. Vanni S., Viviani G., Baioni M. et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thromboembolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med.* 2013;61(3):330–338. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.022
4. Kuo C.C., Huang C.H., Chang C. et al. Comparing CLIF-C ACLF, CLIF-C ACLFlactate, and CLIF-C ACLF-D Prognostic Scores in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients by a Single-Center ICU Experience. *J Pers Med.* 2021;11(2):79. doi: 10.3390/jpm11020079.
5. Wang X., Zhang M., Xiao J. et al. A modified Child-Turcotte-Pugh score based on plasma ammonia predicts survival for patients with decompensated cirrhosis. *QJM.* 2023;116(6):436–442. doi: 10.1093/qjmed/hcad076.
6. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):85–100. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100. Nadinskaya M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G. et al. Diagnostic and prognostic significance of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and sarcopenia (experts' agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(1):85–100. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100. [In Russian].
7. Tranah T.H., Ballester M.P., Carbonell-Asins J.A. et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;77(6):1554–1563. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.014.
8. Fernández J., Acevedo J., Wiest R. et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut.* 2017;67(10):1870–1880. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
9. Fernández J., Prado V., Trebicka J et al. Multidrug-resistant bacterial infections in patients with decompensated cirrhosis and with acute-on-chronic liver failure in Europe. *Journal of hepatology.* 2019;70(3):398–411. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.027.

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>

Федоров Илья Германович — 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), 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>

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: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-137-144

УДК 616.681-006.2-039.38:616.681-006.6

EDN: RXLWMO



Наджла Салех Бен Гашир^{1,2}, Бабита Алинггал Мохамед¹, Ареф Чехаль³, Ашраф Алаккад⁴

¹ — Отделение патологии и лабораторной медицины, Медицинский центр Шейха Шахбута, Абу-Даби, ОАЭ

² — Академическая корпорация здравоохранения Дубая, Дубай, ОАЭ

³ — Отделение онкологии и гематоонкологии, Медицинский центр Шейха Шахбута, Абу-Даби, ОАЭ

⁴ — Отделение внутренних болезней, Госпиталь Мадинат Заед, Регион Эд-Дафра, ОАЭ

ЧИСТАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА С КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ЯИЧКА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ

Najla Saleh Ben Ghashir^{1,2}, Babitha Alingal Mohamed¹, Aref Chehal³, Ashraf ALakkad⁴

¹ — Department of Pathology and Laboratory Medicine, Sheikh Shakhbout Medical City, Abu Dhabi, UAE

² — Dubai Academic Health Corporation, Dubai, UAE

³ — Department of Oncology and Hematooncology, Sheikh Shakhbout Medical City, Abu Dhabi, UAE

⁴ — Department of Internal Medicine, Madinat Zayed Hospital, AL Dhafra Region, UAE

Pure Adenocarcinoma with Intestinal Differentiation of The Testis as The First Presentation of a Testicular Teratoma: A Case Report with Literature Review of Management

Резюме

Чистая аденокарцинома — это соматический тип злокачественного новообразования, возникающего из герминогенной опухоли, встречается крайне редко, но такие случаи описаны. Обычно соматическая малигнизация проявляется как саркома, реже — как карцинома. Этот редкий феномен, как правило, объясняется развитием тератоматозного компонента. В большинстве случаев диагноз не вызывает затруднений благодаря смешению различных компонентов герминогенной опухоли и наличию герминогенной неоплазии in situ (GCNIS). Однако в некоторых редких случаях метастатическая карцинома в яичке может оказаться чем-то иным. В данном клиническом случае описывается 35-летний мужчина с опухолью яичка в виде аденокарциномы с кишечными чертами, напоминающей метастатическую колоректальную карциному. В окружающей ткани яичка была обнаружена GCNIS, а флуоресцентная гибридизация in situ на аномалии хромосомы 12p выявила наличие i(12p) в тестикулярной аденокарциноме, что подтверждает общее герминогенное происхождение. После забрюшинной лимфодиссекции были обнаружены метастатические отложения слизистой аденокарциномы. Обширное клиническое обследование помогло исключить метастазирование из другого первичного очага, в частности из желудочно-кишечного тракта. Наше наблюдение указывает на то, что аденокарцинома кишечного типа в препарате после орхиэктомии, хотя чаще и представляет собой метастаз из первичной опухоли желудочно-кишечного тракта, может быть первичной опухолью яичка герминогенного происхождения. Пациент был пролечен радикальной орхиэктомией с забрюшинной метастазэктомией с последующей химиотерапией, направленной на соматический тип злокачественной гистологии, по схеме для колоректальной аденокарциномы. В течение периода наблюдения 3,5 года у пациента сохранялась полная ремиссия.

Ключевые слова: Яичко, тератома, соматическая малигнизация, аденокарцинома, слизистая, кишечный фенотип

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 «ЧИСТАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА С КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ЯИЧКА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 08.06.2025 г.

Одобрена рецензентом 15.09.2025 г.

Принята к публикации 08.01.2026 г.

Для цитирования: Наджла Салех Бен Гашир, Бабита Алинггал Мохамед, Ареф Чехаль и др. ЧИСТАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА С КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ЯИЧКА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 137-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-137-144. EDN: RXLWMO

Abstract

Pure adenocarcinoma is a somatic-type malignancy that comes from a germ cell tumor and is extremely rare but has been reported. It is usually seen as sarcoma, and less often as carcinoma. This rare phenomenon is generally attributed to the development of a teratomatous component. In most cases, the diagnosis remains straightforward due to the mixing of different germ cell tumor parts and the existence of germ cell neoplasia in situ (GCNIS). But, there are some rare instances where metastatic carcinoma to the testis could be something more. This case presentation discusses a 35-year-old man who had a testicular tumor of adenocarcinoma with enteric features, which looked like metastatic colorectal carcinoma. GCNIS was found in the background testicular tissue, and fluorescence in situ hybridization for chromosome 12p abnormalities showed the presence of i(12p) in the testicular adenocarcinoma, which supports a shared germ cell origin. After the retroperitoneal lymph node dissection, it was found that there were metastatic deposits made up of mucinous adenocarcinoma. Extensive clinical workup helped exclude metastasis from another primary, particularly the GI tract. Our report indicates that adenocarcinoma of intestinal type in an orchiectomy specimen, although usually strongly suggestive of metastasis from a gastrointestinal tract primary, maybe a primary testicular neoplasm of germ cell tumor origin. The patient was treated with radical orchidectomy with retroperitoneal metastasectomy followed by somatic-type malignant histology-directed chemotherapy for colorectal adenocarcinoma. The patient remained in complete remission for a 3.5-years follow-up period.

Key words: *Testis, teratoma, somatic malignancy, adenocarcinoma, mucinous, intestinal phenotype*

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 «Pure Adenocarcinoma with Intestinal Differentiation of The Testis as The First Presentation of a Testicular Teratoma: A Case Report with Literature Review of Management» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 08.06.2025

Reviewer approved 15.09.2025

Accepted for publication on 08.01.2026

For citation: Najla Saleh Ben Ghashir, Babitha Alingal Mohamed, Aref Chehal et al. Pure Adenocarcinoma with Intestinal Differentiation of The Testis as The First Presentation of a Testicular Teratoma: A Case Report with Literature Review of Management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 137-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-137-144. EDN: RXLWMO

GCNIS — Герминогенная неоплазия in situ, TGCT — Герминогенная опухоль яичка, КТ — Компьютерная томография, SMT — Соматическая злокачественная трансформация, GCT — Герминогенная опухоль, ADC — Аденокарцинома, SCC — Плоскоклеточный рак, FOLFOX — Фолиновая кислота, Оксалиплатин, 5-фторурацил

Введение

Опухоли герминогенного ряда яичка составляют более 90 % случаев рака яичка у молодых мужчин [1]. Гистологически они делятся на 2 категории: несеминомы и семиномы [2]. К несеминомам относятся эмбриональный рак, хориокарцинома, тератомы и опухоли желточного мешка. Тестикулярные тератомы дополнительно подразделяются на препубертатный и постпубертатный типы. Тератомы препубертатного типа обычно неагрессивны и не связаны с герминогенной неоплазией in situ (GCNIS), в то время как тератомы постпубертатного типа могут быть злокачественными и связаны с GCNIS [3]. Кроме того, постпубертатные тератомы имеют склонность к распространению за пределы гонад, например, в забрюшинные лимфатические

узлы. Развитие соматического типа злокачественности в постпубертатных тератомах яичка встречается нечасто. Мы представляем случай чистой тестикулярной аденокарциномы на фоне GCNIS. Первичная опухоль демонстрировала кишечную дифференцировку, в то время как метастаз в забрюшинном лимфоузле имел гистоморфологию коллоидной слизистой цистаденокарциномы. Хотя других тератоматозных компонентов в опухоли выявлено не было, наличие GCNIS в прилежащих канальцах яичка подтверждало герминогенное происхождение. Было проведено молекулярное исследование первичной опухоли, подтвердившее герминогенный генез. Всестороннее клиническое и визуализационное обследование помогло исключить первичные опухоли желудочно-кишечного тракта или панкреато-билиарной системы.

Описание клинического случая

35-летний мужчина, женат, имеет двоих детей. В анамнезе — правосторонняя орхипексия по поводу случайно обнаруженного неопущения яичка в возрасте 7 лет. Семейный анамнез по раку яичка и другим злокачественным новообразованиям не отягощен. Отрицает курение, употребление алкоголя, недавнюю травму мошонки. В течение 5 лет отмечал периодические боли в животе и правой нижней части спины, сопровождающиеся припухлостью правого яичка, которые не купировались пероральными анальгетиками. Ультразвуковое исследование яичек выявило крупное солидное объемное образование правого яичка. Пациент был обследован в частной клинике, где в сентябре 2020 года была выполнена компьютерная томография (КТ), показавшая множественную массивную забрюшинную/парааортальную справа лимфаденопатию (рисунок 1) вместе с опухолью яичка с центральной кавитацией. Данные КТ указывали на лимфогенное метастазирование из клинически обнаруженного образования яичка. КТ органов грудной клетки и верхнего этажа брюшной полости (в венозную фазу) не выявила метастазов в легкие и печень. Анализ опухолевых маркеров



Figure 1. September 2020 (multiple right para-aortic lymph node mass with the largest lymph node measures 5×5,4 cm compressing the IVC)

Рисунок 1. Сентябрь 2020 г. Множественные объемные образования в правых парааортальных лимфоузлах; наибольший лимфоузел размером 5×5,4 см, компрессирующий нижнюю полую вену (НПВ)

показал отсутствие повышения уровня лактатдегидрогеназы, бета-хорионического гонадотропина человека и альфа-фетопротеина.

В сентябре 2020 года пациенту выполнена правосторонняя радикальная паховая орхиэктомия. В октябре 2020 года — забрюшинная лимфодиссекция. Семейный анамнез, указывающий на наследственные онкологические синдромы, такие как синдром Линча или BRCA-ассоциированные опухоли, отсутствует, хотя для уверенности было проведено генетическое консультирование. Отрицает гинекомастию, снижение либидо или другие признаки гормонального дисбаланса; при физикальном обследовании вторичные половые признаки развиты нормально, уровни тестостерона и гонадотропинов стабильны. При первичном осмотре не было зафиксировано симптомов, обычно указывающих на системную интоксикацию, таких как стойкая лихорадка, общая слабость или значительная потеря аппетита. Показатели артериального давления при последовательных визитах в клинику оставались в пределах нормы. Кроме того, его двое детей прошли клиническое обследование и были признаны здоровыми без выявляемых патологий.

Гистологическое исследование правого яичка выявило умеренно дифференцированную аденокарциному (с кишечной дифференцировкой) на фоне герминогенной неоплазии *in situ*, что указывает на тератому с соматической малигнизацией. Иммуногистохимическое окрашивание показало, что опухоль позитивна по эпителиальному гликопротеину BER-EP4, CK20, CDX-2 и негативна по маркерам герминогенных опухолей SALL-4, OCT4, AFP, CD30, PLAP. Семенные каналцы показали герминогенную неоплазию *in situ* (GCNIS), позитивную по PLAP и OCT4 (рис. 1, панель 1A-1H). Определялась лимфоваскулярная инвазия. Опухоль была удалена локально полностью. Однако при правосторонней парааортальной лимфодиссекции были обнаружены метастатические отложения аденокарциномы со слизистой дифференцировкой с вовлечением всех четырех удаленных лимфатических узлов (рис. 1, панель 2A-2D). Полное клиническое и визуализационное обследование, включая сканирование тела, не выявило признаков другого первичного очага в желудочно-кишечном и панкреатобилиарном трактах или где-либо еще в организме.

Ткань опухоли яичка была направлена на хромосомный микроматричный анализ. Наблюдаемые геномные изменения включают сложную картину прерывистых усилений (от 5 до 7 копий) и амплификаций, затрагивающих хромосому 12p (включая гены *CCND2* и *KRAS*), а также менее выраженное усиление хромосомы 12q (3 копии). Выявленные аномалии хромосомы 12p структурно сложны и не являются типичными для классической изохромосомы 12p; эти находки соответствуют относительному увеличению представленности большей части 12p по сравнению с 12q. Такое увеличение представленности хромосомы 12p описано в ассоциации с подгруппой герминогенных опухолей яичка, хотя эти находки и не являются диагностическими для GCT.

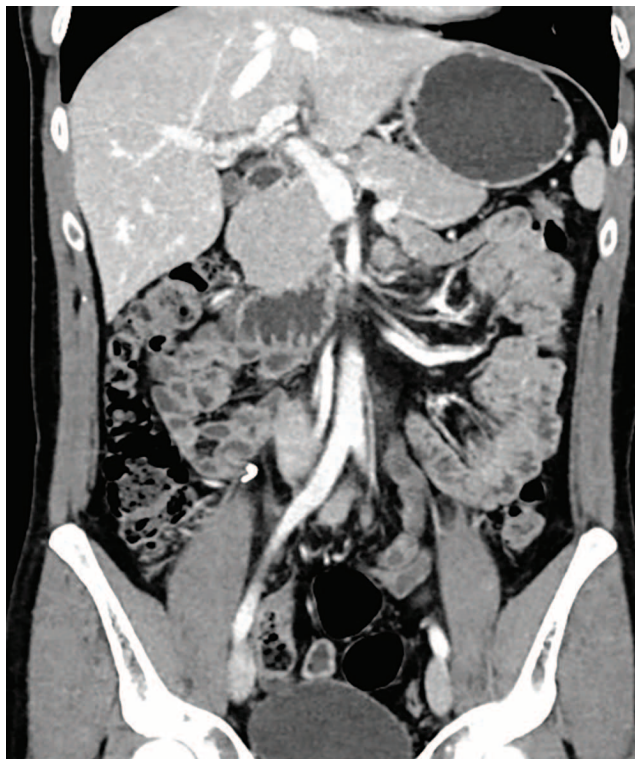


Figure 2. September 2021 (represent stable findings)
Рисунок 2. Сентябрь 2021 г. Стабильная рентгенологическая картина (отсутствие динамики)



Figure 3. April 2025 (No metastasis in chest, abdomen and pelvis)
Рисунок 3. Апрель 2025 г. Отсутствие метастатического поражения органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза

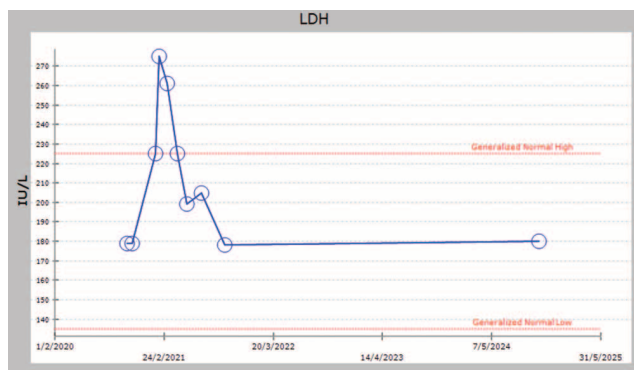
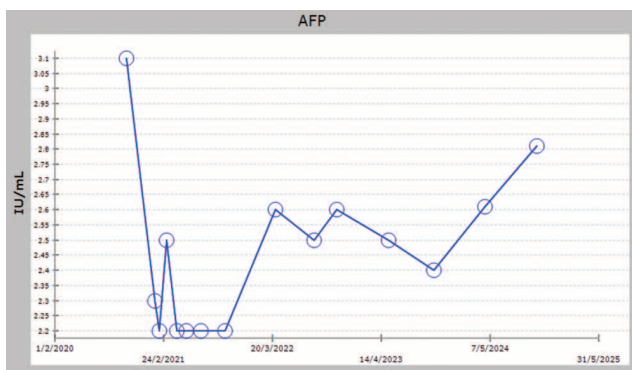


Figure 4. Tumor markers
Рисунок 4. Динамика уровней опухолевых маркеров



Ввиду метастатического заболевания, подвергнутого хирургической циторедукции, пациенту была назначена химиотерапия, направленная на соматический тип злокачественной гистологии; в данном случае была применена схема для колоректальной карциномы. Сразу после хирургического вмешательства с октября 2020 по март 2021 года проведено 12 циклов адъювантной химиотерапии (FOLFOX) в течение 6 месяцев. КТ в апреле 2021 года и лабораторные показатели были в норме. Последний визит в клинику состоялся в апреле 2025 года, когда у пациента не было клинических, рентгенологических (рис. 2, 3) или биохимических (рис. 4)

признаков рецидива или прогрессирования. Планируется продолжение наблюдения каждые 3 месяца и повторение КТ каждые 6 месяцев.

Обсуждение

Наш случай демонстрирует несколько уникальных и клинически значимых особенностей, отличающих его от типичных герминогенных опухолей яичка. У 35-летнего пациента была выявлена чистая аденокарцинома с кишечной дифференцировкой, возникшая из герминогенной опухоли, что подтверждено наличием GCNIS

в прилежащей тестикулярной ткани и характерными аномалиями хромосомы 12p. Отсутствие повышенных уровней опухолевых маркеров (ЛДГ, β -ХГЧ, АФП) при первичном обращении особенно примечательно, так как такая комбинация необычна для типичных герминогенных опухолей яичка, но может встречаться при соматических типах злокачественности.

Гистологически в нашем случае первичная опухоль представляла собой умеренно дифференцированную аденокарциному с кишечными чертами, в то время как метастатические отложения в забрюшинных лимфоузлах имели характеристики слизистой аденокарциномы. Молекулярный анализ выявил сложные усиления хромосомы 12p (5-7 копий), затрагивающие гены CCND2 и KRAS, а также менее выраженные усиления хромосомы 12q, что подтверждает герминогенное происхождение, несмотря на отсутствие типичной i(12p). Важно, что всестороннее клиническое обследование успешно исключило первичные очаги в желудочно-кишечном тракте или панкреатобилиарной системе, подтвердив тестикулярное происхождение.

Клиническая картина также была отличительной: 5-летний анамнез перемежающихся симптомов, отсутствие признаков системной интоксикации, нормальные гормональные параметры и, что особенно важно, указание на крипторхизм, потребовавший орхипексии в возрасте 7 лет. Отличный ответ пациента на гистологически направленную химиотерапию FOLFOX, приведший к 42 месяцам полной ремиссии, резко контрастирует с обычно неблагоприятным прогнозом, описанным в литературе для карциноматозных соматических типов малигнизации.

Тератома — это частый тип TGCT, включающий компоненты двух или более зародышевых листков: энтодермы, мезодермы и эктодермы [4]. Тератома со злокачественной трансформацией (SMT) — редкий тип тератомы, содержащий соматические типы злокачественных элементов, обнаруживаемых в различных органах и тканях [5]. Эта нозология включает ряд опухолей, таких как карциномы (плоскоклеточный рак, аденокарцинома), саркомы (рабдомиосаркома, злокачественная опухоль оболочек нерва), гематологические злокачественные новообразования (лейкемия), а также другие типы, такие как нефробластома, карциноид и примитивные нейроэктодермальные опухоли [6].

SMT может проявляться как первичная или метастатическая GCT, а также развиваться вне гонад, например, в интракраниальной полости, забрюшинном пространстве и средостении [4]. SMT составляет менее 5% метастатических опухолей яичка и обычно поражает молодых мужчин [7-9].

Hwang MJ и коллеги изучили кликопатологические характеристики 63 GCT, включая 22 в яичке и 41 с метастазами [10]. Медиана возраста пациентов с SMT в яичке составила 26 лет, что меньше, чем у пациентов с метастатической SMT (медиана 38,5 лет). Саркома была наиболее частым типом тестикулярных опухолей, в то время как карцинома преобладала среди метастазов, причем большинство карцином были аденокарциномами.

Обсуждаются несколько теорий возникновения злокачественной трансформации в GCT. Малигнизация может происходить либо за счет дифференцировки тотипотентных герминогенных элементов в соматические ткани с последующей их трансформацией в злокачественные, либо за счет малигнизации уже существующих тератоматозных компонентов [9]. Согласно Oosterhuis и соавт., зрелая тератома метастазов происходит из первичных опухолей со зрелыми компонентами. Эти авторы утверждают, что наблюдаемая дифференцировка в метастазах связана с селективным уничтожением нетератоматозных элементов химиотерапией, а не с дифференцировкой тотипотентных герминогенных клеток [11], что позволяет селективно расти химиорезистентным тератоматозным элементам. Кроме того, наличие аномалий хромосомы 12p в этих опухолях, в частности изохромосомы 12p, наблюдаемой в большинстве случаев, указывает на общую клональность в GCT [12, 13]. Как аденокарцинома с кишечной дифференцировкой, так и слизистые аденокарциномы встречались как варианты SMT. Однако в нашем случае слизистая дифференцировка проявлялась только в метастазе в забрюшинный лимфоузел, что может служить аргументом в пользу теории Грина [13].

Первый патогенетический этап GCT происходит во время эмбрионального развития, затрагивая гоногонию или примордиальную герминогенную клетку. Хотя это начинается внутриутробно, клинически опухоль не проявляется до полового созревания, а ее предшественником является карцинома *in situ* (CIS). Все инвазивные TGCT, включая несеминомы и семиномы, а также клетки CIS, являются анеуплоидными. Для инвазивных TGCT характерны в первую очередь структурные хромосомные аномалии, особенно усиления короткого плеча хромосомы 12, которые в основном вызваны образованием изохромосомы (i(12p)). Это указывает на то, что увеличение количества копий одного или нескольких генов на 12p связано с возникновением клинически явной TGCT [14, 15].

SMT гистологически идентифицируются по инвазии прилежащих герминогенных элементов высокоатипичными соматическими клетками [16]. По мнению авторов, ключевой характеристикой для диагностики SMT является разрастание соматических злокачественных элементов. Клинически значимая SMT диагностируется, когда соматический компонент занимает поле зрения при малом увеличении, а именно с линзой 4x. Карциномы, такие как плоскоклеточный рак, аденокарциномы, нейроэндокринные карциномы, представляют собой редкую группу среди пациентов с SMT [16]. Некоторые опухоли окрашиваются на карциноэмбриональный антиген и цитокератины, но дают негативную реакцию на маркеры GCT, такие как хорионический гонадотропин человека, альфа-фетопротеин и плацентарная щелочная фосфатаза [17].

Одним из наиболее сложных аспектов нашего случая было разграничение первичной тестикулярной аденокарциномы и метастатической колоректальной карциномы в яичко. Наш всесторонний подход, включая отрицательные результаты обследования желудочно-

кишечного тракта, наличие GCNIS и молекулярное подтверждение герминогенного происхождения, был решающим для точной диагностики.

Метастатическая карцинома в яички встречается редко и чаще всего обнаруживается случайно при аутопсии [18]. Наиболее частыми опухолями, метастазирующими в яички (исключая лейкомии и лимфомы), являются рак почки (9%), простаты (35%), меланома (18%), легкого (18%) и колоректальный рак (менее 8%) (19). С 1950 по 2017 год описано 75 случаев метастазирования колоректального рака в яичко [20]. Образование в яичке как первый признак первичной опухоли встречается еще реже [21]. Наш случай дополняет ограниченную литературу по первичным тестикулярным аденокарциномам, которые могут имитировать метастатический колоректальный рак, подчеркивая важность тщательной молекулярной и гистологической оценки. Ouellette сообщает, что существует менее 25 задокументированных случаев колоректального рака, метастазировавшего в яичко. Редкость тестикулярных метастазов может объясняться тем, что низкая температура мошонки ограничивает диссеминацию метастазов в яички гематогенным путем.

Лечение

Ввиду малого количества исследований не существует установленного стандарта лечения SMT. Вместо этого опираются на рекомендации по ведению из центров, имеющих большой опыт работы с такими случаями. При локализованном SMT стандартным лечением является радикальная орхихэктомия. Значение адъювантной химиотерапии остается предметом дискуссий. В прошлом TGCT со соматическим типом злокачественности плохо реагировали на лучевую терапию и стандартную платиносодержащую химиотерапию [22, 23].

Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу агрессивной резекции, поскольку достижение негативных краев отсечения необходимо для длительной ремиссии и лучших онкологических результатов [24]. Исследование 1998 года с участием 46 пациентов с SMT, перенесших полную резекцию, показало, что они имели лучшие онкологические исходы при последующем наблюдении по сравнению с теми, у кого были позитивные края и неполная резекция ($P=0,003$) [24]. Пациентам с клинической стадией I заболевания определено следует рассматривать возможность первичной забрюшинной лимфодиссекции (RPLND). Напротив, пациенты с распространенным, но резектабельным заболеванием обычно подвергаются RPLND после химиотерапии. Эта процедура требует совместных хирургических усилий и полного удаления любых пораженных сосудистых и висцеральных структур.

Некоторые авторы предполагают, что системные режимы химиотерапии, специфичные для гистологии, могут быть более эффективным способом лечения SMT. Попытки направленной химиотерапии на трансформированную гистологию при метастатических терминах дали неоднозначные результаты: в некоторых исследованиях сообщается о стойких положительных

ответах, в то время как другие не выявили ответа вообще [13, 25]. Atwi и коллеги продемонстрировали ответы у пациентов с определенным типом рака [25].

В одном исследовании семь из 10 пациентов с SMT, ответивших на режимы, адаптированные к гистологии соматической малигнизации, достигли частичного ответа, а трое имели длительный ответ [13, 26]. В аналогичном европейском исследовании 8 пациентов с SMT, получивших химиотерапию, направленную на не-GCT компонент при рецидиве, имели 50% частичных ответов [12].

Эффективность химиотерапии, направленной как на TGCT, так и на соматический тип злокачественной гистологии при метастатических случаях, особенно у пациентов с различными гистологическими подтипами, в значительной степени неизвестна. Пациенты с SMT могут демонстрировать системное прогрессирование заболевания и иметь нормальные сывороточные опухолевые маркеры даже при адекватном лечении цисплатинсодержащими режимами из-за своих химиорезистентных характеристик. Пациенты с SMT плохо реагируют на стандартное лечение GCT и склонны к позднему системному прогрессированию [27]. Следовательно, оптимальный подход к лечению SMT должен включать удаление всех пораженных областей наряду с системной терапией, направленной на злокачественную трансформацию. Тем не менее, лечение SMT по-прежнему сложно, и для распространенных случаев действительно хороших вариантов терапии не существует [28, 29]. Профилирование экспрессии генов — это новый способ получения информации о молекулярных механизмах и поиска возможных мишеней для воздействия в сложных случаях SMT. При первичной диагностике опухоли яичка у нашего пациента уже были метастазы в забрюшинные лимфоузлы. Поскольку в качестве адъювантной химиотерапии при колоректальном раке используется режим FOLFOX каждые 3 недели, мы выбрали FOLFOX каждые 3 недели в адъювантном режиме. После операции у пациента в течение 42 месяцев не было рецидивов или прогрессирования.

Прогноз

Исходы карциноматозного SMT зависят от стадии и возможности хирургического удаления заболевания [30]. При рассмотрении различных гистологий SMT карциномы имеют тенденцию к позднему рецидиву, часто через 5 лет и более после первоначального диагноза GCT. Они также редко отвечают на химиотерапию на основе фторурацила или лучевую терапию [24]. Существует не так много информации об исходах SMT, и то, что имеется, в основном получено из небольших серий случаев, в первую очередь из крупных онкологических центров [24, 30-32]. Пациенты с заболеванием I стадии обычно имеют благоприятный прогноз, в то время как пациенты с метастатическим заболеванием имеют худшие онкологические исходы, даже при агрессивной хирургии и стандартной системной терапии цисплатином для герминогенных опухолей, которая исторически давала показатели выживаемости, специфичной

для рака, около 50 % [33]. Крупнейшая одноцентровая серия случаев SMT включала пациентов с карциномой, нефробластомой, саркомой и саркоматоидной опухолью желточного мешка [10].

Примерно 75 % пациентов имели заболевание II–III стадии, а общая расчетная 5-летняя выживаемость, специфичная для рака, составила 64 % при медиане наблюдения 71 месяц. Не было обнаружено различий в исходах между пациентами с саркомой и пациентами с карциномой, хотя характер рецидивов различался. Пациенты с карциномами имели тенденцию к рецидиву на несколько лет позже, чем пациенты с саркомами после первоначального диагноза GCT. Исследование, проведенное Hwang MJ и коллегами с участием 63 пациентов, показало, что пациенты с метастатическими SMT имели предположительно более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентами с SMT в яичке, с пятилетней выживаемостью 35 % против 87 % ($P=0,011$) [10]. Кроме того, пациенты с карциноматозным SMT демонстрировали значительно худший прогноз по сравнению с пациентами с саркоматозным или PNET SMT: 5-летняя выживаемость составила 17 %, 77 % и 73 % соответственно ($P=0,002$) при анализе всей когорты, включающей тестикулярные и метастатические SMT. Гистологический подтип SMT действительно влияет на клинический исход, и оказывается, что карциноматозный SMT имеет повышенный риск смертности.

Заключение

Данный случай характеризует редкое возникновение чистой тестикулярной аденокарциномы с кишечной дифференцировкой как первичной герминогенной опухоли, акцентируя критическую роль гистопатологической и молекулярной характеристики в подтверждении ее происхождения. Подробный клинический анамнез пациента, визуализационное обследование и индивидуализированный подход к лечению, включающий радикальную орхиэктомию, забрюшинную метастазэктомию и гистологически специфичную химиотерапию, привели к стойкой ремиссии в течение периода наблюдения более 3,5 лет. Этот случай подчеркивает также необходимость индивидуализированных стратегий лечения и длительного наблюдения при ведении соматических типов злокачественности, возникающих из герминогенных опухолей.

SMT — редкий вид GCT. Эффективное ведение пациентов с SMT требует командного подхода, включающего активную хирургию и системную терапию, адаптированную к конкретной гистологии. Хирургия может реально помочь пациентам с ранней стадией злокачественной TSCST, но для пациентов с большим объемом метастатического заболевания результаты неудовлетворительны, поскольку эти опухоли плохо реагируют на химиолучевую терапию. Дальнейшие исследования крайне важны для уточнения патогенеза этих редких злокачественных опухолей. Это поможет найти действенные мишени, новые прогностические маркеры и новые методы лечения.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Ашраф Алаккад: клиническое ведение пациента, сбор данных, утверждение окончательного варианта рукописи
Наджла С. Бен Гашир: концепция и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, подготовка рукописи
Бабита А. Мохамед: гистопатологический анализ, интерпретация данных, редактирование рукописи
Ареф Чехаль: клиническое ведение пациента, интерпретация данных, критический пересмотр 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
Ashraf ALakkad: made a major contribution to the development of the concept of the article with writing and editing the case report
Najla Saleh Ben Ghashir: contributed to the development of concept and writing up of the manuscript, the collection and interpretation of the clinical data, and critically reviewed the final version of publication
Babitha Alingal Mohamed: contributed to the interpretation of clinical data and critically reviewed the manuscript
Aref Chehal: contributed to the interpretation of clinical data and critically reviewed the manuscript

Список литературы / References:

1. Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, Young RH, Montironi R, Egevad L, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: A review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. 2017;70(4):513-21.
2. Znaor A, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Kuliš T, Laversanne M, Gurney J, et al. Global patterns in testicular cancer incidence and mortality in 2020. 2022;151(5):692-8.
3. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. 2017;70(3):335-46.
4. Hernández-Reséndiz R, Villanueva-Castro E, Chávez-Macias L, Gómez-Apo E, Ortiz-Plata A, Salinas-Lara C, et al. Teratoma with Malignant ectomesenchymoma in the pineal region: A case report. 2022;14(8).
5. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot Y, Sweeney CJ, et al. Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an international collaboration. 2016;196(1):95-100.
6. Rathore R, Sharma S, Agarwal SJMRPM. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: a retrospective study of eight cases and review of literature. 2018;17(2):63-8.
7. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, et al. Rhabdomyosarcoma. 2019;5(1):1.
8. Cong L, Wang S, Yeung SY, Lee JHS, Chung JPW, Chan DYLJJoMS. Mature cystic teratoma: an integrated review. 2023;24(7):6141.
9. Green DB, La Rosa FG, Craig PG, Khani F, Lam ETJkfor. Metastatic mature teratoma and growing teratoma syndrome in patients with testicular non-seminomatous germ cell tumors. 2021;22(10):1650.

10. Hwang MJ, Hamza A, Zhang M, Tu S-M, Pisters LL, Czerniak B, et al. Somatic-type malignancies in testicular germ cell tumors: a clinicopathologic study of 63 cases. 2022;46(1):11-7.
11. Rosenfeld R, Riondino S, Parisi G, Iannantuono GM, Ajdthoni R, Torino F, et al. Case report: Metastatic melanoma derived from a somatic-type malignant transformation of a mediastinal teratoma treated with immune checkpoint inhibitors. 2024;14:1417776.
12. Li Y, Qin M, Shan Y, Wu H-w, Liu X-d, Yin J, et al. 30-Year experience with 22 cases of malignant transformation arising from ovarian mature cystic teratoma: a rare disease. 2022;12:842703.
13. Tehrani A, Ghahghaei-Nezamabadi A, Seifollahi A, Kasraei S, Dehghani-Nejad H, Maleki-Hajiagha AJJomcr. Ovarian mature cystic teratoma with malignant transformation: two case reports. 2021;15:1-6.
14. Gillissen S, Sauv e N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. 2021;39(14):1563-74.
15. Chen J, Li Y, Wu J, Liu Y, Kang SJBoR. Whole-exome sequencing reveals potential germline and somatic mutations in 60 malignant ovarian germ cell tumors. 2021;105(1):164-78.
16. Ayyanar P, Begum J, Rout S, Mishra PJJJoP, Microbiology. Synchronous colonic adenocarcinoma and well-differentiated neuroendocrine tumor arising in a mature cystic teratoma of ovary---Rare presentation in a postmenopausal woman with literature review. 2021;64(2):385-9.
17. Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LNJC. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. 2022;128(1):47-58.
18. Sakuma T, Aoki K, Ando M, Inaoka K, Ito T, Yamashita KUCR. Testicular metastasis of colon cancer masquerading a hydrocele of testis. 2021;39:101868.
19. Kasahara M, Shimizu T, Aoki H, Okawa M, Yamabe F, Kobayashi H, et al. Colon cancer metastasis to the right testis: case report and review of literature. 2022;2022(1):2649259.
20. Schroeder T, Plambeck B, Bowdino C, DiMaio D, Christiansen AJC. Metastasis of Rectal Adenocarcinoma to the Penis and Scrotum in an Adult. 2021;13(10).
21. Wu J-M, Zhang A, Dong Y, Lin S-H, Meng J-C, Fang C-TJM. Colorectal cancer with testicular metastasis: A case report and literature review. 2023;102(11):e33214.
22. Yuan Y, Li H, Yang HJJJoP, Microbiology. Clinicopathological observation of mature teratoma with malignant transformation, a single center retrospective study. 2022;65(2):369-73.
23. Elagi D, Young R, Dayili AJUA. Malignant transformation of testicular teratoma to primitive neuroectodermal tumor. 2022;14(4):403-6.
24. Pašalić IM, Sabol M, Prtenjača E, Solomun LP, Pavić MJEJoSO. Mature cystic teratoma and their malignant transformation. 2025:109641.
25. Atwi D, Kamal M, Quinton M, Hassell LAJJoO, Research G. Malignant transformation of mature cystic teratoma of the ovary. 2022;48(12):3068-76.
26. Li X, Tang X, Zhuo WJAoPM. Malignant transformation of ovarian teratoma responded well to immunotherapy after failed chemotherapy: a case report. 2021;10(7):8499505-8505.
27. Gogusev J, Lepelletier Y, Cohen H, Ami O, Validire PJJJoMS. Idiopathic Abdominal Wall Endometrioma: Case Report with Investigation of the Pathological, Molecular Cytogenetic and Cell Growth Features In Vitro. 2025;26(2):775.
28. Cheng Y, Bai Q, Wu B, Chang B, Bi R, Yang W, et al. Clinicopathologic and molecular cytogenetic analysis of 8 cases with uterine cervical Ewing sarcoma: case series with literature review. 2021;45(4):523-30.
29. Fan J, Guan Y, Guo CC, Wang GJJJoC, Pathology T. Testicular germ cell tumors with somatic-type malignancy. 2023;3(1):35-42.
30. Guo CC, Czerniak BJHP. Somatic-type malignancies in testicular germ cell tumors. 2022;127:123-35.
31. Acosta AM, Al-Obaidy KI, Sholl LM, Dickson BC, Lindeman NI, Hirsch MS, et al. Sarcomatoid yolk sac tumor harbors somatic mutations that are otherwise rare in testicular germ cell tumors. 2022;46(5):701-12.
32. Farag CM, Johnston EK, Antar RM, Issa SG, Gadiwalla Q, Tariq Z, et al. Unveiling the genomic landscape of possible metastatic malignant transformation of teratoma secondary to cisplatin-chemotherapy: a Tempus gene analysis-based case report literature review. 2023;13:1192843.
33. MacAskill FJCCIUS. 20 Metastatic post-chemotherapy testicular residual cancer: mass and cancer survivorship. 2022:199.

Информация об авторах

Наджла Салех Бен Гашир — FRCPath (Великобритания), MBCh. Врач-консультант, гистопатолог, отделение патологии / отделение патологии и генетики, Госпиталь Дубая, Дейра. ORCID ID: 0000-0001-9345-4148, E-mail: Najla_dr2005@yahoo.com

Ашраф АЛаккад — MD, врач-интернист, заведующий программой рационального использования противомикробных препаратов, отделение внутренних болезней, Госпиталь Мадинат Заед. ORCID ID: 0000-0002-4083-2800, E-mail: ashraf.alaqqad@gmail.com

Ареф Чехаль — MD, консультант, отделение онкологии и гематологии, Медицинский центр Шейха Шахбута; адъюнкт-профессор медицины и онкологии, Медицинский университет залива. ORCID ID: 0009-0000-3753-2076

Д-р Бабита Алинал Мохамед — M.D., D.N.B., M.N.A.M.S., F.R.C.Path. (Великобритания) — специалист в области патологической анатомии и клинической патологии в Медицинском центре Шейха Шахбута (SSMC) в Абу-Даби. ORCID ID: 0009-0003-3234-0384

About the authors

Najla Saleh Ben Ghashir — FRCPath(UK), MBCh, Consultant Histopathologist, Pathology Section or Pathology and Genetics Department, Dubai Hospital, Deira, ORCID ID 0000-0001-9345-4148, Najla_dr2005@yahoo.com

Ashraf ALakkad — MD, Internist, Department of Internal Medicine, Chair of Antimicrobial Stewardship Program Madinat Zayed Hospital. ORCID ID: 0000-0002-4083-2800, Scopus ID: 60052817400, Web Of Science Researcher ID: AEW-9201-2022, E-mail: ashraf.alaqqad@gmail.com

Aref Chehal — MD, Consultant, Oncology and Hematology Department, Sheikh Shakhbout Medical City; Adjunct Professor of Medicine and Oncology, Gulf Medical University, ORCID: 0009-0000-3753-2076

Dr. Babitha Alingal Mohammed — M.D., D.N.B., M.N.A.M.S., F.R.C.Path. (UK), is an anatomic and clinical pathology specialist at Sheikh Shakhbout Medical City (SSMC) in Abu Dhabi, ORCID: 0009-0003-3234-0384

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-145-153

УДК 616.248-06:616.329-002-07

EDN: STSBQU

**А.Б. Кацер^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, О.П. Ищенко^{1,2}**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

²— Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ПАЦИЕНТА, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ СТРАДАЮЩЕГО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ ГИБП (ДУПИЛУМАБ)

A. B. Katser^{1,2}, I. V. Demko^{1,2}, E. A. Sobko^{1,2}, O. P. Ishenko^{1,2}

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

²— Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Clinical Case of Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in A Patient Who Was Suffering for A Long Time with Severe Bronchial Asthma and Receiving Therapy with A Gerd (Dupilumab)

Резюме

Представлен клинический случай диагностики эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) у пациента, длительное время страдающего бронхиальной астмой (БА) тяжелого течения и получающего терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): Дупилумаб. Трудности диагностики связаны с одной стороны, с необходимостью гистологической верификации диагноза, с другой стороны, с гетерогенностью проявлений заболевания. Частое сосуществование ЭоЭ и других аллергических заболеваний подчеркивает единство патогенетических путей, объединенных реакциями мукозального иммунитета. Приведенный нами клинический случай демонстрирует возможность диагностики ЭоЭ в отсутствии характерных жалоб и эндоскопической картины у пациента, имеющего поливалентную аллергию и длительный анамнез тяжелой БА. Своевременное применение эффективной терапии способствует предотвращению ремоделирования стенки пищевода с развитием стриктур, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациента.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мукозальный иммунитет, T2-воспаление; эозинофильный эзофагит

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Исследование получило поддержку РНФ и ККФН, регистрационный No 25-25-20142

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ПАЦИЕНТА, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ СТРАДАЮЩЕГО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ ГИБП (ДУПИЛУМАБ)» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 25.06.2025 г.

Одобрена рецензентом 26.09.2025 г.

Принята к публикации 01.12.2025 г.

Для цитирования: Кацер А.Б., Демко И.В., Собко Е.А. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ПАЦИЕНТА, ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ СТРАДАЮЩЕГО БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ПОЛУЧАЮЩЕГО ТЕРАПИЮ ГИБП (ДУПИЛУМАБ). Архив внутренней медицины. 2026; 16(2): 145-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-145-153. EDN: STSBQU

Abstract

We presented a clinical case of diagnosing eosinophilic esophagitis in a patient suffering from severe asthma for a long time and receiving therapy with genetically engineered biological drugs: Dupilumab. Difficulties in diagnosis are associated, on the one hand, with the need for histological verification of the diagnosis, and on the other hand, with the heterogeneity of the manifestations of the disease. The frequent coexistence of EoE and other allergic diseases emphasizes the unity of pathogenetic pathways united by mucosal immune reactions. Our clinical case demonstrates the possibility of diagnosing EoE in the absence of characteristic complaints and endoscopic picture in a patient with polyvalent allergies and a long history of severe asthma. Timely use of effective therapy helps prevent remodeling of the esophageal wall with the development of strictures, which can significantly worsen the patient's quality of life.

Key words: *Bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, mucosal immunity, T2 inflammation, eosinophilic*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The study was supported by the Russian Science Foundation and the Committee for Financial Supervision, registration No. 25-25-20142

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article « Clinical Case of Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in A Patient Who Was Suffering for A Long Time with Severe Bronchial Asthma and Receiving Therapy with A Gerd (Dupilumab)» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 25.06.2025

Reviewer approved 26.09.2025

Accepted for publication on 01.12.2025

For citation: Katser A.B., Demko I.V., Sobko E.A. et al. Clinical Case of Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis in A Patient Who Was Suffering for A Long Time with Severe Bronchial Asthma and Receiving Therapy with A Gerd (Dupilumab). The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 145-153. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-145-153. EDN: STSBQU

БА — бронхиальная астма, ЭоЭ — эозинофильный эзофагит, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИПП — ингибиторы протонной помпы, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ИГКС/ДДБА — ингаляционные глюкокортикостероиды/ длительно действующие бета2-агонисты, ДДАХ — длительно действующие антихолинергики, ФГС — фиброэзофагогастроскопия, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, СПГ — спирограмма, БАД — биологически активная добавка

Введение

Данные о распространенности эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) среди пациентов с бронхиальной астмой (БА) широко варьируют от 12 до 68% [1], однако в последнее время становится очевидной патогенетическая взаимосвязь между двумя указанными заболеваниями. В качестве объединяющих звеньев патогенеза принято выделять предрасположенность к атопии, формирование Th2-иммунного ответа, воздействие пищевых и аэроаллергенов [2]. ЭоЭ в ряду Th2-ассоциированных заболеваний может также рассматриваться в рамках атопического марша [3]. Выделение ЭоЭ в отдельную нозологическую единицу произошло относительно недавно и, несмотря на появление ряда нормативных документов, принципы диагностики и лечения ЭоЭ все еще находятся в стадии активной разработки и совершенствования [2].

ЭоЭ встречается в любом возрасте, чаще у мужчин. Распространенность ЭоЭ увеличивается с каждым годом, что, с одной стороны, отвечает тенденции к увеличению распространенности аллергических заболеваний в целом, а, с другой стороны, может быть связано

с повышением осведомленности клиницистов относительно данной патологии. В недавнем систематическом обзоре продемонстрировано, что астма значительно чаще встречается среди пациентов с ЭоЭ относительно группы контроля. Среди таких пациентов регистрируется поливалентная сенсibilизация и характерны более высокие значения IgE [1]. Распространенность ЭоЭ достигает 81,7—118,4 случая на 100 тыс. населения [2,4]. Примечательно, что среди воспалительных заболеваний пищевода, ЭоЭ по распространенности вышел на 2-е место после рефлюкс-эзофагита [4]. Эпидемиологические данные, отражающие распространенность ЭоЭ в России, в настоящее время отсутствуют.

ЭоЭ является иммунопосредованным заболеванием пищевода, для которого характерна выраженная инфильтрация слизистой оболочки пищевода эозинофилами. Контакт антигена с иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки становится возможным у генетически предрасположенных лиц, имеющих мутации в генах белков плотных контактов, обеспечивающих целостность эпителиальной оболочки. Также генетические нарушения затрагивают факторы

иммунной системы, повышение активности которых приводит к поляризации иммунного ответа в сторону T2-воспаления: в частности, наибольшее значение имеет гиперэкспрессия гена, отвечающего за синтез тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) [2]. Таким образом, в ответ на воздействие пищевых либо аэроаллергенов происходит активация дендритных клеток и мастоцитов, запускающих формирование T2-воспаления [5-6]. Цитокины IL-4, IL-5 и IL-13, синтезированные активированными Th2-лимфоцитами, способствуют привлечению эозинофилов в очаг воспаления и их активации. Эозинофилы высвобождают цитотоксические белки и другие медиаторы воспаления, которые вызывают повреждение тканей и, в конечном итоге, приводят к ремоделированию стенки пищевода. Следствием вовлечения в процесс фибробластов и гладкомышечных клеток являются процессы фиброгенеза и гиперплазии, что также опосредуется IL-4, IL-5 и IL-13 и нарушает архитектуру стенки пищевода. В конечном итоге, в условиях персистирующего воспаления могут формироваться стриктуры пищевода, которые значительно снижают качество жизни пациентов, и, в ряде случаев, требуют оперативного вмешательства [2].

Трудности диагностики ЭоЭ связаны с тем, что сама по себе инфильтрация слизистой оболочки эозинофилами не является патогномичным признаком заболевания. Эозинофилия также может встречаться и при рефлюкс-эзофагите, ряде аутоиммунных заболеваний и целиакии. Решающее значение в диагностике отводится гистологическому исследованию, в связи с чем были разработаны критерии диагностики EoE-specific histologic scoring system — EoEHSS [7].

Также известно, что ЭоЭ является гетерогенным заболеванием как по спектру клинических проявлений (от бессимптомного до дисфагии, значимо снижающей качество жизни пациента), так и по ответу на терапию. Обращает внимание, что у части пациентов клиническое улучшение возможно благодаря соблюдению элиминационной диеты, у других пациентов ремиссия достигается на фоне терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), а в некоторых случаях необходимо подключение препаратов, обладающих таргетным механизмом действия, а именно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [2].

Представляем **клинический случай** диагностики эозинофильного эзофагита у пациента, длительное время страдающего бронхиальной астмой (БА) тяжелого течения и получающего терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): Дупилумаб.

Пациент Г., 1952г.р., поступил в отделение аллергологии 19.01.2024г. с жалобами на приступы удушья (ночью около 2 раз; днем 5-6 раз), которые провоцируются физической нагрузкой, резкими запахами, сигаретным дымом, аллергенами; одышку при небольшой нагрузке (подъеме на 2-й этаж), кашель приступообразный с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, изжогу, тянущие боли в поясничной области слева,

усиливающиеся в ночное время, периодически заложенность носа, особенно по утрам и в ночное время, снижение обоняния.

В детстве проявлений атопии не было. Пациент не курит и никогда не курил. Имеется лекарственная гиперчувствительность на каптоприл, проявляющаяся ангионевротическим отеком. С 1996 года появились проявления ринита, особенно в весенне-летнее время, эпизодически принимал антигистаминные препараты. БА диагностирована в 2001г. Течение БА тяжелое, с частыми госпитализациями и необходимостью проведения курсов системных глюкокортикостероидов (СГКС) до 3-4 раз в год. В дебюте заболевания назначена терапия высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующих бета2-агонистов (ИГКС+ДДБА), с 2009г. подключен третий контролируемый препарат из группы длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ), а также в связи с отсутствием контроля над симптомами астмы и с учётом формирования стероидозависимости, в качестве базисной терапии добавлен преднизолон в дозе 5мг/сутки. Пациент принимал терапию регулярно, демонстрировал правильную технику ингаляции и высокую приверженность к назначенному лечению. В связи с жалобами на изжогу ежегодно проводилась фиброгастроуденоскопия (ФГС), признаков рефлюкс-эзофагита не обнаруживалось, однократно в 2016г. выявлены множественные эрозии с локализацией в антральном отделе желудка. В связи с необходимостью применения СГКС, пациент использовал ИПП на постоянной основе.

В октябре 2020г., с учетом тяжелого течения БА, формирования стероидозависимости, сопутствующей назальной обструкции, полисенсibilизации к бытовым, эпидермальным и растительным аллергенам, отсутствия контроля на фоне проводимой терапии, соответствующей 5-й ступени по Global Initiative for Asthma (GINA 2020г), а также с учетом приверженности пациента к лечению и отсутствия высокой эозинофилии была подключена терапия ГИБП: Дупилумаб в иницированной дозе 600мг п/к в плечо с дальнейшим переводом на 300мг п/к 1 раз в 2 недели. За два года проводимой терапии достигнута положительная динамика в виде уменьшения количества дневных и ночных приступов удушья, количества госпитализаций, улучшение носового дыхания, обоняния, также отмечено улучшение показателей функции внешнего дыхания (табл. 1). СГКС были отменены в течение первого года лечения ГИБП.

В декабре 2023г. перенес внебольничную пневмонию, после чего впервые с начала терапии ГИБП, было зарегистрировано обострение БА, потребовавшее стационарного лечения. Госпитализирован в отделение аллергологии для коррекции базисной терапии и определения дальнейшей тактики по продолжению терапии генно-инженерным препаратом.

При осмотре состояние средней тяжести; Пациент нормостеник: Вес 75.0 кг; Рост 172 см; Индекс массы тела 25.4 кг/м²; Кожные покровы чистые, умеренной влажности, обычной окраски.

Таблица 1. Показатели спирограммы (СПГ) в динамике 2020-2021г

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД)	На момент начала терапии		Через 12 месяцев терапии	
	До пробы	После пробы	До пробы	После пробы
ОФВ ₁ , %	73,7	110,5	119,4	122,8
ФЖЕЛ, %	88,7	110,5	114,6	118,3
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,75	77,88	80,07	79,43

Примечания: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

Table 1. Spirogram indicators in dynamics in 2020-2021

Indicators of respiratory function	At the time of initiation of therapy		After 12 months of therapy	
	before the salbutamol test	after the salbutamol test	before the salbutamol test	after the salbutamol test
FEV ₁ , %	73,7	110,5	119,4	122,8
FVC, %	88,7	110,5	114,6	118,3
FEV ₁ /FVC	64,75	77,88	80,07	79,43

Notes: FEV₁ — forced expiratory volume in 1 second, FVC — forced vital capacity

Таблица 2. Иммунограмма

Показатели иммунограммы	Фактические значения	Единицы измерения	Референсные значения
Определение общего IgA	2.9	мг/мл	(0.8 — 4.0)
Определение общего IgM	0.6	мг/мл	(0.4 — 2.0)
Определение общего IgG	5.2 <	мг/мл	(5.3 — 16.5)
Циркулирующие иммунные комплексы	14		(0 — 100)
Т-лимфоциты (CD3+CD19-)	56.00 <		(61.00 — 85.00)
В-лимфоциты (CD3-CD19+)	33.20 >		(7.00 — 17.00)
Т-хелперы (CD3+CD4+)	48.20		(35.00 — 55.00)
Т-цитотоксические (CD3+CD8+)	7.90 <		(19.00 — 35.00)
NK-клетки	8.70		(8.00 — 17.00)
Т-NK клетки (CD3+CD16+56+)	1.40		(0.50 — 6.00)
Т-активированные (CD3+HLADR+)	2.50		(0.50 — 6.00)
ИРИ (иммунорегуляторный индекс)	6.10 >		(1.50 — 2.60)

Table 2. Immunogram

Immunogram indicators	Actual values	Units of measurement	Reference values
Determination of total IgA	2.9	мг/мл	(0.8 — 4.0)
Determination of total IgM	0.6	мг/мл	(0.4 — 2.0)
Determination of total IgG	5.2 <	мг/мл	(5.3 — 16.5)
Circulating immune complexes	14		(0 — 100)
T-lymphocytes (CD3+CD19-)	56.00 <		(61.00 — 85.00)
B-lymphocytes (CD3-CD19+)	33.20 >		(7.00 — 17.00)
T- helpers (CD3+CD4+)	48.20		(35.00 — 55.00)
T- cytotoxic (CD3+CD8+)	7.90 <		(19.00 — 35.00)
NK-cells	8.70		(8.00 — 17.00)
T-NK cells (CD3+CD16+56+)	1.40		(0.50 — 6.00)
T- activated (CD3+HLADR+)	2.50		(0.50 — 6.00)
IRI (immunoregulatory index)	6.10 >		(1.50 — 2.60)

Носовое дыхание незначительно затруднено, с двух сторон; Грудная клетка правильной формы; Перкуторный звук ясный легочный, над всеми легочными полями; Дыхание жесткое; Хрипы сухие, в умеренном количестве, по всем полям, увеличиваются при форсированном дыхании; Частота дыхания 19 /мин; Сатурация на воздухе 95 %. Ритм сердца правильный, тоны сердца приглушены; Шум: отсутствует; частота сердечных сокращений: 81 уд. в мин.; Пульс: 81 уд. в мин.; Артериальное давление: 120\80 мм рт. ст. на обеих руках; Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах; Печень безболезненная по реберному краю; Стул не нарушен. Мочеиспускание не нарушено; Симптом XII ребра: отрицательный с обеих сторон; Отеков нет.

Результаты лабораторных исследований: лейкоцитоз $13,96 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофильным сдвигом (72,1 %, $10,07 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин Нв $136 \text{ г}/\text{л}$, тромбоциты $211 \times 10^9/\text{л}$. Признаков лабораторной активности нет: СОЭ $4 \text{ мм}/\text{ч}$, СРБ $2,4 \text{ мг}/\text{л}$. Общий IgE $31 \text{ МЕ}/\text{мл}$ (0-150). За весь период наблюдения высоких значений эозинофилии не регистрировалось.

В иммунограмме (табл. 2) признаки активации В-клеточного звена: снижение общего количества Т лимфоцитов 56 % (61-85 %), повышение В лимфоцитов 33,2 % (7-17 %), Т цитотоксические 7,9 % (19-35 %), иммунорегуляторный индекс (ИРИ) 6,1 (1,5-2,6), общий IgG $5,2 \text{ г}/\text{л}$ (5,3-16,5 г/л).

При инструментальном обследовании:

Сравнительная спирометрия с сальбутамолом: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ_1) 105,9-111,1 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 113,7-114,3 %, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ 71,22-74,37. Нарушений вентиляционной функции легких не выявлено. ФЖЕЛ в норме. После ингалирования сальбутамолом в дозе 400 мкг, тест на бронходилатацию отрицательный, прирост ОФВ_1 на 5 %-150 мл.

С целью исключения эозинофильного эзофагита была взята биопсия из 5 участков (верхняя, средняя и нижняя треть пищевода, желудок и двенадцатиперстная кишка):

№ 1. В препарате мелкие фрагменты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с умеренно выраженной диффузной инфильтрацией клетками лимфогистиоцитарного ряда с умеренным количеством нейтрофилов. Слизь окрашивается альциановым синим в бокаловидных клетках.

№ 2. В препаратах фрагменты слизистой оболочки желудка (метаплазия?). В собственной пластинке наблюдается слабо выраженная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами. Слизь альциановым синим не окрашивается. Обсемененность *H. pylori* не определяется.

№ 3, № 4. В препаратах пласты многослойного плоского неороговевающего эпителия без атипии и подлежащих тканей. В базальных отделах эпителиальных пластов наблюдаются очаги инфильтрации нейтрофилами. Эозинофилов 0-5 в поле зрения при увеличении $\times 400$. Слизь альциановым синим не окрашивается.

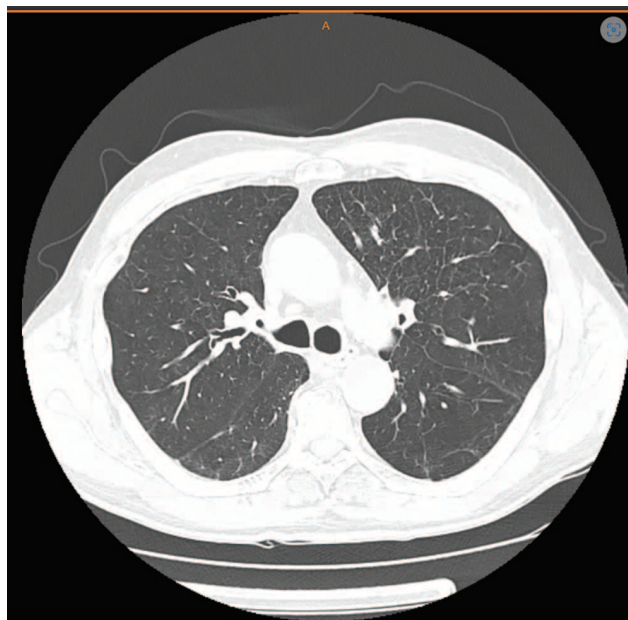


Рисунок 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК)

Примечание. На МСКТ ОГК: Легкие расправлены. Без инфильтративных теней. С обеих сторон неравномерно выраженные интерстициальные изменения, эмфизема легких, преимущественно панлобулярного характера. Справа в средней доле единичный дисковидный ателектаз. Крупные бронхи проходимы. Единичные мелкие лимфоузлы средостения. Жидкости в плевральных полостях нет.

Figure 1. Multislice computed tomography of the chest organs (MSCT OC)

Note. CT scan of the chest: The lungs are straightened. No infiltrative shadows. Unevenly distributed interstitial changes are present on both sides, with pulmonary emphysema, predominantly panlobular. A single discoid atelectasis is present in the right middle lobe. Large bronchi are patent. Single small mediastinal lymph nodes are present. There is no fluid in the pleural cavities.

№ 5. В препаратах пласты многослойного плоского неороговевающего эпителия без атипии и подлежащих тканей. В базальных отделах эпителиальных пластов наблюдаются очаги инфильтрации нейтрофилами. В двух полях зрения в базальных отделах наблюдается скопление эозинофилов более 15 в поле зрения при увеличении $\times 400$. Слизь альциановым синим не окрашивается.

Заключение гистологического исследования: Морфологическая картина возможна при эозинофильном эзофагите, окончательный диагноз с учетом клинических данных при исключении другой патологии, сопровождающей эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки пищевода.

В соответствии с рекомендациями Российской Гастроэнтерологической ассоциации [2] обнаружение эозинофильной инфильтрации и плотности эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$), по крайней мере, в одном из биоптатов является критерием для постановки диагноза ЭоЭ. В приведенном нами клиническом случае характерная гистологическая картина была обнаружена только в одном биоптате из верхней трети пищевода, что подчеркивает важность соблюдения методики биопсии (не менее 6 различных участков слизистой).



Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография придаточных пазух носа (МСКТ ППН)

Примечание. МСКТ ППН: В правой верхнечелюстной пазухе полиповидные пристеночные наложения, в ячейках решетчатого лабиринта пристеночные наложения за счет утолщения слизистой. Лобные, левая верхнечелюстная и основные пазухи без особенностей. Носовая перегородка умеренно S-образно искривлена.

Figure 2. Multislice computed tomography of the paranasal sinuses

Note: The right maxillary sinus shows polypoid parietal lesions, and the ethmoidal labyrinth cells also show parietal lesions due to mucosal thickening. The frontal, left maxillary, and main sinuses are unremarkable. The nasal septum is moderately deviated in an S-shape.

В результате проведенного обследования в отделении установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Бронхиальная астма, неаллергическая, тяжелое течение, обострение средней степени тяжести, частично контролируемая. ВН 0. ДН 0. Терапия 5-й ступени: Сальметерол/флутиказон 50/500мкг 2 вдоха 2 раза в день + тиотропия бромид

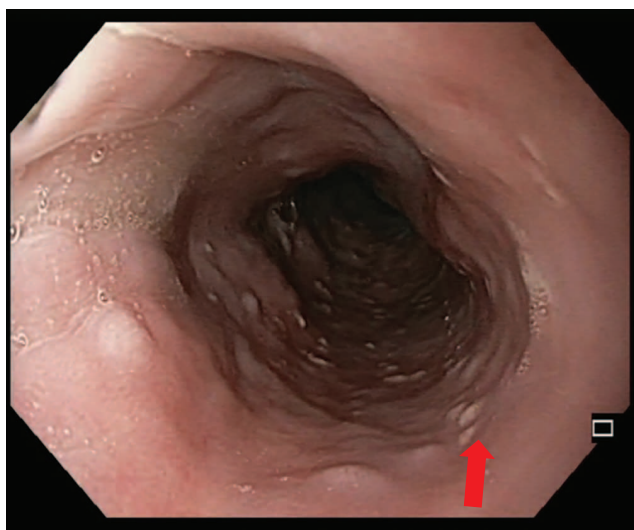
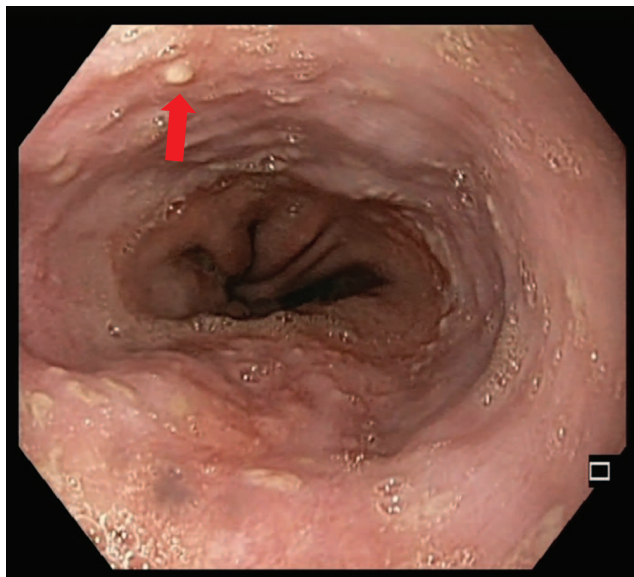


Рисунок 3. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС).
Figure 3. Esophagogastroduodenoscopy (EGD)

респимат 2,5 мкг по 2 вд утром + Дупилумаб 300мг подкожно 1 раз в 2 недели.

Аллергический персистирующий ринит, тяжелое течение. Аллергический интермиттирующий конъюнктивит. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, растительным аллергенам.

Сопутствующая патология: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (2012г). Стенокардия напряжения ФК II. Гипертоническая болезнь III стадии, целевое АД достигнуто, риск IV. Состояние после ОНМК от 2012 и 2015 года. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. смешанного (гипертензионного, атеросклеротического) генеза с легкими вестибуло-атактическими, когнитивными нарушениями Симптоматическая полинейропатия конечностей по сенсомоторному типу.

Хронический панкреатит, вне обострения. ДГПЖ I. Хронический простатит.

Эозинофильный эзофагит.

С учетом диагностированного ЭоЭ проведена врачебная комиссия, по результатам которой проведена

коррекция дозирования препарата. С 2020г пациент находился на терапии ГИБП в связи с тяжелым течением БА в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом, доза препарата составляла 300мг каждые 2 недели. В соответствии с инструкцией к лекарственному препарату и с учетом веса пациента кратность введения препарата увеличена до 1 раза в неделю в феврале 2024г. На фоне терапии отмечается уменьшение выраженности пищеводных симптомов, но на повторную госпитализацию пациент не приезжал, биопсия в динамике не проводилась.

Обсуждение

Большая часть клинических случаев ЭоЭ, описанных в отечественной литературе, связаны с педиатрической практикой. Вероятно, это объясняется тем, что в детском возрасте чаще имеет место симптомное течение заболевания. В статье Бакулиной Н.В. и соавт. [8], приведен случай диагностики IgG4-связанного эзофагита и ЭоЭ у пациента 17 лет. Время от дебюта симптомов до постановки диагноза составило 14 лет; потребовался пересмотр гистологического материала в центре экспертного уровня с привлечением нескольких морфологов. В клинической картине преобладали синдромы дисфагии и одиофагии, прогрессирующие со временем; наследственный анамнез отягощен по атопии, в детстве был диагностирован атопический дерматит. Особенностью данного случая являлись трудности интерпретации гистологического материала: так, изначально, морфологическая картина была расценена как интраэпителиальная неоплазия низкой степени на фоне выраженной эозинофильной инфильтрации. При пересмотре материала выявлены характерные признаки ЭоЭ: более 50 эозинофилов в поле зрения, скопления по типу эозинофильных микроабсцессов. В то же время при проведении иммуногистохимического исследования выявлена плотная IgG4+ плазмноклеточная инфильтрация грануляционной ткани (50–70 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле зрения при увеличении 400), что соответствует критериальным признакам IgG4-связанного поражения пищевода. Сочетание указанных гистологических изменений дает основание предполагать общие звенья патогенеза ЭоЭ и IgG4-ассоциированных заболеваний. В частности, существует предположение, что активация IgG4 следует за IgE-опосредованным ответом и может выполнять защитную функцию, блокируя эффекты IgE, в том числе активацию тучных клеток. Выявлена корреляция между активностью заболевания и количеством интраэпителиальных и межэпителиальных эозинофилов и IgG4+ плазматических [8].

В приведенном нами клиническом случае эозинофильная инфильтрация была обнаружена только в верхней трети пищевода. Вероятно, это может быть связано с регулярным приемом ИПП, что способствовало снижению повреждающего действия соляной кислоты на слизистую оболочку. Одним из предикторов плохого ответа на терапию ИПП является наличие массивной инфильтрации IgG4+ слизистой

оболочки пищевода, в связи с чем у пациентов необходимо обсуждать возможность стартовой терапии СГКС и ГИБП.

В отличие от описываемого нами наблюдения, ЭоЭ также может иметь бессимптомное течение, при наличии характерной эндоскопической и гистологической картины, как было показано в статье Параскевовой А.В. с соавт. [9]. В данном случае ЭоЭ был диагностирован у женщины 52-лет, регулярно принимающей биологически активные добавки (БАДы), у которой при подготовке к плановой операции были выявлены характерные признаки ЭоЭ по ЭФГДС: циркулярное утолщение слизистой оболочки за счет белесоватых сосочковых разрастаний, продольная исчерченность. Особенностью данного случая также являлось отсутствие отягощенного анамнеза по атопическим заболеваниям. Отказ от приема БАДов и проведение курса терапии ИПП привело к полной эндоскопической и гистологической ремиссии заболевания, при этом отсутствовало характерное для ЭоЭ непрерывно рецидивирующее течение, в связи с чем ситуация расценена как лекарственный эозинофильный эзофагит, обусловленный приемом БАД. В той же статье описан случай сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ЭоЭ у одного пациента, и проанализированы трудности дифференциальной диагностики указанных заболеваний. Известно, что гастроэзофагеальный рефлюкс за счет повреждения слизистой оболочки может облегчать взаимодействие антигена с иммунокомпетентными клетками и запуск иммунного ответа, следствием чего является развитие ЭоЭ [10]. В приведенном в литературе случае пациент Л., 68 лет, имел длительный анамнез изжоги; в течение трех лет появилась дисфагия и регургитация съеденной пищи, что и заставило пациента обратиться в клинику. В данном случае эозинофилия периферической крови сочеталась с типичной эндоскопической картиной (вертикальные борозды, подвижные концентрические кольца, белесоватый экссудат) и морфологическими признаками заболевания.

Таким образом, в диагностике ЭоЭ решающее значение имеет гистологическое исследование биоптата слизистой пищевода. Диагноз не может быть исключен при отсутствии характерных клинических и эндоскопических признаков заболевания. Приведенный нами клинический случай демонстрирует возможность диагностики ЭоЭ в отсутствии характерных жалоб и эндоскопической картины у пациента, имеющего поливалентную аллергию и длительный анамнез тяжелой БА.

В качестве терапии ЭоЭ применяют элиминационную диету, ИПП, топические ГСК и ГИБП. Элиминационная диета основана на исключении продуктов, наиболее часто способствующих развитию аллергического воспаления, к которым относят молоко, пшеницу, яйца, сою, орехи и рыбу (six-foodeliminationdiet (SFED)). SFED является наиболее изученным подходом, с гистологическим ответом у 67,9% пациентов по сравнению с 13,3% в группе сравнения, получавшей плацебо [11]. В исследовании Frandsen L.T. et al. [12] лечение ИПП

в высоких дозах привело к полному исчезновению симптомов у 68 % пациентов и гистологической ремиссии у 49 % пациентов с ЭоЭ. Систематический обзор восьми двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований лечения топическими ГКС (ТГКС), в которых приняли участие 437 пациентов, показал, что ТГКС были связаны с гистологической ремиссией у 64,9 % пациентов по сравнению с 13,3 % у пациентов, получавших плацебо [11].

С учетом общности патогенеза, обосновано применение терапии ГИБП при сочетанном течении БА и ЭоЭ. В обзоре Durrani SR et al., 2018г. [1], проведен анализ эффективности ГИБП, применяющихся в лечении тяжелой эозинофильной астмы при использовании в качестве терапии ЭоЭ: Меполизумаб и Реслизумаб продемонстрировали свою эффективность относительно гистологической ремиссии, но их применение никак не влияло на симптомы ЭоЭ. Омализумаб в целом не оказал положительного эффекта. Наиболее перспективным представляется использование Дупилумаба в качестве терапии ЭоЭ, так как было показано положительное влияние препарата в достижении как клинической, так и гистологической ремиссии. В мае 2022г Дупилумаб одобрен Food and Drug Administration (FDA) для лечения ЭоЭ у пациентов старше 12 лет и массой тела более 40кг [13].

Дупилумаб представляет собой полностью гуманизованное антитело против цепи IL-4R α , общего рецепторного компонента для IL-4 и IL-13. Реализация эффектов IL-4 и IL-13 осуществляется через преобразователь сигнала и активатор транскрипции (STAT) -6, обеспечивающий проведение сигнала в ядро клетки. Ключевая роль в осуществлении дифференцировки наивных Th-лимфоцитов в Th2-клетки отводится IL-4. Общими задачами IL-4 и IL-13 является обеспечение рекрутинга эозинофилов в слизистые оболочки, переключения синтеза антител на изотип IgE, активация дендритных клеток, созревание макрофагов M2. Также известна способность IL-4 и IL-13 подавлять экспрессию белков, обеспечивающих непрерывность эпителиального барьера [14]. Особенностью IL-13 является его воздействие на ремоделирование тканей за счет гиперплазии гладкомышечных клеток, отложения коллагена и ангиогенеза [15]. Становится очевидным, что возможность блокировки эффектов IL-4 и IL-13 обеспечивает успех в лечении T2-ассоциированных заболеваний, в т.ч. ЭоЭ. В приведенном нами клиническом случае на фоне терапии была достигнута положительная клиническая динамика, улучшение показателей функции внешнего дыхания, а коррекция дозы препарата способствовала уменьшению выраженности пищеводных симптомов.

Заключение

ЭоЭ представляет собой T2-ассоциированное заболевание, выделенное в отдельную нозологическую форму относительно недавно, распространенность которого растет в течение последних десятилетий. Трудности диагностики связаны с одной стороны, с необходимостью

гистологической верификации диагноза, с другой стороны, с гетерогенностью проявлений заболевания. Частое сосуществование ЭоЭ и других аллергических заболеваний подчеркивает единство патогенетических путей, объединенных реакциями мукозального иммунитета. Приведенный нами клинический случай демонстрирует возможность диагностики ЭоЭ в отсутствие характерных жалоб и эндоскопической картины у пациента, имеющего поливалентную аллергию и длительный анамнез тяжелой БА. Своевременное применение эффективной терапии способствует предотвращению ремоделирования стенки пищевода с развитием структур, которые могут значительно ухудшать качество жизни пациента.

Вклад авторов:

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

Демко И.В.: редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта

Собко Е.А.: редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта

Ищенко О.П.: написание текста, сбор и обработка материала

Кацер А.Б.: написание текста, сбор и обработка материала

Author Contribution:

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

Demko I.V.: manuscript editing, final version approval

Sobko E.A.: manuscript editing, final version approval

Ishchenko O.P.: writing, data collection and processing

Katser A.B.: writing, data collection and processing

Список литературы/References:

- Durrani S.R., Mukkada V.A., Guilbert T.W. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? Clinical reviews in allergy & immunology. 2018;55(1):56-64. doi: 10.1007/s12016-018-8670-7.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):84-98. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98 Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84-98. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98. [in Russian].
- Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M. et al. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. The journal of allergy and clinical immunology. In practice. 2018;6(5):1528-1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010
- Arias Á., Lucendo A.J. Epidemiology and risk factors for eosinophilic esophagitis: lessons for clinicians. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2020;14(11):1069-1082. doi: 10.1080/17474124.2020.1806054
- Grando M., De Pauli S., Miotti G. et al. Adult eosinophilic esophagitis and advances in its treatment. World journal of methodology. 2023; 13(3): 59-66. doi: 10.5662/wjm.v13.i3.59

6. Khokhar D., Marella S., Idelman G. et al. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2022;52(10):1142-1156. doi: 10.1111/cea.14196.
7. Масленкина К.С., Мотылев Е.Н., Гушин М.Ю. и др. Патоморфологические критерии и особенности иммунного ответа при эозинофильном эзофагите и рефлюкс-эзофагите. *Архив патологии*. 2024;86(1):5-12. doi: 10.17116/patol2024860115
Maslenkina K.S., Motylev E.N., Gushchin M.Yu. et al. Pathomorphological criteria and features of the immune response in eosinophilic esophagitis and reflux esophagitis. *Archives of Pathology*. 2024; 86(1):5-12. doi: 10.17116/patol2024860115. [in Russian].
8. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Воробьев С.Л. и др. Эозинофильный эзофагит и IgG4-связанное поражение пищевода. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):100-107. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000792
Bakulina N.V., Simanenkov V.I., Vorobyov S.L. et al. Eosinophilic esophagitis and IgG4-related esophageal lesions. *Therapeutic archive*. 2020;92(8):100-107 doi: 10.26442/00403660.2020.08.000792. [in Russian].
9. Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Лапина Т.Л. и др. Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):62-74. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74
Paraskevova A.V., Shelkovnikova I.I., Lapina T.L. et al. A 68-year-old patient and a 52-year-old female patient with eosinophilic infiltration of the esophagus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):62-74. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74. [in Russian].
10. Hait E.J., McDonald D.R. Impact of Gastroesophageal Reflux Disease on Mucosal Immunity and Atopic Disorders. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;57(2):213-225. doi: 10.1007/s12016-018-8701-4
11. Rank M.A., Sharaf R.N., Furuta G.T. et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report from the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;158:1789-1810. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.039.
12. Frandsen L.T., Westmark S., Melgaard D. et al. Effectiveness of PPI treatment and guideline adherence in 236 patients with eosinophilic oesophagitis-Results from the population-based DanEoE cohort shows a low complication rate. *United European gastroenterology journal*. 2021;9:910-918. doi: 10.1002/ueg2.12146.
13. Al-Horani R.A., Chiles R. First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. *GastroenterolInsights* 2022; 13: 238- 244. doi: 10.3390/gastroent13030024.
14. Massironi S., Mulinacci G., Gallo C. et al. Mechanistic Insights into Eosinophilic Esophagitis: Therapies Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Cells*. 2023;12(20):2473. doi: 10.3390/cells12202473
15. Rieder F., Nonevski I., Ma J. et al. T-Helper 2 Cytokines, Transforming Growth Factor B1, and Eosinophil Products Induce Fibrogenesis and Alter Muscle Motility in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1266-1277. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.051.

Информация об авторах:

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск,

Россия; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, e-mail: demko64@mail.ru

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, e-mail: sobko29@mail.ru

Ищенко Ольга Петровна — доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>, email: fridag@yandex.ru

Кацер Анна Борисовна — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>, email: lesmotsfors@mail.ru

Authors Information:

Irina V. Demko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Krasnoyarsk; Head of the Pulmonary Allergy Center of the Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Krasnoyarsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>, e-mail: demko64@mail.ru

Elena A. Sobko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia; Head of the Department of Allergology of the Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», Krasnoyarsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>, e-mail: sobko29@mail.ru

Olga P. Ishchenko — Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of postgraduate education, «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky» Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1784-9356>, email: fridag@yandex.ru

Anna B. Katser — graduate student of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>, email: lesmotsfors@mail.ru

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-154-160

УДК 616.127-002-053.9-07

EDN: SXHMPZ



В.С. Щекин¹, Р.Ф. Рахимова¹, Е.А. Лопина²,
Е.А. Бадыкова¹, Г.Д. Дивеева¹, Н.Ш. Загидуллин¹

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

²— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИОКАРДИТА АБРАМОВА-ФИДЛЕРА У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

V.S. Shchekin¹, R.F. Rakhimova¹, E.A. Lopina²,
E.A. Badykova¹, G.D. Diveeva¹, N.Sh. Zagidullin¹

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

Clinical Case of Idiopathic Abramov-Fiedler Myocarditis in The Elderly

Резюме

Миокардит Абрамова-Фидлера (идиопатический гигантоклеточный миокардит) относится к числу наиболее злокачественных форм ревматических воспалительных поражений миокарда. Заболевание традиционно диагностируется у лиц молодого и среднего возраста и сопровождается развитием быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, жизнеугрожающих аритмий и тромбоэмболических осложнений. Представленный клинический случай имеет особое значение в связи с развитием миокардита Абрамова-Фидлера у пациента старческого возраста, что нетипично для данной нозологии. Пациент 80 лет был госпитализирован с клинической картиной острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. При поступлении отмечались интенсивные загрудинные боли, гипотензия, одышка и признаки острой левожелудочковой недостаточности. Лабораторные исследования выявили значительное повышение уровня тропонина и ферментов цитолиза. На электрокардиограмме регистрировался подъем сегмента ST по нижнебоковой стенке левого желудочка, а при коронароангиографии стеноз правой коронарной артерии составил лишь 30 % при сохранённом коронарном кровотоке. Несмотря на проводимую терапию, у пациента развился кардиогенный шок, завершившийся летальным исходом на вторые сутки заболевания. Патологоанатомическое исследование выявило очаги обширного воспалительного поражения миокарда с дистрофо-некротическими изменениями кардиомиоцитов, массивной смешанно-клеточной инфильтрацией и наличием гигантских многоядерных клеток. Иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к CD68 подтвердило макрофагальную природу клеточных элементов инфильтрата, что соответствует критериям гигантоклеточного миокардита. Данный клинический случай демонстрирует диагностические сложности, возникающие при атипичном течении миокардита Абрамова-Фидлера в пожилом возрасте, когда ведущую роль в клинической картине играют признаки, имитирующие острый коронарный синдром. Полученные данные указывают на необходимость высокой настороженности врачей в отношении воспалительных заболеваний миокарда у пациентов старших возрастных групп и подчёркивают значение патоморфологического и иммуногистохимического подтверждения диагноза.

Ключевые слова: идиопатический миокардит Абрамова-Фидлера, гигантоклеточный миокардит, острый коронарный синдром, пожилой возраст, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, морфологическая диагностика, иммуногистохимия, аутопсия, патоморфология

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

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Статья получена 27.08.2025 г.

Одобрена рецензентом 30.09.2025 г.

Принята к публикации 17.10.2025 г.

Для цитирования: Щекин В.С., Рахимова Р.Ф., Лопина Е.А и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИОКАРДИТА АБРАМОВА-ФИДЛЕРА У ПАЦИЕНТА СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-154-160. EDN: SXHMPZ

Abstract

Abramov-Fiedler myocarditis (idiopathic giant cell myocarditis) represents one of the most malignant forms of non-rheumatic inflammatory heart disease. It is typically diagnosed in young and middle-aged patients and is characterized by rapidly progressive heart failure, life-threatening arrhythmias, and thromboembolic complications. The present clinical observation is of particular interest due to the development of Abramov-Fiedler myocarditis in an elderly patient, which is uncommon for this condition. An 80-year-old male was admitted with a clinical picture of ST-segment elevation acute coronary syndrome. On admission, he presented with severe retrosternal chest pain, hypotension, dyspnea, and signs of acute left ventricular failure. Laboratory tests revealed markedly elevated troponin and cytotolytic enzymes. Electrocardiography demonstrated ST-segment elevation in the inferolateral wall of the left ventricle, while coronary angiography showed only a 30% stenosis of the right coronary artery with preserved coronary flow. Despite intensive therapy, the patient developed cardiogenic shock and died on the second day of illness. Post-mortem examination revealed extensive myocardial inflammatory lesions with dystrophic and necrotic changes of cardiomyocytes, massive mixed-cell infiltration, and the presence of multinucleated giant cells. Immunohistochemical staining using CD68 antibodies confirmed the macrophage origin of the infiltrating elements, consistent with the diagnosis of giant cell myocarditis. This clinical case highlights the diagnostic challenges of atypical Abramov-Fiedler myocarditis in elderly patients, where the presentation may closely mimic acute coronary syndrome. The findings emphasize the importance of maintaining clinical vigilance for inflammatory myocardial diseases in older individuals and underscore the decisive role of morphological and immunohistochemical confirmation in establishing the diagnosis.

Key words: *idiopathic Abramov-Fiedler myocarditis, giant cell myocarditis, acute coronary syndrome, elderly patient, cardiogenic shock, heart failure, morphological diagnosis, immunohistochemistry, autopsy, pathomorphology*

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

Informed consent is not required due to the inability to identify the patient

Article received on 27.08.2025

Reviewer approved 30.09.2025

Accepted for publication on 17.10.2025

For citation: Shchekin V.S., Rakhimova R.F., Lopina E.A. et al. Clinical Case of Idiopathic Abramov-Fiedler Myocarditis in The Elderly. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(2): 154-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-154-160. EDN: SXHMPZ

РЦЦ — региональный сосудистый центр, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, АД — артериальное давление, СМП — скорая медицинская помощь, ИМТ — индекс массы тела, SpO₂ — сатурация кислорода, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОАК — общий анализ крови, ЭКГ — электрокардиограмма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ПКА — правая коронарная артерия

Введение

Пациенты старшей возрастной группы составляют группу риска по вероятности развития сердечно-сосудистых катастроф, таких как, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии. При характерной клинической картине исключение типичных жизнеугрожающих заболеваний является плацдармом начала работы врача любой специальности с данными пациентами. Между тем, существует ряд воспалительных заболеваний, которым чаще всего подвержены пациенты среднего возраста, среди них подчас встречается миокардит. Постковидный синдром зачастую проявлялся развитием вирусного миокардита с атипичной клинической картиной, но связь с пусковым фактором всегда удавалось проследить.

Идиопатический миокардит Абрамова-Фидлера характеризуется глубокими диффузными воспали-

тельными, дистрофическими и дегенеративными изменениями миокарда. Клиническая картина данного заболевания во многом определяется скоростью развития дистрофических и некротических изменений в кардиомиоцитах. Гипотеза вирусного генеза миокардита Абрамова-Фидлера подтверждается статистическими данными: у пациентов, перенесших острый вирусный миокардит, хронический идиопатический миокардит возникает в 4-9% случаев против 0,005% в общей популяции. Примерно у 20% пациентов развитие миокардита Абрамова-Фидлера отмечается на фоне аутоиммунных заболеваний: болезни Такаясу, тиреоидита Хашимото, болезни Крона. Подтверждением иммунопатологического механизма воспаления является выявление антител к миокарду и клеточной цитотоксичности. Медикаментозная терапия идиопатического миокардита малоэффективна, и большинство пациентов погибают от развития осложнений.

Типичными морфологическими признаками миокардита Абрамова-Фидлера являются: изолированное поражение сердца, сочетание обширных дистрофических, инфильтративно-воспалительных изменений миокарда с распространенным кардиосклерозом, внутрисердечным тромбообразованием и эмболией артерий большого круга кровообращения [1]. Макроскопически при миокардите Абрамова-Фидлера обнаруживается дряблость стенок и растяжение полостей сердца, наличие пристеночных тромбов; на разрезе — пестрота окраски миокарда. При микроскопическом изучении биоматериала обнаруживаются гипертрофия мышечных волокон, обширные поля миолиза с замещением мышечной ткани соединительной, наличие признаков коронарита — воспалительные инфильтраты по ходу мелких ветвей коронарных сосудов.

Уникальность описанного ниже клинического случая состоит в развитии идиопатического миокардита Абрамова-Фидлера у мужчины в старческом возрасте без явных аутоиммунных и вирусных заболеваний в анамнезе.

Описание клинического случая

Пациент Н. 80 лет, 24 марта 2024 г. в 19:45 был доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) в региональный сосудистый центр (РССЦ) с диагнозом острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

При поступлении пациент предъявлял жалобы на внезапные локализованные за грудиной боли жгучего характера, не связанные с физической нагрузкой, одышку в покое, холодный пот, снижение уровня артериального давления (АД) до 80/40 мм рт.ст., тупые боли в правом подреберье, тошноту и однократную рвоту съеденной пищей.

Из анамнеза заболевания известно, что ранее заболеваниями сердечно-сосудистой системы не страдал, за уровнем АД не следил. На диспансерном учете у кардиолога не состоял. За сутки до госпитализации пациента стали беспокоить вышеописанные жалобы, однако за помощью он не обращался. Из-за нарастания интенсивности болевого синдрома 24 марта 2024 г. пациент вызвал бригаду СМП. Сотрудниками СМП заподозрен ОКСпST. Пациенту оказана медицинская помощь на догоспитальном этапе, которая включала: ацетилсалициловую кислоту в дозе 250 мг, клопидогрел 300 мг, гепарин внутривенно 4000 Ед, нитроглицерин 0,5 мг, морфин 1% — 1 мл. Пациент госпитализирован в приемное отделение РССЦ.

Со слов пациента, он не страдал туберкулезом, венерическими и паразитарными заболеваниями. В 2004 г. был диагностирован полип желудка, по поводу которого не лечился. В анамнезе отмечал частые простудные заболевания — лечился самостоятельно народными средствами. Курил в течение многих лет. Аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает.

На момент поступления в стационар состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести.

Сознание ясное. Положение вынужденное — лежа на каталке. Температура тела была 36,6°C. Сатурация кислорода (SpO₂) составила 99%. По данным осмотра: нормостенического телосложения. Цвет и влажность кожного покрова соответствуют физиологической норме. Отеки отсутствуют. Индекс массы тела (ИМТ) 24,2 кг/м². При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16 в минуту. При аускультации сердца выслушивался систолический шум на верхушке, тоны сердца ритмичные, приглушенные. Уровень АД — 80/40 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 80 ударов в минуту.

В общем анализе крови (ОАК) полученные результаты гемограммы были в допустимых пределах.

В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровней тропонина, КФК-МВ что указывает на развитие ишемии миокарда. Из других специфических

Таблица 1. Биохимический анализ крови

Показатель	Результат	Референсные значения
Тропонин Т, (нг/л)	14740	0-200
КФК — МВ, (Ед/л)	98,12	0-24
АЛТ, (Ед/л)	636	0-35
АСТ, (Ед/л)	790,2	0-31
Глюкоза, (ммоль/л)	6,34	3,5-5,5
Общий белок, (г/л)	62,92	62-83
СРБ, (мг/л)	27,06	0-0,3
ОХС, (ммоль/л)	4,49	2,8-5,5
ХС-ЛВП, (ммоль/л)	1,26	1,03-1,55
ХС-ЛНП, (ммоль/л)	3,19	0-2,6
ТГ, (ммоль/л)	1,21	0-2,1
ЛДГ, (Ед/л)	1524,4	135-225

Примечание: КФК МВ — креатинкиназа МВ, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС-ЛВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа

Table 1. Biochemical blood analysis

Indicator	Result	Reference values
Th T, (ng/L)	14740	0-200
CK-MB, (U/L)	98,12	0-24
ALT, (U/L)	636	0-35
AST, (U/L)	790,2	0-31
Glucose, (mmol/l)	6,34	3,5-5,5
Total protein (U/L)	62,92	62-83
CRP, (mg/L)	27,06	0-0,3
Chol, (mmol/L)	4,49	2,8-5,5
HDL-C, (mmol/L)	1,26	1,03-1,55
LDL-C, mmol/L	3,19	0-2,6
Triglycerides, (mmol/L)	1,21	0-2,1
LDH, (U/L)	1524,4	135-225

Note: CK-MB — creatine kinase MB fraction, Tn I — troponin I, ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, CRP — C-reactive protein, HDL-C — high density lipoprotein cholesterol, LDL-C — low density lipoprotein cholesterol, LDH — lactate dehydrogenase

биомаркеров референсные значения были превышены у АСТ и ЛДГ, что косвенно подтверждает повреждение кардиомиоцитов. Результат липидограммы показывает, что уровень ХС-ЛНП превысил референсный диапазон у пациентов группы очень высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Обнаруженный высокий уровень СРБ подтверждает наличие переносимого воспаления.

На электрокардиограмме (ЭКГ) от 24.03.2025 г. определялся синусовый ритм с ЧСС 80 в минуту, диагностирован подъем сегмента ST в отведениях II, III, AVF, V5 и V6 на 2 мм от изолинии (нижнебоковая стенка левого желудочка).

В этот же день проводилась рентгенография органов грудной клетки. По результатам рентгенограммы легких обнаружены признаки гиперволемии в малом круге кровообращения, застоя в лёгких, эмфиземы, фиброзных изменений, аортосклероза.

Для исключения кишечной непроходимости проводилась обзорная рентгенограмма органов брюшной полости, на которой чаши Клойбера не визуализировались. Выявлен пневматоз петель тонкого и толстого отделов кишечника. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства показали увеличение размеров печени с неоднородностью ее структуры и расширение печеночных вен. Остальные органы без патологических изменений. Во всех отделах брюшной полости, а также над селезенкой, печенью определялось небольшое количество свободной жидкости. При проведении эхокардиографии выявлено небольшое количество жидкости в полости перикарда, фракция выброса по Симпсону составила 40 %, нарушения локальной сократимости по типу гипокинеза по нижнебоковой стенке левого желудочка.

На основании клинических проявлений, данных осмотра и выполненного обследования был выставлен диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС), ОКSpST нижнебоковой стенки левого желудочка. При проведении коронароангиографии (КАГ) обнаружен стеноз правой коронарной артерии (ПКА) 30 %, кровоток TIMI III. Другие коронарные артерии без окклюзионной патологии. После проведения КАГ пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, согласно актуальным клиническим рекомендациям для ОКSpST.

При поступлении в отделение реанимации состояние было стабильно тяжелое. Сознание ясное. Температура тела 36,5 °С. Кожный покров нормальной физиологической окраски. В легких выслушивалось везикулярное диффузно ослабленное дыхание, ЧДД составила 16 в минуту, SpO₂ — 97 %. При аускультации сердца определялся правильный ритм, тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке. Уровень АД составил 110/70 мм рт.ст. и ЧСС 80 ударов в минуту.

В ночь на 24/25 марта 2025 г. у пациента зафиксирована внезапная остановка сердечной деятельности. Уровень АД и ЧСС не определялись. На ЭКГ регистрировалась асистолия. Проводились реанимационные мероприятия в полном объеме в течении 30 минут — без эффекта. Была констатирована биологическая смерть пациента.

Тело пациента было направлено на патологоанатомическое исследование со следующим диагнозом:

Основное заболевание: ИБС. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST нижнебоковой стенки левого желудочка от 24.03.2024 г. КАГ от 24.03.2024 г.: стеноз ПКА 30 %.

Осложнения: ОЧН по Killip IV. Острая левожелудочковая сердечная недостаточность. Кардиогенный шок. Асистолия.

Сопутствующие: Хроническая болезнь почек стадия СЗБ. Полиорганная недостаточность.

На основании секционного и патогистологического исследования был выставлен диагноз:

Основное заболевание: Идиопатический гигантоклеточный миокардит Абрамова-Фидлера.

Осложнения: Диффузная дистрофия, некроз миоцитов. Острая левожелудочковая сердечная недостаточность. Острое общее венозное полнокровие (интерстициально-альвеолярный отек легких, острая мускатная печень). Кардиогенный шок. Острая прerenальная почечная недостаточность.

Сопутствующие: Гипертоническая болезнь (масса миокарда 500г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, гломеруло-гиалиноз, гиалиноз сосудов селезенки). ХОБЛ (неспецифический перибронхиально-септальный пневмофиброз, панацинарная эмфизема). Хронический панкреатит.

Патологическое обследование

В ходе патологоанатомического исследования был выявлен очаг в миокарде желто-серого цвета циркулярного характера неправильной формы, местами трансмуральной иногда интрамуральной локализации, общей площадью поражения 56 см². Также были выявлены признаки выраженного общего венозного полнокровия в виде застойной гиперемии легких, почек, печени, кишечника и сосудистых сплетений оболочек головного мозга. Во время аутопсии были забраны кусочки для гистологического исследования и помещены в 10 % забуференный нейтральный формалин. После фиксации в течение 48 часов выполнялась стандартная гистологическая проводка в спиртах возрастающей концентрации, после препараты заключали в парафин и изготавливали срезы толщиной 4 микрон, которые были окрашены гематоксилином-эозином. Иммуногистохимическое исследование с применением первичных антител к CD68 (clone PG-M1) и системы детекции Elabscience 2 step plus (Poly-HRp anti Rabbit/mouse IgG with DAB solution cat. No E-IR-R213) проводили на иммуногистостейнере Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, США). Готовые стеклопрепараты были отсканированы на Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия) с последующим изучением гистологических срезов под различным увеличением с помощью программы CaseViewer (3DHISTECH Ltd., Венгрия).

При микроскопическом исследовании сердца отмечается обширное вовлечение сократительной паренхимы миокарда в воспалительный процесс с массивной межучточной инфильтрацией ткани различными

элементами воспаления в виде лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов и рассеянных гигантских многоядерных клеток (рисунок 1). Миокардиальные волокна подверглись выраженным дистрофическим изменениям с формированием волнистого хода фибрилл, уменьшением объема цитоплазмы и очагами замещения ее фиброзом. В легких отмечались явления острого венозного полнокровия с формированием интерстициально-альвеолярного отека легких, острого центрилобулярного полнокровия в печени и острого канальцевого повреждения в виде гидропии цитоплазмы и фрагментации апикальных полюсов эпителиоцитов

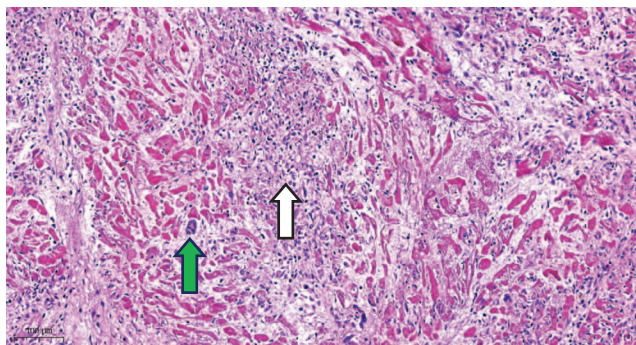


Рисунок 1. Микрофото интрамуральной части миокарда. Выраженные дистрофо-некротические изменения миофибрилл, фокальное замещение паренхимы соединительнотканью элементами (белая стрелка) на фоне обильной межклеточной смешанноклеточной инфильтрации с появлением гигантских многоядерных клеток (зеленая стрелка). Увеличение $\times 200$; окраска гематоксилин-эозин

Figure 1. Micrograph of the intramural myocardium. Pronounced dystrophic-necrotic changes in myofibrils, focal replacement of the parenchyma by connective tissue elements (white arrow) against the background of abundant interstitial mixed cellular infiltration with the appearance of giant multinucleated cells (green arrow). Magnification $\times 200$; hematoxylin and eosin staining

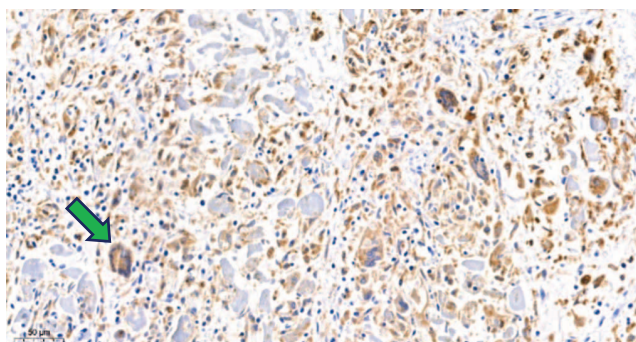


Рисунок 2. Микрофото иммуногистохимического окрашивания миокарда к CD68. Стойкое цитоплазматическое позитивное окрашивание в многоядерных и мононуклеарных гистиоцитарных (стрелка) элементах воспаления и полное отсутствие окрашивания в миогенном компоненте. Иммуногистохимическое окрашивание к CD68. Увеличение $\times 400$, $\times 200$; окраска гематоксилин-эозин

Figure 2. Photomicrograph of immunohistochemical staining of myocardium for CD68. Persistent cytoplasmic positive staining in multinucleated and mononuclear histiocytic (arrow) inflammatory elements and complete absence of staining in the myogenic component. Immunohistochemical staining for CD68. Magnification $\times 400$, $\times 200$; hematoxylin and eosin staining

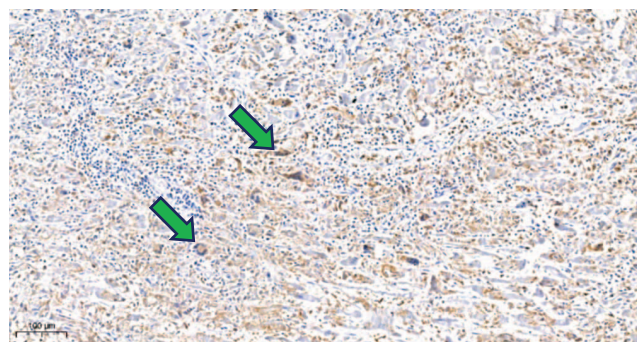
в почках. Для подтверждения макрофагальной природы гигантоклеточного компонента воспалительного инфильтрата была применена иммуногистохимическая окраска антителами к CD68, которая показала стойкое позитивное цитоплазматическое окрашивание многоядерных элементов, подтвердив его гистиоцитарный гистогенез (рисунок 2).

На основании секционного и патогистологического исследования был выставлен диагноз: Идиопатический гигантоклеточный миокардит Абрамова-Фидлера, осложнившийся диффузной дистрофией и некрозом кардиомиоцитов (дистрофический вариант), а также развитием острой левожелудочковой сердечной недостаточностью и острой преренальной почечной недостаточностью.

Обсуждение

За последние несколько лет выросла частота выявляемости случаев миокардита, и на сегодняшний день заболеваемость миокардитами составляет 10-12 случаев на 100 тыс. населения. По данным статистических анализов, миокардитом чаще болеют молодые мужчины в возрасте до 45 лет, однако более тяжелое течение болезни характерно для женщин. Средний возраст пациентов с подтвержденным диагнозом идиопатического миокардита составил 42 года [2].

В описанном нами клиническом случае, по возрастному показателю пациент относился к группе лиц старческого возраста, что позволило снизить клиническую настороженность врачей в отношении заболеваний воспалительного характера. С возрастом увеличивается частота встречаемости коронарогенных заболеваний сердечной мышцы атеросклеротического генеза, вытесняя болезни прочей природы. В представленном клиническом случае, сочетание нескольких факторов риска, таких как возраст, пол, курение, дало основание, в первую очередь, заподозрить развитие острого коронарного синдрома.



Миокардит Абрамова-Фидлера расценивается как крайне тяжелая форма неревматического миокардита с высокой летальностью. Миокардитом Абрамова-Фидлера обычно заболевают молодые и относительно здоровые люди. Чаще всего, у пациентов с подтвержденным диагнозом идиопатического миокардита, в анамнезе обнаруживались вирусные и аутоиммунные заболевания, такие как вирус Коксаки, болезнь Крона, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка и др. [3].

Со слов пациента Н., он часто болел простудными заболеваниями, природа которых никогда не устанавливалась, в медицинские учреждения по данному поводу пациент не обращался и специфического лечения не получал. В связи с нехарактерным, а порой и стертым течением миокардита, большая доля случаев заболевания выявляется на аутопсии. Однако, стоит отметить, что в клинической диагностике наиболее характерными симптомами для миокардитов являются кардиальная боль и желудочковые нарушения ритма и проводимости. В 75% случаев быстро прогрессирует сердечная недостаточность, у 50% отмечаются устойчивые желудочковые тахикардии [4].

За сутки до госпитализации и во время краткосрочного пребывания в стационаре, нашего пациента беспокоили интенсивные боли жгучего характера за грудиной, но жалоб на перебои в работе сердца больной не предъявлял. Аритмии, характерные для миокардита Абрамова-Фидлера отсутствовали.

Лабораторная и инструментальная диагностика, подтверждающая диагноз миокардита, достаточно трудоёмкая и затратная. Выявляемые в сыворотке крови повышенные уровни кардиоспецифичных ферментов (тропонин, КФК) могут быть отражением повреждающего действия любого фактора на кардиомиоциты. Для подтверждения того или иного диагноза учитываются результаты инструментальных методов исследования. В случае нашего пациента, сочетание повышенного уровня тропонинов и типичных изменений сегмента ST на ЭКГ, клинически позволяло предположить развитие острого инфаркта миокарда, однако по данным КАГ стеноз ПКА составил только 30% при отсутствии его тромботической окклюзии.

Летальность от данного заболевания составляет 20-40% [5], в большинстве случаев пациенты умирают от развития острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) или фибрилляции желудочков. Причиной летального исхода в описанном случае явилось быстрое развитие ОЛЖН в виде кардиогенного шока.

При гистологическом исследовании аутопсийного материала выявляются типичные дистрофически-некробиотические изменения кардиомиоцитов в миокарде и интерстициальной ткани на фоне обширного воспалительного инфильтрата, представленного в основном лимфоцитами, обнаруживаются гигантские многоядерные клетки [5]. При микроскопическом исследовании материала пациента отмечалось обширное вовлечение сократительной паренхимы миокарда в воспалительный процесс с массивной межучной инфильтрацией ткани различными элементами воспаления в виде лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов

и рассеянных гигантских многоядерных клеток, что согласовывается с общепринятыми результатами иммуногистохимического исследования.

В данном случае миокардит развился в пожилом возрасте (80 лет), что является нетипичным случаем. Данные специфичные для миокардита Абрамова-Фидлера аутопсийные изменения потенциально могут быть связаны с перенесенными ранее вирусными заболеваниями, включая COVID-19. Стоит обратить внимание, что отсутствуют характерные для данного заболевания нарушения ритма сердца и тромбоэмболические осложнения.

Выводы

Миокардит Абрамова-Фидлера относится к крайне тяжёлым формам неревматического миокардита с высокой летальностью и, как правило, развивается у пациентов молодого возраста. Представленный клинический случай демонстрирует редкое течение заболевания у пациента старческого возраста с клинической картиной, имитирующей острый коронарный синдром, и отсутствием типичных проявлений в виде выраженных аритмий и внутрисердечных тромбозов. Патоморфологические и иммуногистохимические данные позволили верифицировать диагноз гигантоклеточного миокардита.

Наблюдение подчёркивает необходимость сохранения высокой настороженности в отношении воспалительных заболеваний миокарда у пожилых пациентов, даже при наличии факторов риска ишемической болезни сердца. Учитывая возможную роль вирусных инфекций, включая перенесённый COVID-19, в патогенезе заболевания, следует рассматривать вероятность возрастного варианта миокардита Абрамова-Фидлера.

Вклад авторов:

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

Щекин В.С.: сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

Рахимова Р.Ф.: сбор, анализ, интерпретация данных, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

Лопина Е.А.: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

Бадыкова Е.А.: разработка общей концепции и дизайна статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы

Дивеева Г.Д.: сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка рукописи, ответственный за все аспекты работы

Загидуллин Н.Ш.: сбор, анализ и интерпретации данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для 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

Vlas S. Shchekin: data collection, analysis, and interpretation; development of the overall concept and study design; manuscript drafting; critical revision of the manuscript for important intellectual content; accountable for all aspects of the work

Rozana F. Rakhimova: data collection, analysis, and interpretation; development of the overall concept and study design; manuscript drafting; critical revision of the manuscript for important intellectual content; accountable for all aspects of the work

Ekaterina A. Lopina: development of the concept and study design; data collection, analysis, and interpretation; critical revision of the manuscript for important intellectual content; accountable for all aspects of the work

Elena A. Badykova: development of the overall concept and study design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; accountable for all aspects of the work

Gulnara D. Diveeva: data collection, analysis, and interpretation; critical revision of the manuscript for important intellectual content; manuscript preparation; accountable for all aspects of the work

Naufal Sh. Zagidullin: data collection, analysis, and interpretation; critical revision of the manuscript for important intellectual content; accountable for all aspects of the work; final approval of the version to be published.

Список литературы/References:

1. Domínguez F, Uribarri A, Larrañaga-Moreira JM, Ruiz-Guerrero L, et al. Diagnosis and treatment of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Consensus document of the SEC-Working Group on Myocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024;77(8):667-679. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.02.022>.
2. Королева А.А., Ю.Л. Журавков Современные подходы к диагностике и лечению миокардитов. *Военная медицина*. 2012.; 23(2): 25-30.
Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Modern approaches to the diagnosis and treatment of myocarditis. *Voennaya meditsina*. 2012; 23(2): 25-30. [In Russian]
3. Thiene G. Storytelling of Myocarditis. *Biomedicines*. 2024;12(4):832. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040832>
4. Соколова О.В., Ягмуров О.Д., Насыров Р.А. Судебно-медицинская оценка изменений сосудистого русла ткани миокарда в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной. *Вестник судебной медицины*. 2018;. 7(3): 32-35.
Sokolova O.V., Yagmurov O.D., Nasyrov R.A. Forensic medical evaluation of vascular bed changes in myocardial tissue in cases of sudden cardiac death due to alcohol. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2018; 7(3): 32-35. [In Russian]
5. Клинические рекомендации. Миокардиты. Министерство здравоохранения Российской Федерации; Российское кардиологическое общество. Москва, 2025. 130 с.
Clinical guidelines. Myocarditis. Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Society of Cardiology. Moscow; 2025. 130 p. [In Russian]

Информация об авторах

Щекин Влас Сергеевич — Заведующий морфологической лабораторией ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, E-mail: vlas-s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-7071>

Рахимова Розана Фанисовна — Аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, E-mail: r.r-7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-616X>

Лопина Екатерина Анатольевна — к.м.н., Доцент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-7922>

Бадькова Елена Альбертовна — к.м.н., Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, E-mail: lnurova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-4271>

Дивеева Гульнара Дамировна — к.м.н., Доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, E-mail: diveyevagd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4814-9779>

Загидуллин Науфаль Шамилович — д.м.н., Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, E-mail: zsnaufal@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Authors Information:

Vlas S. Shchekin — Head of the Morphological Laboratory Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, E-mail: vlas-s@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-7071>


Rozana F. Rakhimova — Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, E-mail: r.r-7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-616X>

Ekaterina A. Lopina — PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after R.G. Mezhebovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, E-mail: ekaterina_lopina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7474-7922>

Elena A. Badykova — PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, E-mail: lnurova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-4271>

Gulnara D. Diveeva — PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, E-mail: diveyevagd@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-4814-9779>

Naufal Sh. Zagidullin — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, E-mail: zsnaufal@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

