

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

2026 год

Архивъ  
• внутренней •  
медицины

The Russian Archives  
of Internal Medicine

ТOM 16

№ 3



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 18Б  
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 18Б  
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 15.05.2026 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: 10.20514/2226-6704-2026-3



THE RUSSIAN ARCHIVES  
OF INTERNAL MEDICINE  
www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2026 (№ 3(89))

## THE EDITORIAL BOARD

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

## The Editorial Board

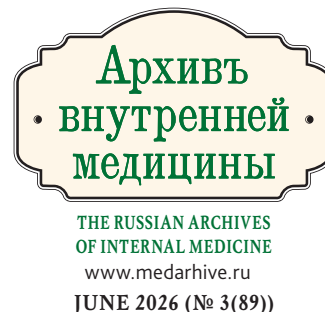
**Tatiana V. Adasheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Bayan A. Ainabekova** — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)  
**Zhanna E. Belaya** — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)  
**Elena V. Biryukova** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)  
**Nikolai T. Vatutin** — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)  
**Kira V. Voronkova** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Tatyana V. Zaugonlikova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)  
**Alexander A. Karabinenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Maria A. Karnaushkina** — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry  
**Igor A. Karpov** — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)  
**Natalya A. Kosheleva** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Vladimir E. Medvedev** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)  
**Vadim P. Mikhin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)  
**Igor G. Nikitin** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Victor S. Nikiforov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)  
**Andrey P. Rebrov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after IN AND. Razumovsky (Saratov, Russia)  
**Rustam I. Saifutdinov** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)  
**Ella Yu. Solovyeva** — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, Russia)  
**Mikhail E. Statsenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)  
**Nataliya A. Suponeva** — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)  
**Olga N. Tkacheva** — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)  
**Natalia A. Hohlaheva** — 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 15.05.2026  
 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: 10.20514/2226-6704-2026-3

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Э.В. Газиева, А.А. Гаврилов, А.А. Сулимова, А.Г. Акимова,  
Д.А. Микитюк, М.В. Пысина, А.А. Зашезов, А.В. Орищенко,  
Е.С. Королева, Д.А. Комиссарова, Н.В. Ковалевская, М.С. Белянин*  
Иммунные и метаболические механизмы развития и современные подходы  
к терапии сердечной недостаточности у пациентов с ВИЧ-инфекцией ..... 165
- Н.А. Супонева, Д.А. Грозова, О.А. Кириченко, А.В. Белопасова*  
Неинвазивная вагусная нейростимуляция (НВНС): обзор исследований  
при головной боли, тиннитусе, нарушениях сна и тревоге ..... 175

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Л.А. Анисько, И.А. Карпов*  
Нарушения системы гемостаза как предиктор неблагоприятного исхода COVID-19 ..... 187
- З.М. Жигула, А.А. Жилина, Н.В. Ларева*  
Активность заболевания как фактор риска повышения артериальной жесткости  
у пациентов с язвенным колитом ..... 193
- Х.Х.Д. Муса, Г.А. Селиванов, Е.А. Ифтоде, В.А. Кокорин*  
Прогностическая модель 12-месячной летальности у пациентов, выписанных  
из стационара после перенесенной тромбоэмболии лёгочной артерии ..... 204

## РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

- Р.Ф. Ахмадуллина, М.А. Кутлубаев*  
Случай интоксикации таллием ..... 214
- М.Д. Яровой, Э.А. Хачирова, В.С. Шеменкова, Е.В. Резник*  
Overlap-синдром — редкое сочетание трех аутоиммунных патологий ..... 221
- А.А. Ведерников, Е.М. Межонов, М.А. Пушкинова,  
М.М. Акулов, В.С. Недзельская, В.А. Балина*  
От синдрома Шегрена к системной склеродермии: клинический случай манифестации  
заболевания с тяжелой легочной артериальной гипертензией ..... 228

## ERRATUM

- К статье:** *Наджла Салех Бен Гашир, Бабита Алингал 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 ..... 238

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.V. Gazieva, A.A. Gavrilov, A.A. Sulimova, A.G. Akimova,  
D.A. Mikityuk, M.V. Pysina, A.A. Zaszczov, A.V. Orischenko,  
E.S. Koroleva, D.A. Komissarova, N.V. Kovalevskaya, M.S. Belyanin*  
Immune And Metabolic Mechanisms of Development and Modern Approaches  
to The Treatment of Heart Failure in Patients with HIV Infection ..... 165
- N.A. Suponeva, D.A. Grozova, O.A. Kirichenko, A.V. Belopasova*  
Noninvasive Vagus Nerve Stimulation (NVNS): A Review of Research on Headache,  
Tinnitus, Sleep Disorders and Anxiety ..... 175

## ORIGINAL ARTICLES

- L.A. Anisko, I.A. Karpov*  
Disorders Of the Hemostatic System as A Predictor of Adverse Outcome In COVID-19 ..... 187
- Z.M. Zhigula, A.A. Zhilina, N.V. Lareva*  
Disease Activity as A Risk Factor for Increased Arterial Stiffness in Patients  
with Ulcerative Colitis ..... 193
- H.K.D. Musa, G.A. Selivanov, E.A. Iftode, V.A. Kokorin*  
The Prognostic Model Of 12-Month Mortality in Patients Discharged from The Hospital  
After Pulmonary Embolism ..... 204

## ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- R.F. Akhmadullina, M.A. Kutlubaev*  
Case of thallium intoxication ..... 214
- M.D. Iarovoi, E.A. Khachirova, V.S. Shemenkova, E.V. Reznik*  
Overlap-Syndrome — A Rare Combination of Three Autoimmune Pathologies ..... 221
- A.A. Vedernikov, E.M. Mezhonov, M.A. Pushnikova,  
M.M. Akulov, V.S. Nedzelskaya, V.A. Balina*  
From Sjogrens' Syndrome to Systemic Scleroderma: A Clinical Case of Disease Manifestation  
with Severe Pulmonary Arterial Hypertension ..... 228

## ERRATUM

- To the article:** *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 ..... 238

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: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-165-174  
УДК [616.98:578.828Н1V]-06:616.12-008.64-085  
EDN: AEVCHO



**Э.В. Газиева<sup>1</sup>, А.А. Гаврилов<sup>2</sup>, А.А. Сулимова<sup>3</sup>, А.Г. Акимова<sup>1</sup>,  
Д.А. Микитюк<sup>4</sup>, М.В. Пысина<sup>5</sup>, А.А. Зашезов<sup>1</sup>, А.В. Орищенко<sup>6</sup>,  
Е.С. Королева<sup>7</sup>, Д.А. Комиссарова<sup>8</sup>, Н.В. Ковалевская<sup>9</sup>, М.С. Белянин<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>— Российский университет медицины, Москва, Россия

<sup>2</sup>— Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup>— Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>4</sup>— Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>5</sup>— Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>6</sup>— Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>7</sup>— Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>8</sup>— Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

<sup>9</sup>— Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-На-Дону, Россия

<sup>10</sup>— Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

## **ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

**E.V. Gazieva<sup>1</sup>, A.A. Gavrillov<sup>2</sup>, A.A. Sulimova<sup>3</sup>, A.G. Akimova<sup>1</sup>,  
D.A. Mikityuk<sup>4</sup>, M.V. Pysina<sup>5</sup>, A.A. Zashezov<sup>1</sup>, A.V. Orischenko<sup>6</sup>,  
E.S. Koroleva<sup>7</sup>, D.A. Komissarova<sup>8</sup>, N.V. Kovalevskaya<sup>9</sup>, M.S. Belyanin<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>— Russian University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>— Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>4</sup>— E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

<sup>5</sup>— N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>6</sup>— Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>7</sup>— Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>8</sup>— V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

<sup>9</sup>— Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>10</sup>— N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia

## **Immune And Metabolic Mechanisms of Development and Modern Approaches to The Treatment of Heart Failure in Patients with HIV Infection**

### **Резюме**

Сердечная недостаточность (СН) остаётся одной из ключевых причин заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. За последние десятилетия фенотипы СН у данной популяции претерпели значительные изменения: если ранее доминировала сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), то в настоящее время всё большую клиническую значимость приобретает сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ). Патогенез этих состояний имеет мультифакторный характер и определяется взаимодействием вирус-ассоциированных механизмов, хронического воспаления, дисрегуляции иммунной системы, кардиометаболических нарушений и побочных эффектов антиретровирусной терапии (АРТ). Для СНнФВ характерны процессы, связанные с хроническим воспалением, активацией моноцитов и макрофагов, ускоренным развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца и патологическим ремоделированием миокарда. СНсФВ, напротив, ассоциируется преимущественно с системными метаболическими нарушениями — ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией, нарушением регуляции кишечного барьера и дисфункцией жировой ткани, что ведёт

к формированию фенотипа кардиометаболической СН. Особую роль в этих процессах играют метаболическое воспаление и специфическое воздействие АРТ (ингибиторов интегразы, нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскрипции). Понимание иммунных и метаболических механизмов ВИЧ-ассоциированной СН открывает перспективы для разработки новых терапевтических подходов, включающих иммуномодуляцию, коррекцию метаболических нарушений, использование статинов, ингибиторов SGLT2 и агонистов GLP-1. Дальнейшие исследования, направленные на стратификацию пациентов и оценку клинических исходов, имеют решающее значение для оптимизации ведения данной сложной категории больных.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность; ВИЧ-инфекция; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса; иммунное воспаление; метаболические нарушения; антиретровирусная терапия

### 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 02.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 14.10.2025 г.

Принята к публикации 15.11.2025 г.

**Для цитирования:** Газиева Э.В., Гаврилов А.А., Сулимова А.А. и др. ИММУННЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-165-174. EDN: AEVCHO

### Abstract

Heart failure (HF) remains one of the leading causes of morbidity and mortality among patients with HIV infection. Over the past decades, the phenotypes of HF in this population have shifted substantially: while heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) was historically predominant, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) has emerged as an increasingly important clinical manifestation. The pathogenesis of these conditions is multifactorial, driven by virus-related mechanisms, chronic inflammation, immune dysregulation, cardiometabolic disturbances, and adverse effects of antiretroviral therapy (ART). HFrEF in HIV-infected individuals is primarily associated with chronic inflammation, monocyte-macrophage activation, accelerated atherosclerosis, ischemic heart disease, and pathological myocardial remodeling. By contrast, HFpEF is linked to systemic metabolic abnormalities such as obesity, insulin resistance, dyslipidemia, gut barrier dysfunction, and adipose tissue dysregulation, ultimately leading to the cardiometabolic HF phenotype. A central role in this process is played by metabolic inflammation and the impact of ART (including integrase inhibitors, nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors). Understanding the immune and metabolic mechanisms of HIV-associated HF opens new opportunities for therapeutic development. Promising approaches include immunomodulation, metabolic correction, and the use of statins, SGLT2 inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. Future studies focusing on patient stratification and clinical outcomes are essential for optimizing the management of this complex patient group.

**Key words:** heart failure, HIV infection, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, immune inflammation, metabolic disorders, antiretroviral therapy

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

### Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.09.2025

Reviewer approved 14.10.2025

Accepted for publication on 15.11.2025

**For citation:** Gazieva E.V., Gavrillov A.A., Sulimova A.A. et al Immune And Metabolic Mechanisms of Development and Modern Approaches to The Treatment of Heart Failure in Patients with HIV Infection. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 165-174. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-165-174. EDN: AEVCHO

АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — относительный риск, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, С-РБ — С-реактивный белок, ТФМ — трансплантация фекального микробиома, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита, ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$ , ИЛ-6 — интерлейкин-6, NLRP3 — NOD-подобный рецепторный белок 3, TLR — Toll-подобный рецептор, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2, GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1, INSTI — ингибиторы интегразы, NRTI — нуклеозидные ингибиторы обратной транскрипции, NNRTI — нуклеозидные ингибиторы обратной транскрипции, ТМАО — триметиламин-N-оксид, MACE — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы

## Введение

Сердечная недостаточность (СН) на протяжении нескольких десятилетий рассматривается как один из наиболее неблагоприятных клинических исходов у пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, однако её характеристики существенно изменились за последние

сорок лет [1]. До появления антиретровирусной терапии (АРТ) СН у больных ВИЧ в подавляющем большинстве случаев связывали с осложнениями синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИДа), включая тяжёлую неконтролируемую вирусемию, оппортунистические инфекции и ассоциированные с ними дилатационные кардиомиопатии [2].

С внедрением и широким распространением АРТ продолжительность жизни пациентов с ВИЧ значительно возросла, что привело к изменению структуры заболеваемости: сердечно-сосудистые заболевания вышли на первый план в этой популяции [3, 4]. Несмотря на общий прогресс в снижении смертности благодаря АРТ, у ВИЧ-позитивных пациентов сохраняется достоверно более высокий риск развития СН по сравнению с общей популяцией [5, 6].

Следует подчеркнуть, что в современной клинической практике СН и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у больных ВИЧ лишь отчасти объясняются традиционными факторами риска, характерными для общей популяции. Существенную роль продолжают играть специфические для хронической ВИЧ-инфекции механизмы, включая персистирующее системное воспаление, иммунную дисрегуляцию и последствия длительной вирусной персистенции, которые способствуют как развитию, так и прогрессированию СН [7].

Клинический спектр СН у данной категории пациентов многообразен и обусловлен сочетанием различных этиологических факторов. Наиболее распространённым подходом к классификации СН остаётся стратификация по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ): выделяют сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), ассоциированную преимущественно с систолической дисфункцией, и сердечную недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), характеризующуюся диастолической дисфункцией и высокой частотой системных сопутствующих состояний при отсутствии выраженного снижения ФВ ЛЖ [8].

Принципиально важно, что терапевтические стратегии при СНнФВ и СНсФВ различаются и требуют применения дифференцированных алгоритмов ведения пациентов [8]. В последние годы растёт понимание того, что данные фенотипы представляют собой разнородные клиничко-патогенетические субпопуляции, для которых характерны уникальные механизмы развития и прогрессирования. Это открывает новые перспективы для разработки индивидуализированных терапевтических подходов.

У пациентов, живущих с ВИЧ, отмечается повышенный риск как развития СН в целом, так и формирования её фенотипа с СНсФВ. В этой связи понимание точных патофизиологических механизмов, лежащих в основе различных форм СН в данной популяции, имеет принципиальное значение для оптимизации терапевтических стратегий и выбора индивидуализированных подходов [9–11]. В настоящем обзоре рассматриваются ключевые механизмы, посредством которых ВИЧ-инфекция может оказывать как прямое, так и опосредованное воздействие на развитие различных подтипов и клинических проявлений СН, включая СНнФВ и СНсФВ.

**Цель обзора** — систематизация и критический анализ современных данных об иммунных и метаболических механизмах развития сердечной недостаточности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также оценка влияния

антиретровирусной терапии и возможностей использования новых терапевтических стратегий для коррекции этих состояний.

## Методология поиска исследований

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и eLibrary за период с января 2000 года по март 2024 года. Для поиска применялись ключевые слова и их комбинации на английском и русском языках: “HIV infection”, “heart failure”, “HF<sub>r</sub>EF”, “HF<sub>p</sub>EF”, “immune mechanisms”, “immune dysregulation”, “metabolic disorders”, “metabolic inflammation”, “antiretroviral therapy”; «ВИЧ-инфекция», «сердечная недостаточность», «СНнФВ», «СНсФВ», «иммунные механизмы», «иммунное воспаление», «метаболические нарушения», «антиретровирусная терапия». На первом этапе учитывались все публикации, содержащие данные ключевые слова в заголовке или аннотации. На втором этапе проводилась фильтрация по типу источников: в анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации и экспертные заявления профильных ассоциаций. На третьем этапе исключались статьи без доступа к полному тексту, дублирующиеся публикации, а также работы, где сердечная недостаточность у ВИЧ-инфицированных рассматривалась лишь косвенно. Окончательный набор публикаций был сформирован после независимого анализа их релевантности двумя авторами. В результате отбора в обзор включено 67 публикаций, наиболее полно отражающих современное состояние проблемы.

## Эпидемиология ВИЧ и сердечной недостаточности

За последние десятилетия накоплен значительный массив данных, свидетельствующих об увеличении частоты и распространённости СН среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с общей популяцией [9]. Риск развития СН у ВИЧ-инфицированных пациентов в 1,5–2 раза выше в сравнении с неинфицированной популяцией [12]. Так, в рамках крупного когортного исследования старения ветеранов, включавшего национальные данные США за период 2003–2016 гг., было показано, что у пациентов с ВИЧ риск развития СН был достоверно выше по сравнению с лицами без ВИЧ (ОР 1,6), несмотря на регулярное использование АРТ [9].

Аналогичные результаты получены в национальном исследовании на базе данных Тайваня, где продемонстрировано, что АРТ снижает риск СН, однако даже у пациентов, получающих лечение, вероятность её развития остаётся в 1,5 раза выше, чем у сопоставимых пациентов без ВИЧ [10]. В одноцентровом исследовании, проведённом в городской системе здравоохранения в 2000–2016 гг., риск СН у людей с ВИЧ и лёгочной гипертензией оказался более чем в два раза выше, чем у пациентов без ВИЧ [6].

Важно подчеркнуть, что многие ранние исследования, демонстрировавшие повышенный риск СН у людей с ВИЧ, включали когорты, где доступность АРТ была ограничена. Тем не менее даже в современных работах, посвящённых исключительно пациентам, получающим АРТ, распространённость СН остаётся высокой. Так, в одном из последних многоцентровых исследований сообщалось о распространённости СНнФВ на уровне 2,4% [13]. Более того, у больных ВИЧ исходно сохраняется повышенный риск развития СН в сравнении не только с общей популяцией, но и с пациентами с другими хроническими воспалительными заболеваниями [14].

Недавние наблюдения указывают, что в структуре СН у ВИЧ-позитивных пациентов всё большую значимость приобретает фенотип с СНсФВ. Так, исследование HEART with HIV показало, что у людей с ВИЧ риск развития как СНнФВ, так и СНсФВ выше, чем у лиц без ВИЧ, при этом относительный риск СНсФВ оказывается более выраженным [5]. Результаты исследований с применением методов визуализации показывают, что у пациентов среднего возраста распространённость диастолической дисфункции может достигать 22–37% [11, 13, 17–19].

Данные мета-анализа 54 исследований, охвативших Северную Америку, Европу, Африку и Азию, подтверждают глобальный характер проблемы: распространённость систолической дисфункции левого желудочка составила 12,3%, а диастолической дисфункции — 29,3% [11]. Хотя окончательная связь между субклиническими нарушениями и развитием клинически значимой СН остаётся не до конца изученной, выявленные различия в частоте диастолической и систолической дисфункции свидетельствуют о потенциальном смещении спектра патологии в сторону увеличения распространённости СНсФВ у ВИЧ-инфицированных пациентов [15, 16]. Это подчёркивает необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения патогенетических механизмов и прогнозирования долгосрочных исходов.

Клинические проявления сердечной недостаточности у пациентов с ВИЧ-инфекцией в значительной степени зависят от стадии инфекционного процесса. В острую фазу ВИЧ-инфекции случаи СН встречаются преимущественно на фоне миокардитов и транзиторных нарушений функции миокарда, связанных с высокой вирусной нагрузкой и массивной активацией иммунной системы. На хронической (латентной) стадии ведущую роль начинают играть стойкое системное воспаление, иммунная дисрегуляция и метаболические нарушения, которые формируют предпосылки для развития сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса. В период прогрессирования заболевания и при формировании стадии СПИДа, напротив, чаще наблюдаются тяжёлые формы сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, обусловленные прямым повреждением кардиомиоцитов, оппортунистическими инфекциями и дилатационной кардиомиопатией. Таким образом, клиническая динамика СН при ВИЧ-инфекции отражает как стадию инфекционного процесса, так и баланс между вирус-ассоциированными, иммунными и метаболическими механизмами.

## **Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса при ВИЧ: фенотипы и патогенетические механизмы**

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса в популяции ВИЧ-инфицированных, традиционно ассоциируется с гибелью кардиомиоцитов, структурным ремоделированием и формированием фиброза, приводящими к снижению систолической функции левого желудочка [20]. В первые годы эпидемии ВИЧ/СПИДа СН часто развивалась вследствие прямого поражения миокарда: инфицирования кардиомиоцитов и клеток иммунной системы вирусом, токсического действия белков ВИЧ, а также оппортунистических инфекций, способствующих развитию дилатационной кардиомиопатии [21]. Хотя в эпоху высокоэффективной АРТ подобная этиология встречается реже, она остаётся актуальной в группах с ограниченным доступом к терапии [11].

### *Современные механизмы СНнФВ*

В настоящее время ключевую роль играют хроническое воспаление и иммунная дисрегуляция, сопровождающие даже успешное лечение АРТ [22]. У большинства пациентов сохраняется остаточная виремия, способствующая стойкой активации врождённых иммунных клеток — моноцитов и макрофагов [23]. В частности, количество неклассических провоспалительных моноцитов (CD16+) у ВИЧ-инфицированных может достигать 40% циркулирующих мононуклеаров по сравнению с 5–10% у лиц без ВИЧ [24]. Эти клетки продуцируют цитокины и хемокины, поддерживающие хроническое воспалительное состояние миокарда [25].

Дисрегуляция моноцитарно-макрофагальной активации способствует ускоренному развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у пациентов с ВИЧ инфекцией. Она реализуется через усиленную продукцию активных форм кислорода, экспрессию молекул адгезии и хемокинов, формирование пенистых клеток и ускоренное развитие атеросклеротических бляшек [26]. Последующие инфаркты миокарда с замещением повреждённого миокарда рубцовой тканью формируют ишемическую кардиомиопатию и СНнФВ [27, 28].

### *Роль эпидемиологических факторов*

Помимо биологических механизмов, существенное значение имеют социальные и поведенческие факторы. Курение среди пациентов с ВИЧ инфекцией встречается значительно чаще, чем в общей популяции [29], что вносит вклад в развитие атеросклероза и СНнФВ. Аналогично, более высокая распространённость употребления метамфетаминов среди ВИЧ-инфицированных [30] связана с повышенным риском токсических кардиомиопатий и СНнФВ [31]. Хотя данные об этой ассоциации противоречивы, требуется дальнейшее изучение её роли в структуре СН у пациентов с ВИЧ [32].

## *Фиброз миокарда и хроническое воспаление*

Особое значение имеет профибротический эффект хронического воспаления. ВИЧ-инфицированные моноциты и макрофаги продуцируют избыточное количество IL-1 $\beta$ , активирующего инфламмасому NLRP3 и резидентные иммунные клетки сердца, что усиливает апоптоз миоцитов, синтез коллагена и образование рубцовой ткани [33,34]. Дополнительно ВИЧ-белки активируют TLR-рецепторы, усиливая воспалительные каскады [35]. Нарушение функции регуляторных Т-клеток способствует гиперпродукции TGF- $\beta$ 1 и активации миофибробластов [36].

## *Нарушение кишечного барьера как фактор СНнФВ*

Острая ВИЧ-инфекция сопровождается разрушением CD4+ Т-клеток кишечника и нарушением целостности эпителия, что ведёт к транслокации микробных продуктов и активации TLR/NLRP3-инфламмасы [37]. Помимо этого, у ВИЧ-инфицированных повышена продукция кишечных метаболитов, включая триметиламин-N-оксид (ТМАО), ассоциированный с развитием кардиального фиброза [38]. Эти изменения сохраняются даже на фоне успешной АРТ, формируя стойкий риск прогрессирования СНнФВ [39].

Таким образом, СНнФВ у людей с ВИЧ обусловлена сочетанием классических факторов (ишемическая болезнь сердца, токсические воздействия) и уникальных для этой популяции механизмов: хронического воспаления, профибротических каскадов и нарушения кишечного барьера. Даже в эпоху высокоэффективной АРТ эти процессы поддерживают высокий риск ремоделирования миокарда и прогрессирования СН.

## **Терапевтические подходы при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса у ВИЧ-инфицированных**

### *Базовые принципы*

Независимо от ВИЧ-статуса фундаментом лечения СНнФВ остаётся терапия, ориентированная на клинические рекомендации:  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также ингибиторы SGLT2; выбор схемы и титрация проводятся по общим алгоритмам ведения СНнФВ [8]. На этом фоне у ВИЧ-инфицированных рассматриваются дополнительные — преимущественно противовоспалительные и иммуномодулирующие — стратегии как потенциальные адъюванты при сохраняющемся «воспалительном» фенотипе ремоделирования миокарда.

### *Ингибирование IL-1 $\beta$*

Канакинумаб (моноклональное антитело к IL-1 $\beta$ ) в пилотных исследованиях у ВИЧ-инфицированных продемонстрировал снижение системного воспаления и признаков атеросклеротического поражения,

что делает ось IL-1 $\beta$ —инфламмама привлекательной мишенью у подгруппы пациентов с резидуальной воспалительной активностью на фоне подавленной вiremии [40]. Однако доказательств влияния на серьёзные сердечно-сосудистые исходы при СНнФВ у ВИЧ-инфицированных пока недостаточно.

### *Блокада IL-6 и таргетинг инфламмасы*

Изучаются подходы к подавлению цитокинового каскада с использованием тоцилизумаба (ингибитора рецептора IL-6), а также прямого воздействия на инфламмасому NLRP3 экспериментальными антагонистами её субъединиц [40]. Эти стратегии патофизиологически обоснованы (учёт IL-6-опосредованной активации миелоидных клеток и ключевой роли NLRP3 в фиброгенезе), но требуют строгой оценки профиля безопасности у пациентов с ВИЧ-инфекцией, включая риск оппортунистических инфекций и лекарственных взаимодействий с АРТ.

### *Модуляция TLR-сигнализации*

Для снижения врожденно-иммунной активации исследуется использование 4-аминохинолинов (гидрохлорохин) как регуляторов TLR-опосредованной сигнализации [41]. Корректное позиционирование таких средств допустимо лишь в рамках клинических исследований у тщательно отобранных пациентов с признаками «воспалительного» фенотипа ремоделирования.

### *Кишечный барьер и микробиота*

Учитывая вклад дисфункции кишечного барьера при ВИЧ в поддержание системного воспаления и профибротических каскадов (включая TLR/NLRP3-активацию), изучаются вмешательства, нацеленные на восстановление энтероцитарной целостности и состава микробиоты: пробиотики и трансплантация фекального микробиома (ТФМ) [41, 42]. Предпосылки патогенетически убедительны, однако необходимы рандомизированные исследования с клиническими конечными точками при СНнФВ.

### *Клиническое значение и критерии отбора больных*

На текущем этапе иммуномодуляция при СНнФВ у ВИЧ-инфицированных должна рассматриваться как дополнение к терапии по клиническим рекомендациям и оптимизированной АРТ исключительно в рамках протоколов — с прицельной стратификацией по биомаркерам резидуального воспаления (напр., высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6, sCD14/sCD163), признакам миокардиального фиброза (по данным МРТ сердца с картированием T1/ECV) и при условии стабильной вирусологической супрессии. Ключевые конечные точки — обратное ремоделирование ЛЖ, госпитализации по поводу СН и комбинированные МАСЕ-исходы (основные неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы); обязательна тщательная оценка безопасности и лекарственных взаимодействий с АРТ (СYP-опосредованные и P-gp-субстратные эффекты).

### *Ограничения и безопасность*

Большинство перечисленных подходов (ингибиторы IL-1 $\beta$ /IL-6, анти-NLRP3, ТФМ) пока не имеют подтверждённого преимущества в отношении клинических исходов при СНнФВ у ВИЧ-инфицированных и не входят в стандарты лечения; риски иммуносупрессии, реактивации латентных инфекций и влияния на вакцинный ответ требуют тщательной оценки в контролируемых исследованиях [40–42].

## **Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у ВИЧ-инфицированных**

Если в ранний период эпидемии ВИЧ доминирующим фенотипом СН была СНнФВ, то современные тенденции показывают всё более широкое распространение СНсФВ [8]. В отличие от СНнФВ, которая обусловлена гибелью кардиомиоцитов и замещением их рубцовой тканью, СНсФВ в большей степени формируется за счёт системных сопутствующих заболеваний и дисфункции кардиомиоцитов без выраженной цитолитической гибели клеток [15, 43]. Классически СНсФВ рассматривалась как следствие гипертонической болезни сердца, преимущественно у пожилых пациентов, у которых ригидность миокарда ограничивает способность к диастолическому расслаблению [44].

У ВИЧ-инфицированных хроническая активация врождённых иммунных клеток (моноцитов и макрофагов) ассоциирована с системным воспалением, жёсткостью аорты и повышением сосудистой ригидности, что патофизиологически сходно с механизмами гипертонической болезни [45]. При этом механизмы патологического фиброобразования, рассмотренные ранее для СНнФВ, могут манифестировать в виде фенотипа СНсФВ ещё до развития систолической дисфункции [46]. В многочисленных исследованиях у пациентов с ВИЧ показано повышение активности моноцитарно-макрофагального звена, включая периферический моноцитоз и усиление продукции хемокинов и цитокинов, участвующих в хемотаксисе и поддержании хронического воспаления [47]. Всё это создаёт почву для более высокой уязвимости к развитию СНсФВ у ВИЧ-инфицированных.

### *Кардиометаболическая дисфункция и метаболическое воспаление*

Хотя артериальная гипертензия остаётся одним из важнейших факторов риска СНсФВ, данные последних 15 лет демонстрируют, что кардиометаболическая дисфункция играет не менее важную роль [48]. Ожирение и метаболический синдром сопровождаются повышенной секрецией воспалительных цитокинов, включая IL-6, что формирует состояние «метаболического воспаления». Этот процесс как инициирует, так и усугубляет СНсФВ [49].

В экспериментальных моделях показано, что системное воспаление индуцирует тканевую гипоксию, которая метаболически перепрограммирует иммунные клетки (врождённые и адаптивные) с переходом на анаэробный гликолиз вместо митохондриального дыха-

ния [50]. Такое состояние энергетического стресса нарушает транскрипцию регуляторных генов, способствует дисфункции резидентных иммунных клеток миокарда, снижает их кардиопротективный потенциал и нарушает процессы «разрешения» воспаления [51]. В итоге формируется хроническая диастолическая дисфункция без явной гибели кардиомиоцитов [52]. С ростом распространённости ожирения этот кардиометаболический фенотип СНсФВ становится всё более значимым, включая более молодых пациентов [43].

### *Роль антиретровирусной терапии*

Существенным фактором риска развития метаболических нарушений у пациентов с ВИЧ являются побочные эффекты АРТ. Ранние схемы, включавшие ингибиторы протеаз, ассоциировались с выраженными нарушениями липидного обмена, липодистрофией и ожирением [53]. Несмотря на то, что эти препараты в значительной мере вытеснены, даже современные режимы АРТ — ингибиторы интегразы (INSTI), нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы обратной транскрипции (NRTI, NNRTI) — связаны с увеличением массы тела и изменением жирового распределения [54,55].

Недавние доклинические исследования показали, что широко используемые препараты первого ряда, такие как долутегравир и биктегравир, стимулируют адипогенез, гипертрофию адипоцитов и способствуют развитию ожирения [56]. Кроме того, INSTI могут нарушать физиологические процессы накопления жира, вызывая гипоксию адипоцитов, окислительный стресс и инсулинорезистентность [57]. Таким образом, несмотря на очевидные преимущества АРТ в снижении смертности, их метаболические побочные эффекты вносят дополнительный вклад в рост распространённости СНсФВ у пациентов с ВИЧ.

### *Нарушение регуляции кишечного барьера и жировой ткани*

Важным звеном патогенеза является нарушение кишечного барьера при ВИЧ-инфекции. Утрата целостности энтероцитарного слоя и транслокация липополисахаридов в кровотоки приводят к активации воспалительных каскадов, снижению эффективности обратного транспорта холестерина и нарушению функции ЛПВП [58]. Эти процессы усугубляют дислипидемию и метаболический стресс, повышая риск атеросклероза и метаболического воспаления.

Кроме того, показано, что некоторые ВИЧ-ассоциированные белки, даже при низком уровне вiremии, способны ингибировать дифференцировку преадипоцитов. Это приводит к гипертрофии адипоцитов, гипергликемии и стеатозу органов даже при нормальном индексе массы тела [59]. ВИЧ-инфекция ассоциирована также с нарушением функции *dicer*-РНКаза и дисфункцией белой жировой ткани [60]. В жировой ткани ВИЧ-инфицированных даже при нормальном ИМТ обнаруживают более высокую инфильтрацию CD8+ Т-клетками, аналогичную наблюдаемой у лиц с ожирением без ВИЧ [59, 61]. Такая инфильтрация усиливает воспаление адипоцитов и способствует развитию инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

СНсФВ у ВИЧ-инфицированных представляет собой мультифакторный фенотип, в основе которого лежит взаимодействие хронического воспаления, метаболических нарушений, побочных эффектов АРТ и дисфункции кишечного барьера и жировой ткани. Эти процессы создают повышенную предрасположенность к кардиометаболическому варианту СН, причём даже у пациентов без традиционных факторов риска (ожирение, артериальная гипертензия). Таким образом, СНсФВ становится ключевым клиническим фенотипом СН в популяции пациентов с ВИЧ-инфекцией.

## Терапевтические подходы при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у ВИЧ-инфицированных

С учётом растущей частоты кардиометаболической СН как в общей популяции, так и среди ВИЧ-инфицированных, а также особой уязвимости данной группы пациентов к кардиометаболическим расстройствам, ключевое значение приобретает оптимизация терапевтических стратегий, направленных на снижение метаболического воспаления. Эти стратегии включают как немедикаментозные подходы (модификация образа жизни), так и фармакологическое вмешательство.

### Статины и дислипидемия

Одной из наиболее изученных стратегий является использование статинов для коррекции дислипидемии. Их эффективность в снижении уровня холестерина и профилактике сердечно-сосудистых осложнений давно доказана в общей популяции. Последние европейские рекомендации по ведению дислипидемии рекомендуют терапию статинами лицам в возрасте от 40 лет, страдающим ВИЧ-инфекцией, для первичной профилактики, независимо от предполагаемого сердечно-сосудистого риска и уровня ЛПНП, для снижения риска сердечно-сосудистых событий; выбор статина должен основываться на возможном лекарственном взаимодействии [62]. Имеющиеся данные указывают, что статины также обладают высоким профилактическим потенциалом в отношении сердечно-сосудистых событий у ВИЧ-инфицированных [41, 43, 63]. Важное значение имеют результаты крупного исследования REPRIEVE, где питавастатин показал значительное снижение 5-летнего риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что подчёркивает роль этой стратегии в предупреждении кардиометаболической СН [64].

### SGLT2-ингибиторы

За пределами липидснижающей терапии растёт интерес к стандартным средствам лечения СН, обладающим противовоспалительными и метаболически модулирующими эффектами. Так, в исследовании EMPEROR-Preserved терапия эмпаглифлозином ассоциировалась со снижением частоты госпитализаций по поводу СН у пациентов с СНсФВ. Дополнительные биомаркеры указывают, что кардиопротективное действие

SGLT2-ингибитора могло быть связано с улучшением митохондриальной функции и снижением окислительного стресса [65,66].

### Агонисты рецепторов GLP-1

Другим перспективным направлением является использование агонистов рецепторов GLP-1. В исследовании STEP-HFrEF у пациентов с ожирением терапия семаглутидом привела к значимому улучшению симптомов СН и функционального статуса, а также к снижению уровня С-реактивного белка на 43,5% [67]. Более того, данные клинического исследования IIb фазы у ВИЧ-инфицированных, получающих АРТ, показали, что семаглутид способствует снижению массы тела, уменьшению окружности талии и улучшению маркеров метаболически-ассоциированных заболеваний печени, связанных с воспалительным фенотипом [68].

### Значение метаболического воспаления как терапевтической мишени

Суммарно, эти результаты указывают, что метаболическое воспаление может служить жизнеспособной терапевтической мишенью при кардиометаболической СНсФВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить оптимальные комбинации противовоспалительной и метаболической терапии, а также оценить, в какой мере модификация метаболического воспаления способна улучшить долгосрочные исходы при СНсФВ.

## Заключение

Обсуждённые выше данные подчёркивают многочисленные и разнообразные механизмы, посредством которых ВИЧ-инфекция способствует развитию как СНнФВ, так и СНсФВ. Независимо от клинического фенотипа — будь то усиление фиброза миокарда, повышенная предрасположенность к атеросклеротическим заболеваниям, нарушение организации иммунных клеток миокарда или изменение метаболизма кардиомиоцитов — ключевой патофизиологической темой остаётся дисрегуляция врождённого и адаптивного иммунитета, приводящая к хроническому патологическому воспалению.

Особый интерес в последние годы вызывает концепция метаболического воспаления как движущей силы формирования кардиометаболического фенотипа СН. Это открывает новые терапевтические возможности, включая стратегии, направленные на иммуномодуляцию и коррекцию метаболических нарушений.

С учётом того, что распространённость кардиометаболической СН растёт как в общей популяции, так и среди ВИЧ-инфицированных, дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении взаимосвязи между нарушением регуляции иммунной системы, хроническим воспалением и изменённым метаболизмом. Глубокое понимание этих взаимодействий имеет решающее значение для разработки таргетных терапевтических стратегий, способных улучшить прогноз у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Вклад авторов:**

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

**Газиева Э.В.:** концепция и дизайн исследования, редактирование статьи

**Гаврилов А.А.:** научная редакция рукописи, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

**Сулимова А.А.:** сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи

**Акимова А.Г.:** обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи

**Микитюк Д.А.:** поиск и анализ литературы, написание текста статьи

**Пысина М.В.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Зашезов А.А.:** сбор и анализ данных, участие в написании рукописи

**Орищенко А.В.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Королева Е.С.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Комиссарова Д.А.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Ковалевская Н.В.:** сбор и анализ данных, редактирование рукописи

**Беянин М.С.:** сбор и анализ данных, написание текста 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

**Gazieva E.V.:** concept and design of the study, editing of the article

**Gavrilov A.A.:** scientific revision of the manuscript, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article

**Sulimova A.A.:** collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article

**Akimova A.G.:** literature review, collection and analysis literary sources, writing the text and editing the article

**Mikityuk D.A.:** search and analysis of literature, writing the text of the article

**Pysina M.V.:** data collection and analysis, editing the manuscript

**Zashevov A.A.:** data collection and analysis, participation in writing the manuscript

**Orischenko A.V.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Koroleva E.S.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Komissarova D.A.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Kovalevskaya N.V.:** data collection and analysis, manuscript editing

**Belyanin M.S.:** data collection and analysis, writing the text of the manuscript

**Список литературы/ References:**

- Шеховцова Т.А., Дупляков Д.В. ВИЧ-инфекция и патология сердечно-сосудистой системы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(3):3370. Shekhovtsova T.A., Duplyakov D.V. HIV infection and cardiovascular pathology. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(3):3370. [In Russian] DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3370
- Турсунов Р.А., Канестри В.Г., Симонова Е.Г., и др. Антиретровирусная терапия — новая эпоха профилактики вич-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2018;10(1):37-46. Tursunov R.A., Kanestri V.G., Simonova E.G., et al ANTIRETROVIRUS THERAPY — A NEW EPOCH OF PREVENTION OF HIV INFECTION. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2018;10(1):37-46. [In Russian] DOI: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-37-46
- Горячева О.Г., Козиолова Н.А., Терехина Н.А. ВИЧ-ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):148-154. Goryacheva O.G., Koziovalova N.A., Terekhina N.A. HIV-associated cardiovascular pathology. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):148-154. [In Russian] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-148-154
- Sinha A, Feinstein MJ. Immune Dysregulation in Myocardial Fibrosis, Steatosis, and Heart Failure: Current Insights from HIV and the General Population. Curr HIV/AIDS Rep. 2021;18(1):63-72. doi: 10.1007/s11904-020-00536-9.
- Go AS, Reynolds K, Avula HR, et al Human Immunodeficiency Virus Infection and Variation in Heart Failure Risk by Age, Sex, and Ethnicity: The HIV HEART Study. Mayo Clin Proc. 2022;97(3):465-479. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.10.004.
- Feinstein MJ, Steverson AB, Ning H, et al Adjudicated Heart Failure in HIV-Infected and Uninfected Men and Women. J Am Heart Assoc. 2018;7(21):e009985. doi: 10.1161/JAHA.118.009985.
- Горячева О.Г. Особенности хронической сердечной недостаточности на фоне тромбоцитопении у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):126-134. Goryacheva O.G. Features of chronic heart failure on the background of thrombocytopenia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):126-134. (In Russ.) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-126-134>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- Freiberg MS, Chang CH, Skanderson M, et al Association Between HIV Infection and the Risk of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Preserved Ejection Fraction in the Antiretroviral Therapy Era: Results From the Veterans Aging Cohort Study. JAMA Cardiol. 2017;2(5):536-546. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0264.
- Yen YF, Ko MC, Yen MY, et al Human Immunodeficiency Virus Increases the Risk of Incident Heart Failure. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019;80(3):255-263. doi: 10.1097/QAI.0000000000001917.
- Erqou S, Lodebo BT, Masri A, et al Cardiac Dysfunction Among People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2019;7(2):98-108. doi: 10.1016/j.jchf.2018.10.006.
- Choi H, Dey AK, Sharma G, et al Etiology and pathophysiology of heart failure in people with HIV. Heart Fail Rev. 2021;26(3):497-505. doi: 10.1007/s10741-020-10048-8.
- Doria de Vasconcellos H, Post WS, Ervin AM, et al Associations Between HIV Serostatus and Cardiac Structure and Function Evaluated by 2-Dimensional Echocardiography in the Multicenter AIDS Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(7):e019709. doi: 10.1161/JAHA.120.019709.
- Rivera AS, Sinha A, Ahmad FS, et al Long-Term Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chronic Inflammatory Diseases and Heart Failure: An Analysis of Electronic Health Records. Circ Heart Fail. 2021;14(8):e008478. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008478.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- Schiattarella GG, Alcaide P, Condorelli G, et al Immunometabolic Mechanisms of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Nat Cardiovasc Res. 2022;1(3):211-222. doi: 10.1038/s44161-022-00032-w.
- Wu KC, Woldu B, Post WS, et al Prevention of heart failure, tachyarrhythmias and sudden cardiac death in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2022;17(5):261-269. doi: 10.1097/COH.0000000000000753
- Buggey J, Yun L, Hung CL, et al HIV and pericardial fat are associated with abnormal cardiac structure and function among Ugandans. Heart. 2020;106(2):147-153. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315346.
- Butler J, Greene SJ, Shah SH, et al Diastolic Dysfunction in Patients With Human Immunodeficiency Virus Receiving Antiretroviral Therapy: Results From the CHART Study. J Card Fail. 2020;26(5):371-380. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.10.011.
- González A, Ravassa S, Beaumont J, et al New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2011;58(18):1833-43. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.058.
- Raidel SM, Haase C, Jansen NR, et al Targeted myocardial transgenic expression of HIV Tat causes cardiomyopathy and mitochondrial damage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282(5):H1672-8. doi: 10.1152/ajpheart.00955.2001.

22. Sinha A, Feinstein M. Epidemiology, pathophysiology, and prevention of heart failure in people with HIV. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(2):134-141. doi: 10.1016/j.pcad.2020.01.002
23. Spadaro F, Cecchetti S, Fantuzzi L. Macrophages and Phospholipases at the Intersection between Inflammation and the Pathogenesis of HIV-1 Infection. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1390. doi: 10.3390/ijms18071390.
24. Williams DW, Eugenin EA, Calderon TM, et al Monocyte maturation, HIV susceptibility, and transmigration across the blood brain barrier are critical in HIV neuropathogenesis. *J Leukoc Biol*. 2012;91(3):401-15. doi: 10.1189/jlb.0811394.
25. Covino DA, Sabbatucci M, Fantuzzi L. The CCL2/CCR2 Axis in the Pathogenesis of HIV-1 Infection: A New Cellular Target for Therapy? *Curr Drug Targets*. 2016;17(1):76-110. doi: 10.2174/138945011701151217110917.
26. Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, et al Characteristics, Prevention, and Management of Cardiovascular Disease in People Living With HIV: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(2):e98-e124. doi: 10.1161/CIR.0000000000000695.
27. Tseng ZH, Moffatt E, Kim A, et al Sudden Cardiac Death and Myocardial Fibrosis, Determined by Autopsy, in Persons with HIV. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2306-2316. doi: 10.1056/NEJMoa1914279.
28. Халиков А.А., Кузнецов К.О., Искужина Л.Р., и др. Судебно-медицинские аспекты внезапной аутопсия-отрицательной сердечной смерти. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(3):59-63. Khalikov AA, Kuznetsov KO, Iskuzhina LR, et al Forensic aspects of sudden autopsy-negative cardiac death. *Forensic Medical Expertise*. 2021;64(3):59-63. [Russian]. <https://doi.org/10.17116/sudmed20216403159>
29. Frazier EL, Sutton MY, Brooks JT, et al Trends in cigarette smoking among adults with HIV compared with the general adult population, United States — 2009–2014. *Prev Med*. 2018;111:231-234. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.03.007.
30. Han B, Compton WM, Jones CM, et al Methamphetamine Use, Methamphetamine Use Disorder, and Associated Overdose Deaths Among US Adults. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(12):1329-1342. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2588.
31. Dickson SD, Thomas IC, Bhatia HS, et al Methamphetamine-Associated Heart Failure Hospitalizations Across the United States: Geographic and Social Disparities. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e018370. doi: 10.1161/JAHA.120.018370.
32. Martin T, Gianella S, Franklin D, et al Methamphetamine and cardiac disease among people with HIV infection. *HIV Med*. 2020;21(10):635-641. doi: 10.1111/hiv.12918.
33. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov*. 2020;6:36. doi: 10.1038/s41421-020-0167-x.
34. Mullis C, Swartz TH. NLRP3 Inflammasome Signaling as a Link Between HIV-1 Infection and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:95. doi: 10.3389/fcvm.2020.00095.
35. Guo H, Gao J, Taxman DJ, et al HIV-1 infection induces interleukin-1 $\beta$  production via TLR8 protein-dependent and NLRP3 inflammasome mechanisms in human monocytes. *J Biol Chem*. 2014;289(31):21716-26. doi: 10.1074/jbc.M114.566620.
36. Theron AJ, Anderson R, Rossouw TM, Steel HC. The Role of Transforming Growth Factor Beta-1 in the Progression of HIV/AIDS and Development of Non-AIDS-Defining Fibrotic Disorders. *Front Immunol*. 2017;8:1461. doi: 10.3389/fimmu.2017.01461.
37. Vujkovic-Cvijin I, Somsouk M. HIV and the Gut Microbiota: Composition, Consequences, and Avenues for Amelioration. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(3):204-213. doi: 10.1007/s11904-019-00441-w.
38. Colaco NA, Wang TS, Ma Y, et al Transmethylamine-N-Oxide Is Associated With Diffuse Cardiac Fibrosis in People Living With HIV. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e020499. doi: 10.1161/JAHA.120.020499.
39. Li X, Geng J, Zhao J, et al Trimethylamine N-Oxide Exacerbates Cardiac Fibrosis via Activating the NLRP3 Inflammasome. *Front Physiol*. 2019;10:866. doi: 10.3389/fphys.2019.00866.
40. Hsue PY, Li D, Ma Y, et al IL-1 $\beta$  Inhibition Reduces Atherosclerotic Inflammation in HIV Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2809-2811. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.038.
41. Kettelhut A, Bowman E, Funderburg NT. Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Strategies to Reduce Comorbidity Risk in People with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17(4):394-404. doi: 10.1007/s11904-020-00509-y.
42. d'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, et al Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(3):244-260. doi: 10.1002/iid3.160
43. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res*. 2023;118(18):3434-3450. doi: 10.1093/cvr/cvac120
44. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1953-9. doi: 10.1056/NEJMoa032566.
45. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):136-148. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.
46. Schelbert EB, Fridman Y, Wong TC, et al Temporal Relation Between Myocardial Fibrosis and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Baseline Disease Severity and Subsequent Outcome. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):995-1006. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2511
47. Glezeva N, Voon V, Watson C, et al Exaggerated inflammation and monocytosis associate with diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: evidence of M2 macrophage activation in disease pathogenesis. *J Card Fail*. 2015;21(2):167-77. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004.
48. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637
49. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):423-434. doi: 10.1093/cvr/cvaa217.
50. DeBerge M, Lantz C, Dehn S, et al Hypoxia-inducible factors individually facilitate inflammatory myeloid metabolism and inefficient cardiac repair. *J Exp Med*. 2021;218(9):e20200667. doi: 10.1084/jem.20200667.
51. Steffens S, Nahrendorf M, Madonna R. Immune cells in cardiac homeostasis and disease: emerging insights from novel technologies. *Eur Heart J*. 2022;43(16):1533-1541. doi: 10.1093/eurheartj/ehab842.
52. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, et al Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature*. 2019;568(7752):351-356. doi: 10.1038/s41586-019-1100-z.
53. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):964-75. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70271-8.
54. Kanters S, Renaud F, Rangaraj A, et al Evidence synthesis evaluating body weight gain among people treating HIV with antiretroviral therapy — a systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;48:101412. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101412.
55. Calza L, Borderi M, Colangeli V, et al Weight gain in treatment-naive HIV-1 infected patients starting abacavir/lamivudine/dolutegravir or tenofovir alafenamide/emtricitabine/bictegravir. *AIDS*. 2022;36(1):153-155. doi: 10.1097/QAD.0000000000003063.
56. Mausoléo A, Olivo A, Desjardins D, et al Prolonged Antiretroviral Treatment Induces Adipose Tissue Remodelling Associated with Mild Inflammation in SIV-Infected Macaques. *Cells*. 2022;11(19):3104. doi: 10.3390/cells11193104

57. Jung I, Tu-Sekine B, Jin S, et al Dolutegravir Suppresses Thermogenesis via Disrupting Uncoupling Protein 1 Expression and Mitochondrial Function in Brown/Beige Adipocytes in Preclinical Models. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1626-1636. doi: 10.1093/infdis/jjac175.
58. Funderburg NT, Mehta N. Lipid Abnormalities and Inflammation in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(4):218-25. doi: 10.1007/s11904-016-0321-0.
59. Godfrey C, Bremer A, Alba D, et al Obesity and Fat Metabolism in Human Immunodeficiency Virus-Infected Individuals: Immunopathogenic Mechanisms and Clinical Implications. *J Infect Dis.* 2019;220(3):420-431. doi: 10.1093/infdis/jiz118.
60. Mori MA, Thomou T, Boucher J, et al Altered miRNA processing disrupts brown/white adipocyte determination and associates with lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2014;124(8):3339-51. doi: 10.1172/JCI73468.
61. Lackey DE, Burk DH, Ali MR, et al Contributions of adipose tissue architectural and tensile properties toward defining healthy and unhealthy obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(3):E233-46. doi: 10.1152/ajpendo.00476.2013.
62. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190.
63. Kelly SG, Krueger KM, Grant JL, et al Statin Prescribing Practices in the Comprehensive Care for HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(1):e26-e29. doi: 10.1097/QAI.0000000000001454
64. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023;389(8):687-699. doi: 10.1056/NEJMoa2304146.
65. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
66. Regan JA, Truby LK, Tahir UA, et al Protein biomarkers of cardiac remodeling and inflammation associated with HFpEF and incident events. *Sci Rep.* 2022;12(1):20072. doi: 10.1038/s41598-022-24226-1.
67. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1069-1084. doi: 10.1056/NEJMoa2306963.
68. Schnell O, Almandoz J, Anderson L, et al CVOT summit report 2024: new cardiovascular, kidney, and metabolic outcomes. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):187. doi: 10.1186/s12933-025-02700-0.

### Информация об авторах

**Газиева Элина Вельтуровна** — студент 5 курса, лечебный факультет Российский университет медицины Минздрава России, e-mail: forib@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5425-584X>

**Гаврилов Антоний Алексеевич** — студент, 5 курс, факультет институт клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, e-mail: Gavrilovantonii14@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2402-7684>

**Сулимова Агата Алексеевна** — студент, 5 курс, педиатрический факультет, Башкирский государственный медицинский университет, e-mail: agata0206@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9984-6664>

**Акимова Александра Геннадиевна** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Российский университет медицины Минздрава России, e-mail: aag\_2003@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7524-3536>

**Микитюк Диана Александровна** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, e-mail: diana\_mikityuk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8048-2681>

**Пысина Мария Вячеславовна** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Российский национальный исследовательский медицинский

университет им. Н.И. Пирогова, e-mail: Mrn.maria@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0053-6314>

**Зашезов Астемир Анзорович** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Российский Университет Медицины, e-mail: zaszhezov\_astemir@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0905-7229>

**Орищенко Алена Витальевна** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет, e-mail: alyona03112002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1073-9397>

**Королева Елена Сергеевна** — студент, 5 курс, институт педиатрии, Самарский государственный медицинский университет, e-mail: elena.koroleva.2002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2848-254X>

**Комиссарова Дарья Андреевна** — студент, 5 курс, Лечебный факультет, Саратовский государственный медицинский университет (СГМУ) имени В.И. Разумовского, e-mail: darya.komissarova.002@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1854-1698>

**Ковалевская Наталья Владимировна** — студент, 5 курс, педиатрический факультет, Ростовский Государственный Медицинский Университет, e-mail: kovalevskayanatasha0@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7087-7720>

**Белянин Максим Сергеевич** — студент, 5 курс, лечебный факультет, Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, e-mail: maksimka\_belyanin@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8205-1181>;

### Author information

**Elina V. Gazieva** — student, Russian University of Medicine, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: forib@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5425-584X>

**Anthony A. Gavrilov** — student, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 5 th year, Faculty of Clinical Medicine, e-mail: Gavrilovantonii14@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2402-7684>

**Agata A. Sulimova** — student, Bashkir State Medical University, 5 th year, Faculty of Pediatrics, e-mail: agata0206@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9984-6664>

**Alexandra G. Akimova** — student, Russian University of Medicine, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: aag\_2003@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-7524-3536>

**Diana A. Mikityuk** — student, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: diana\_mikityuk@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-8048-2681>

**Maria V. Pysina** — student, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 5th year, Faculty of Medicine, e-mail: Mrn.maria@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-0053-6314>

**Astemir A. Zaszhezov** — student, Russian University of Medicine, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: zaszhezov\_astemir@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-0905-7229>

**Alena V. Orischenko** — student, Kuban State Medical University, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: alyona03112002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1073-9397>

**Elena S. Koroleva** — student, Samara State Medical University, 5 th year, Institute of Pediatrics, e-mail: elena.koroleva.2002@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-2848-254X>

**Darya A. Komissarova** — student, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 5 th year, Faculty of Medicine, e-mail: darya.komissarova.002@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1854-1698>

**Natalia V. Kovalevskaya** — student, Russian University of Medicine, 5 th year, Faculty of Pediatrics, e-mail: kovalevskayanatasha0@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-7087-7720>

**Maxim S. Belyanin** — student, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 5th year, Faculty of Medicine, e-mail: maksimka\_belyanin@bk.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8205-1181>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-175-186

УДК 616.8-009.7:616.831.191-085.847

EDN: EYZPVH

**Н.А. Супонева, Д.А. Грозова, О.А. Кириченко, А.В. Белопасова**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, Россия

## НЕИНВАЗИВНАЯ ВАГУСНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ (НВНС): ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, ТИННИТУСЕ, НАРУШЕНИЯХ СНА И ТРЕВОГЕ

**N.A. Suponeva, D.A. Grozova, O.A. Kirichenko, A.V. Belopasova**

Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russia

## Noninvasive Vagus Nerve Stimulation (NVNS): A Review of Research on Headache, Tinnitus, Sleep Disorders and Anxiety

### Резюме

Неинвазивная вагусная нейростимуляция (НВНС) — перспективный метод лечения, который изучается и показывает положительные результаты при большом спектре заболеваний. Стимуляция осуществляется через поверхностные электроды в проекции шейной части или ушной (аурикулярной) ветви блуждающего нерва. Возрастающий интерес к НВНС обусловлен простотой, доступностью, безопасностью и хорошей переносимостью, однако до настоящего времени в России данный метод не нашел широкого применения. В данном обзоре представлены основные параметры, используемые для стимуляции аурикулярной ветви и шейной части блуждающего нерва, а также результаты клинических исследований по использованию НВНС при головной боли, тиннитусе, нарушениях сна и тревоге. Обсуждены рекомендации FDA по применению стимулятора шейного отдела блуждающего нерва при головной боли, а также вопросы, необходимые для повышения уровня доказательной базы НВНС при различных нозологиях. Обозначена востребованность и перспективность разработки отечественного устройства для стимуляции периферической ветви вагуса, с целью более широкого внедрения методики в практику и накопления опыта его амбулаторного применения.

**Ключевые слова:** неинвазивная стимуляция блуждающего нерва, вагус, головная боль, мигрень, тиннитус, бессонница

### Конфликт интересов

Соавтор статьи Супонева Н.А. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Супонева Н.А. не участвовала в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 26.09.2025 г.

Одобрена рецензентом 13.01.2026 г.

Принята к публикации 15.02.2026 г.

**Для цитирования:** Супонева Н.А., Грозова Д.А., Кириченко О.А. и др. НЕИНВАЗИВНАЯ ВАГУСНАЯ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ (НВНС): ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ, ТИННИТУСЕ, НАРУШЕНИЯХ СНА И ТРЕВОГЕ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 175-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-175-186. EDN: EYZPVH

### Abstract

Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) is a promising treatment showing positive results for a wide range of diseases and is currently under active investigation. Surface electrodes are used to stimulate the cervical or auricular branch of the vagus nerve. The growing interest in nVNS is driven by its simplicity, accessibility, safety, and good tolerability. However, to date, this method has not been widely adopted in Russia. This review covers the main stimulation parameters for auricular and cervical vagus nerve targets and the clinical evidence supporting nVNS use in managing headache, tinnitus, sleep disorders, and anxiety. We discuss FDA guidance on cervical VNS for headache and the research gaps that need to be filled to advance the evidence for nVNS in various conditions. We emphasize the necessity and prospects for a domestic (Russian) peripheral vagus nerve stimulation device, which would promote wider clinical integration and data collection on outpatient use.

**Key words:** noninvasive vagus nerve stimulation, vagus, headache, migraine, tinnitus, insomnia

### Conflict of interests

Co-author of the article Suponeva N.A. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Suponeva N.A. was not involved 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

Article received on 26.09.2025

Reviewer approved 13.01.2026

Accepted for publication on 15.02.2026

**For citation:** Suponeva N.A., Grozova D.A., Kirichenko O.A. et al Noninvasive Vagus Nerve Stimulation (NVNS): A Review of Research on Headache, Tinnitus, Sleep Disorders and Anxiety. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 175-186. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-175-186. EDN: EYZPVH

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия, нВНС — неинвазивная вагусная нейростимуляция, PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index, Питтсбургский индекс качества сна, FDA — Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

## Введение

На протяжении последних десятилетий в лечении неврологических заболеваний активно используются методы нейромодуляции. Одним из них является инвазивная стимуляция блуждающего нерва, которая одобрена для лечения эпилепсии и депрессии у пациентов старше 12 лет Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [1]. Несмотря на минимальную инвазивность, процедура оказалась сопряжена с риском осложнений во время имплантации устройства: развитием брадикардии, перитрахеальной гематомы в связи с близким расположением блуждающего нерва к сонной артерии, респираторных осложнений — дисфункции голосовых связок и одышки [2]. Описаны редкие случаи возникновения поздних брадикардий и тяжелых асистолий у пациентов с имплантированными устройствами [3]. Эти аспекты по-прежнему ограничивают распространение и широкое внедрение инвазивной стимуляции вагуса.

Альтернативным методом, лишенным ограничений инвазивной стимуляции, является неинвазивная вагусная нейростимуляция (нВНС). С помощью нВНС воздействие осуществляется через поверхностные электроды в проекции шейной части или ушной (аурикулярной) ветви блуждающего нерва [2,4]. Нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе данного метода, в значительной степени изучены на доклиническом уровне. Если вкратце, то при стимуляции блуждающего нерва происходит передача афферентных сигналов в ядро одиночного пути, которое активирует голубое пятно к выработке норадреналина. Его высвобождение, в свою очередь, стимулирует дорсальное ядро шва к повышению уровня серотонина, что связано с усилением синаптической пластичности и нейрогенеза. Также стимуляция блуждающего нерва приводит к активации базального ядра, которое управляет холинергической системой, играющей значимую роль в нейропластичности, в том числе через механизмы долговременной потенциации [5].

Потенциал нВНС не ограничивается лечением депрессии и эпилепсии. Терапевтический потенциал

данного метода изучается при широком спектре неврологических заболеваний: головной боли, шуме в ушах, бессоннице, болевых синдромах, синдроме беспокойных ног, болезни Паркинсона и т.д. [4,5]. К нежелательным эффектам при использовании нВНС относится раздражение кожных покровов в месте стимуляции, реже пациенты сообщают о головной боли, головокружении, тошноте, назофарингите и др. [6]. До настоящего времени в России метод нВНС не нашел широкого применения.

**Целью данной статьи** является обзор и систематизация исследований по использованию нВНС для лечения головной боли, тиннитуса, нарушений сна и тревоги.

Поиск публикаций проводился по базам данных PubMed (включая Medline), Web of Science, а также российским научным электронным библиотекам «КиберЛенинка» и eLibrary.Ru. Для поиска информации были использованы следующие ключевые слова: «неинвазивная стимуляция блуждающего нерва», «вагус», «головная боль», «мигрень», «тиннитус», «бессонница».

## Применение нВНС при головной боли, тиннитусе, нарушениях сна и тревоге

Краткая характеристика работ по исследованию эффективности нВНС представлена в табл. 1.

### *нВНС в терапии головных болей*

Особую нишу в немедикаментозном лечении первичных цефалгий занимают методы электрической нейромодуляции, в число которых входит нВНС [7].

Первым прибором для стимуляции шейного отдела блуждающего нерва стал gammaCore («ElectroCore, Inc.», США). Результаты пилотного исследования P.J. Goadsby и соавт., опубликованного в 2014 г., продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость шейной нВНС для купирования приступов эпизодической мигрени [8]. Дальнейшие работы

подтвердили эффективность нВНС: ее применение значимо снижало частоту, интенсивность и продолжительность приступов мигрени, уменьшало использование анальгетиков, а также облегчало сопутствующие функциональные ограничения, нарушения сна и депрессию [9-12]. Эффективность купирования приступов головной боли у пациентов с эпизодической мигренью, согласно результатам двойного слепого, рандомизированного контролируемого исследования PRESTO, соответствует уровню доказательности 1b [12]. Превентивное действие нВНС при хронической мигрени в виде снижения количества дней с головной

болью было показано в исследовании S.D. Silberstein и соавт. (уровень доказательности 2b), опубликованного в 2016 г. [13]. Помимо мигрени, нВНС может облегчать болевые приступы у пациентов с тригеминальными вегетативными цефалгиями [14-17], среди которых более убедительные результаты (уровень доказательности 1b) были показаны при эпизодической кластерной головной боли [15,16]. Применение стимулятора шейного отдела блуждающего нерва gammaCore Sapphire одобрено FDA при следующих нозологиях: мигрень, кластерная головная боль, гемикрания континуа и пароксизмальная гемикрания [18] (табл 2).

**Таблица 1.** Краткая характеристика работ по исследованию эффективности нВНС при головной боли, тиннитусе, нарушениях сна и тревоге

Автор, год, ссылка	Нозология (количество пациентов)	Место стимуляции (сторона)	Параметры стимуляции:	Схема лечения	Результат
			1. длительность 2. интенсивность 3. частота		
P.J. Goadsby и соавт., 2014 [8]	эпизодическая мигрень (30)	шея (R)	1. не указано 2. не указано 3. не указано	– 2 дозы x 90 сек (интервал 15 мин) после начала головной боли – период наблюдения 6 нед	Через 2 часа от начала головной боли: – при средней и тяжелой атаке — отсутствие боли в 21 % (первый приступ) / 22 % (все приступы) – при легкой атаке — отсутствие боли в 63 % (первый приступ) / 38 % (все приступы)
P. Barbanti и соавт., 2015 [9]	хроническая мигрень (50)	шея (R)	1. не указано 2. не указано 3. не указано	– 2 дозы x 120 сек (интервал 3 мин) в течение 20 мин от начала легкой или умеренной головной боли – период наблюдения 2 нед	48 пациентов: – через 1 час: снижение на ≥50 % по ВАШ у 56,3 % пациентов, ВАШ =0 у 35,4 % пациентов – через 2 часа — снижение на ≥50 % по ВАШ у 64,6 % пациентов, ВАШ =0 у 39,6 % пациентов  131 приступ мигрени: – через 1 час: снижение на ≥50 % по ВАШ в 38,2 % приступов, ВАШ =0 в 17,6 % приступов – через 2 часа — снижение на ≥50 % по ВАШ в 51,1 % приступов, ВАШ =0 в 22,9 % приступов
T.M. Kinfe и соавт., 2015 [10]	рефрактерная мигрень и нарушения сна (20)	шея (L, R)	1. 1 мс 2. до 24 В 3. 25 Гц	– для лечения — 120 сек с каждой стороны – для профилактики — 120 сек с каждой стороны, 2 р/д, 3 мес	– снижение частоты (p <0,01), интенсивности (p <0,0001) и продолжительности (p <0,002) приступов мигрени – улучшение работоспособности, качества сна и симптомов депрессии (p <0,05)
L. Grazzi и соавт., 2016 [11]	менструальная мигрень (51)	шея (L, R)	1. 0,2 мс 2. до 60 мА 3. 25 Гц	– 120 сек с каждой стороны, 3 р/д – за 3 дня до предполагаемого начала менструации до +3 дней после ее окончания в течение каждого цикла 12-недельного периода лечения	снижение количества дней менструальной мигрени, уменьшение использования анальгетиков (p <0,001)
C. Tassorelli и соавт., 2018 [12]	эпизодическая мигрень (120)	шея (L, R)	1. 0,2 мс 2. 60 мА 3. 25 Гц	120 сек с каждой стороны в течение 20 мин от начала головной боли	нВНС превосходит плацебо по купированию головной боли через 30 и 60 минут от начала приступа (p <0,01), увеличивает вероятность легкой боли или ее отсутствия через 2 часа после стимуляции
S.D. Silberstein и соавт., 2016 [13]	хроническая мигрень (59)	шея (R)	1. не указано 2. до 60 мА 3. не указано	– 2 дозы x 120 сек (интервал 5-10 мин), 3р/д – период наблюдения 8 мес	снижение количества дней с головной болью по сравнению с исходными показателями (p <0,01)

Таблица 1. (Продолжение)

Автор, год, ссылка	Нозология (количество пациентов)	Место стимуляции (сторона)	Параметры стимуляции:	Схема лечения	Результат
			1. длительность 2. интенсивность 3. частота		
C. Gaul и соавт., 2016 [14]	хроническая кластерная головная боль (45)	шея (R)	1. не указано 2. 60 мА 3. 25 Гц	3 дозы x 120 сек, 2р/д	большее снижение количества приступов головной боли в неделю по сравнению с контрольной группой (p = 0,02)
S.D. Silberstein и соавт., 2016 [15]	эпизодическая и хроническая кластерная головная боль (150)	шея (R)	1. 0,2 мс 2. до 60 мА 3. 25 Гц	3 дозы x 120 сек (интервал 1 мин)	в группе нВНС большее число пациентов с эпизодической кластерной головной болью ответили на лечение (ВАШ = 0 или 1 через 15 мин) (p = 0,008)
P.J. Goadsby и соавт., 2018 [16]	эпизодическая и хроническая кластерная головная боль (48)	шея (на стороне приступа)	1. 0,2 мс 2. до 24 В 3. 5 кГц	3 дозы x 120 сек	в группе нВНС большая доля приступов эпизодической кластерной головной боли была купирована в течение 15 мин (p < 0,01)
A. Straube и соавт., 2015 [19]	хроническая мигрень (46)	ухо, раковина (L)	1. 0,25 мс 2. до болевых ощущений 3. 1 Гц или 25 Гц	4 часа в день, 12 недель	стимуляция с частотой 1 Гц приводит к большему сокращению дней с головной болью за 28-дневный период по сравнению со стимуляцией с частотой 25 Гц (p = 0,035)
J. Lehtimäki и соавт., 2013 [26]	тиннитус (10)	ухо, козелок (L)	1. не указано 2. выше сенсорного порога (около 0,8 мА) 3. 25 Гц	7 сеансов x 45/60 мин	снижение тяжести симптомов тиннитуса (опросники THI, mini-TQ), улучшение настроения (опросник WHO-5); статистическая проверка не проводилась
P.M. Kreuzer и соавт., 2014 [31]	тиннитус (50)	не указано	1. не указано 2. 0,1-10 мА 3. 25 Гц	– фаза I: 6 часов в день – фаза II: 4 часа в день – период наблюдения 24 нед	– фаза I (прекращена преждевременно из-за двух сердечных событий) — снижение баллов по TQ (p = 0,036) – фаза II — незначимое снижение баллов по TQ (p = 0,146)
Z. Mei и соавт., 2014 [27]	тиннитус (32)	ухо, раковина (не указано)	1. 1 мс 2. 1 мА 3. 20 Гц	– 20 мин, 2 р/д – ежедневно в течение 8 недель	большая эффективность (опросники THI, TDI) в основной группе (нВНС + звуковая терапия) по сравнению с контрольной через 8 нед (p < 0,05)
H.J. Shim и соавт., 2015 [28]	тиннитус (30)	ухо, раковина (L)	1. 0,2 мс 2. 1-10 мА (до болевого порога) 3. 25 Гц	10 сеансов x 30 мин	– незначимое снижение баллов по THI (p = 0,339) – снижение громкости (p = 0,005) и осознания шума (p = 0,020)
W.C. Suk и соавт., 2018 [29]	тиннитус (24)	ухо (полость, челнок и козелок) (не указано)	1. 0,2 мс 2. до болевого порога 3. 30 Гц	4 сеанса x 12 мин (каждый участок по 4 мин) в течение 2 нед (день 1-3-8-10)	Через 1 месяц после окончания сеансов: – снижение характеристик шума (громкость, осознание, раздражение, влияние на жизнь) (p < 0,05) – снижение баллов по THI (p < 0,001) – снижение баллов по BDI (p = 0,004)
Т.Ю. Владимирова и соавт., 2023 [30]	тиннитус (25)	ухо, челнок (L)	1. не указано 2. 10 мА 3. 1-30 Гц	14 сеансов x 10 мин	пациенты основной группы (нВНС + медикаменты) на 60% чаще имели положительный эффект от лечения по следующим показателям: оценка силы субъективного ушного шума, тонус вегетативной нервной системы, баллы по THI, качественные характеристики слуха
M. Luo и соавт., 2017 [40]	первичная бессонница (35)	нет данных	нет данных	– 30 мин, 2 р/д – 5 дней в неделю в течение 4 нед	– снижение баллов по PSQI в конце 2-й недели (p < 0,05) – снижение баллов по HAMD и НАМА в конце 4-й и 6-й недели (p < 0,05)
Y. Jiao и соавт., 2020 [41]	бессонница (31)	ухо, раковина (с обеих сторон)	1. не указано 2. корректировалась участниками 3. 20 Гц — 10 с, 4 Гц — 5 с	– 30 мин, 2 р/д – 5 дней подряд в неделю в течение 4 нед	значимое снижение баллов по PSQI в основной группе (нВНС) на 4-й неделе, без значимой разницы по сравнению с контрольной (фиктивная нВНС)

Таблица 1. (Окончание)

Автор, год, ссылка	Нозология (количество пациентов)	Место стимуляции (сторона)	Параметры стимуляции: 1. длительность 2. интенсивность 3. частота	Схема лечения	Результат
Y. Wu и соавт., 2022 [42]	бессонница (15)	ухо, раковина (с обеих сторон)	1. 0,2 2. 1 мА 3. 20 Гц	– 20 мин, 2 р/д – 1 мес	более значимое снижение баллов по PSQI в основной группе (нВНС) по сравнению с контрольной (фиктивная нВНС) (p = 0,027)
L. Zhang и соавт., 2023 [43]	высотная бессонница (33)	ухо, козелок (L)	1. 0,5 2. не указано 3. 25 Гц	– 45 мин, 1 р/д – 5 дней подряд в неделю в течение 4 нед	– значимое снижение баллов по PSQI, ISI и GAD-7 в основной группе (нВНС) и группе КПТ – эффективность нВНС через 4 и 8 недель после лечения выше, чем у КПТ
S. Zhang и соавт., 2024 [45]	бессонница (36)	ухо, челнок и полость (с обеих сторон)	1. 0,2 мс ± 30 % 2. 0,8-1,5 мА (до болевого порога) 3. 20 Гц — 10 с, 4 Гц — 5 с	– 30 мин, 2 р/д – 5 дней подряд в неделю в течение 8 нед – период наблюдения 20 нед	– более значимое снижение баллов по PSQI, ISI, HAMD, НАМА, FFS через 8 недель в основной группе (нВНС) по сравнению с контрольной (фиктивная нВНС) (p < 0,001) – преимущество нВНС сохранялось в течение 20-недельного периода наблюдения
J.W. Yeom и соавт., 2025 [44]	бессонница (нет данных)	нет данных	нет данных	30 мин ежедневно в течение 6 нед	– более значимое снижение баллов по PSQI (p = 0,009) и ISI (p = 0,023) в основной группе (нВНС) по сравнению с контрольной (фиктивная нВНС) – увеличение общего времени сна (p = 0,019) и улучшение качества жизни в группе нВНС (p = 0,047)
V. Srinivasan и соавт., 2024 [46]	тревожное расстройство (нет данных)	нет данных	нет данных	– 30 мин – 4 дня в неделю в течение 4 нед	более значимое снижение симптомов тревоги (опросник GAD-7) и уровня кортизола в слюне в основной группе (нВНС) по сравнению с контрольной (ПМП по Джекобсону)
V. Srinivasan и соавт., 2024 [47]	тревожное расстройство и нарушения сна (нет данных)	нет данных	нет данных	– 30 минут – 3 дня в неделю в течение 4 нед	значительное улучшение качества сна и снижение беспокойства через 4 недели (p = 0,001)

**Примечание.** ВАШ — визуально-аналоговая шкала; КПТ — когнитивно-поведенческая терапия; нВНС — неинвазивная вагусная нейростимуляция; ПМП — прогрессивная мышечная релаксация; BDI — Beck Depression Inventory, шкала депрессии Бека; FFS — Flinders Fatigue Scale, шкала усталости Флиндерса; GAD-7 — Generalized Anxiety Disorder-7, шкала генерализованного тревожного расстройства; HAMA — Hamilton Anxiety Rating Scale, шкала оценки тревоги Гамильтона; HAMD — Hamilton Rating Scale for Depression, шкала оценки депрессии Гамильтона; ISI — Insomnia Severity Index, индекс тяжести инсомнии; L — left, слева; PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index, Питтсбургский индекс качества сна; R — right, справа; TDI — Tinnitus Dysphoria Inventory, оценка дисфории при тиннитусе; THI — Tinnitus Handicap Inventory, шкала тяжести тиннитуса; TQ — Tinnitus Questionnaire, опросник по тиннитусу; WHO-5 — World Health Organization-Five Well-Being Index, короткий опросник благополучия

Table 1. Brief description of studies of the effectiveness of nVNS in headache, tinnitus, sleep disorders and anxiety

Author, year, reference	Nosology (number of patients)	Stimulation site (side)	Stimulation parameters: 1. pulse width 2. intensity 3. frequency	Treatment regimen	Result
P.J. Goadsby et al, 2014 [8]	episodic migraine (30)	neck (R)	1. NS 2. NS 3. NS	– 2 x 90s doses (15 min apart) after the onset of the headache – follow-up period — 6 weeks	2 hours after onset of headache: – with moderate and severe attack — no pain in 21% (first attack)/22% (all attacks) – with mild attack — 63% pain free (first attack)/38% pain free (all attacks)
P. Barbanti et al, 2015 [9]	chronic migraine (50)	neck (R)	1. NS 2. NS 3. NS	– 2 x 120s doses (3 min apart) within 20 min of the onset of mild or moderate headache – follow-up period — 2 weeks	48 patients: – after 1 hour: ≥ 50% reduction in VAS in 56,3% of patients, VAS = 0 in 35,4% of patients – after 2 hours: ≥ 50% reduction in VAS in 64,6% of patients, VAS = 0 in 39,6% of patients  131 migraine attacks: – after 1 hour: ≥ 50% reduction in VAS in 38,2% of attacks, VAS = 0 in 17,6% of attacks – after 2 hours: ≥ 50% reduction in VAS in 51,1% of attacks, VAS = 0 in 22,9% of attacks

Table 1. (Continued)

Author, year, reference	Nosology (number of patients)	Stimulation site (side)	Stimulation parameters: 1. pulse width 2. intensity 3. frequency	Treatment regimen	Result
T.M. Kinfe et al., 2015 [10]	treatment-refractory migraine and sleep disturbance (20)	neck (L, R)	1. 1 ms 2. up to 24 V 3. 25 Hz	– for treatment — 120s on each side – for prevention — 120s on each side, 2 times a day, 3 months	– decreased frequency ( $p < 0,01$ ), intensity ( $p < 0,0001$ ) and duration ( $p < 0,002$ ) of migraine attacks – improvement in performance, sleep quality and depressive symptoms ( $p < 0,05$ )
L. Grazi et al., 2016 [11]	menstrual /menstrually related migraine (51)	neck (L, R)	1. 0,2 ms 2. up to 60 mA 3. 25 Hz	– 120s on each side, 3 times a day – from –3 days before estimated onset of menstruation through +3 days after the end of menstruation during each cycle of the 12-week treatment period	reduction in the number of menstrual migraine/menstrually related migraine days and analgesic use ( $p < 0,001$ )
C. Tassorelli et al., 2018 [12]	episodic migraine (120)	neck (L, R)	1. 0,2 ms 2. 60 mA 3. 25 Hz	120s on each side within 20 min of the onset of headache	nVNS is superior to placebo for pain freedom at 30 minutes and 60 minutes after the onset of the attack ( $p < 0,01$ ), increases the probability of having mild pain or being pain-free 2 hours poststimulation
S.D. Silberstein et al., 2016 [13]	chronic migraine (59)	neck (R)	1. NS 2. up to 60 mA 3. NS	– 2 x 120s doses (5-10 min apart), 3 times a day – follow-up period — 8 months	reduction in the number of headache days compared to baseline ( $p < 0,01$ )
C. Gaul et al., 2016 [14]	chronic cluster headache (45)	neck (R)	1. NS 2. 60 mA 3. 25 Hz	3 x 120s doses, 2 times a day	a greater reduction in the number of headache attacks per week compared with the control group ( $p = 0,02$ )
S.D. Silberstein et al., 2016 [15]	episodic and chronic cluster headache (150)	neck (R)	1. 0,2 ms 2. up to 60 mA 3. 25 Hz	3 x 120s doses (1 min apart)	in the nVNS group, more patients with episodic cluster headache responded to treatment (VAS = 0 or 1 after 15 minutes) ( $p = 0,008$ )
P.J. Goadsby et al., 2018 [16]	episodic and chronic cluster headache (48)	neck (on the attack side)	1. 0,2 ms 2. up to 24 V 3. 5 kHz	3 x 120s doses	in the nVNS group, a higher proportion of episodic cluster headache attacks achieved pain-free status within 15 minutes ( $p < 0,01$ )
A. Straube et al., 2015 [19]	chronic migraine (46)	ear, concha (L)	1. 0,25 ms 2. below pain threshold 3. 1 Hz or 25 Hz	4h a day, 12 weeks	stimulation with a frequency of 1 Hz leads to a greater reduction in headache days over a 28-day period compared to stimulation with a frequency of 25 Hz ( $p = 0,035$ )
J. Lehtimäki et al., 2013 [26]	tinnitus (10)	ear, tragus (L)	1. NS 2. above sensory threshold (about 0,8 mA) 3. 25 Hz	7 sessions x 45/60 min	decreased severity of tinnitus symptoms (THI and mini-TQ questionnaires), improved mood (WHO-5 questionnaire); no statistical verification was performed
P.M. Kreuzer et al., 2014 [31]	tinnitus (50)	NS	1. NS 2. 0,1-10 mA 3. 25 Hz	– phase I: 6h a day – phase II: 4h a day – follow-up period — 24 weeks	– phase I (terminated prematurely due to two cardiac events) — decreased TQ scores ( $p = 0,036$ ) – phase II — insignificant decrease in TQ scores ( $p = 0,146$ )
Z. Mei et al., 2014 [27]	tinnitus (32)	ear, concha (NS)	1. 1 ms 2. 1 mA 3. 20 Hz	– 20 min, 2 times a day – daily for 8 weeks	higher efficacy (THI and TDI questionnaires) in the main group (nVNS + sound therapy) compared with the control group after 8 weeks ( $p < 0,05$ )
H.J. Shim et al., 2015 [28]	tinnitus (30)	ear, concha (L)	1. 0,2 ms 2. 1-10 mA (below pain threshold) 3. 25 Hz	10 sessions x 30 min	– insignificant decrease in THI scores ( $p = 0,339$ ) – decrease in tinnitus loudness ( $p = 0,005$ ) and tinnitus awareness ( $p = 0,020$ )
W.C. Suk et al., 2018 [29]	tinnitus (24)	ear (cavum, cymba and tragus) (NS)	1. 0,2 ms 2. below pain threshold 3. 30 Hz	4 sessions x 12 min (each site for 4 min) for 2 weeks (day 1-3-8-10)	1 month after the end of the sessions: – reduction of tinnitus characteristics (loudness, awareness, annoyance and effect on life) ( $p < 0,05$ ) – decrease in THI scores ( $p < 0,001$ ) – decrease in BDI scores ( $p = 0,004$ )

Table 1. (The end)

Author, year, reference	Nosology (number of patients)	Stimulation site (side)	Stimulation parameters: 1. pulse width 2. intensity 3. frequency	Treatment regimen	Result
T.Yu. Vladimirova et al, 2023 [30]	tinnitus (25)	ear, cymba (L)	1. NS 2. 10 mA 3. 1-30 Hz	14 sessions x 10 min	patients of the main group (nVNS + medications) were 60% more likely to have a positive effect from treatment in the following indicators: the assessment of the strength of subjective ear noise, the tone of the autonomic nervous system, the results of the THI questionnaire, the qualitative hearing characteristics
M. Luo et al, 2017 [40]	primary insomnia (35)	no data	no data	– 30 min, 2 times a day – 5 days a week, for 4 weeks	– decrease in PSQI scores at the end of the 2nd week (p <0,05) – decrease in HAMD and HAMA scores at the end of weeks 4 and 6 (p <0,05)
Y. Jiao et al, 2020 [41]	insomnia (31)	ear, concha (on both sides)	1. NS 2. adjusted by participants 3. 20 Hz — 10 s, 4 Hz — 5 s	– 30 min, 2 times a day – 5 consecutive days a week, for 4 weeks	significant decrease in PSQI score in the main group (nVNS) at week 4, with no significant difference compared to the control group (sham nVNS)
Y. Wu et al, 2022 [42]	insomnia (15)	ear, concha (on both sides)	1. 0,2 ms 2. 1 mA 3. 20 Hz	– 20 min, 2 times a day – 1 month	a more significant decrease in PSQI scores in the main group (nVNS) compared with the control group (sham nVNS) (p =0,027)
L. Zhang et al, 2023 [43]	altitude insomnia (33)	ear, tragus (L)	1. 0,5 ms 2. NS 3. 25 Hz	– 45 min x once a day – 5 consecutive days a week, for 4 weeks	– significant decrease in PSQI, ISI and GAD-7 scores in the main group (nVNS) and the CBT group – the effectiveness of nVNS at 4 and 8 weeks after treatment is higher than that of CBT
S. Zhang et al, 2024 [45]	insomnia (36)	ear, cymba and cavum (on both sides)	1. 0,2 ms ±30% 2. 0,8-1,5 mA (below pain threshold) 3. 20 Hz — 10 s, 4 Hz — 5 s	– 30 min, 2 times a day – 5 consecutive days a week, for 8 weeks – follow-up period — 20 weeks	– a more significant decrease in PSQI, ISI, HAMD, HAMA and FFS scores after 8 weeks in the main group (nVNS) compared with the control group (sham nVNS) (p <0,001) – the advantage of nVNS persisted during the 20-week follow-up period
J.W. Yeom et al, 2025 [44]	insomnia (no data)	no data	no data	30 min daily for 6 weeks	– a more significant decrease in PSQI (p =0,009) and ISI (p = 0,023) scores in the main group (nVNS) compared with the control group (sham nVNS) – increased total sleep time (p =0,019) and improved quality of life in the nVNS group (p =0,047)
V. Srinivasan et al, 2024 [46]	anxiety (no data)	no data	no data	– 30 min – 4 days a week, for 4 weeks	a more significant decrease in anxiety symptoms (GAD-7 questionnaire) and salivary cortisol levels in the main group (nVNS) compared with the control group (Jacobson’s PMR)
V. Srinivasan et al, 2024 [47]	anxiety and sleep disturbances (no data)	no data	no data	– 30 min – 3 days a week, for 4 weeks	significant improvement in sleep quality and anxiety reduction at 4 weeks (p = 0,001)

Note. BDI — Beck Depression Inventory; CBT — Cognitive behavioral therapy; FFS — Flinders Fatigue Scale; GAD-7 — Generalized Anxiety Disorder-7; HAMA — Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD — Hamilton Rating Scale for Depression; ISI — Insomnia Severity Index; L — left; NS — not stated; nVNS — noninvasive Vagus Nerve Stimulation; PMR — Progressive Muscle Relaxation; PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index; R — right; TDI — Tinnitus Dysphoria Inventory; THI — Tinnitus Handicap Inventory; TQ — Tinnitus Questionnaire; VAS — Visual Analogue Scale; WHO-5 — World Health Organization-Five Well-Being Index

Прибор NEMOS («Cerbomed», Германия) направлен на стимуляцию ушной ветви блуждающего нерва. В исследовании А. Straube и соавт., 46 пациентам с мигренью проводилась стимуляция аппаратом NEMOS в течение 4 часов в день на протяжении 3 месяцев. Результаты продемонстрировали безопасность нВНС и большую эффективность стимуляции с частотой 1 Гц по сравнению с частотой 25 Гц для профилактики хронической

мигрени: на фоне нВНС у трети пациентов из группы с частотой стимуляции 1 Гц количество дней с головной болью сократилось более чем на 50% (уровень доказательности 2b) [19]. В настоящее время, для изучения патофизиологических механизмов воздействия электрической стимуляции [20,21], а также поиска предикторов эффективности [22] аурикулярной нВНС у пациентов с мигренью, используется функциональная МРТ.

**Таблица 2.** Рекомендации по использованию стимулятора gammaCore Sapphire  
[Доступно по: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf21/K211856.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K211856.pdf) (дата обращения 03.08.2025)]

Показание	Рекомендации
профилактика мигрени у подростков (>12 лет) и взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 2 последовательные стимуляции с каждой стороны шеи следующим образом: <ul style="list-style-type: none"> <li>Первая ежедневная процедура: в течение 1 часа после пробуждения</li> <li>Вторая ежедневная процедура: через 4-6 часов после первой ежедневной процедуры</li> <li>Третья ежедневная процедура: в течение 1 часа перед сном</li> </ul>
купирование приступов мигрени у подростков (>12 лет) и взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 2 двусторонние стимуляции, до 3 раз в день
дополнительное применение в профилактике кластерной головной боли у взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 3 последовательные стимуляции с каждой стороны шеи следующим образом: <ul style="list-style-type: none"> <li>Первая ежедневная процедура: в течение 1 часа после пробуждения</li> <li>Вторая ежедневная процедура: через 7-10 часов после первой ежедневной процедуры</li> </ul>
купирование приступов эпизодической кластерной головной боли у взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 3 последовательные стимуляции, до 8 раз в день
лечение гемикрании континуа у взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 2 стимуляции на стороне боли, до 3 раз в день
лечение пароксизмальной гемикрании у взрослых пациентов	120-секундный цикл стимуляции, 2 стимуляции на стороне боли, до 3 раз в день

**Table 2.** Treatment recommendations for using the gammaCore Sapphire stimulator  
[Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf21/K211856.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K211856.pdf) (accessed date on 03.08.2025)]

Indication	Treatment recommendations
The preventive treatment of migraine headache in adolescent (aged 12 and older) and adult patients	120-second stimulation cycle, 2 consecutive stimulations on either side of the neck as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>First daily treatment: within 1 hour of waking</li> <li>Second daily treatment: 4-6 hours after the first daily treatment</li> <li>Third daily treatment: within 1 hour before going to sleep</li> </ul>
The acute treatment of pain associated with migraine headache in adolescents (aged 12 and older) and adult patients	120-second stimulation cycle, 2 bilateral stimulations up to 3 times a day
Adjunctive use for the preventive treatment of cluster headache in adult patients	120-second stimulation cycle, 3 consecutive stimulations on either side of the neck as follows: <ul style="list-style-type: none"> <li>First daily treatment: within 1 hour of waking</li> <li>Second daily treatment: 7-10 hours after the first daily treatment</li> </ul>
The acute treatment of pain associated with episodic cluster headache in adult patients	120-second stimulation cycle, 3 consecutive stimulations up to 8 times a day
Treatment of hemicrania continua in adults in adolescents (aged 12 and older) and adult patients	120-second stimulation cycle, 2 stimulations ipsilateral to the side of pain up to 3 times a day
Treatment of paroxysmal hemicrania in adolescents (aged 12 and older) and adult patients	120-second stimulation cycle, 2 stimulations ipsilateral to the side of pain up to 3 times a day

## нВНС в терапии тиннитуса

Субъективный шум в ушах (тиннитус) является серьезной медико-социальной проблемой — он может существенно влиять на качество жизни, затрудняя как социальное взаимодействие, так и трудовую активность. Эпизодический шум в ушах ощущают 30-45% взрослой популяции, около 8% людей испытывают его постоянно, у 1% он значительно влияет на повседневную жизнь [23]. При этом наиболее подвержены тиннитусу люди работоспособного возраста — от 40 до 60 лет. Его появлению способствуют разнообразные причины: избыточная масса тела, соматические заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет), прием ряда лекарственных препаратов (аминогликозиды, фуросемид, цисплатин, некоторые нестероидные противовоспалительные средства или антидепрессанты), отолгические заболевания с исходом в тугоухость. Важная роль также отводится преморбидному

психологическому статусу человека, в частности, его уровню тревожности [24].

Поскольку развитие тиннитуса зачастую не связано с органическим поражением звукопроводящего аппарата, зарегистрировать его объективно не представляется возможным. Все варианты оценок субъективны, в связи с чем важнейшее значение в диагностике приобретает описание характера шума самим пациентом [24].

Современные методы лечения, направленные на устранение тиннитуса, разнообразны и включают психотерапию, тиннитус-маскиры и звуковую терапию, биологическую обратную связь, медикаментозную терапию, различные методы нейромодуляции (транскраниальную магнитную стимуляцию, глубокую стимуляцию мозга, варианты стимуляции периферических нервов), акупунктуру. Эти методы отличаются друг от друга по доступности, эффективности, стоимости и инвазивности [25].

Результаты пилотного исследования по использованию нВНС в сочетании со звуковой терапией у 10 пациентов с тиннитусом были опубликованы в 2013 г. Специально подобранный музыкальный материал для звуковой терапии состоял из классической музыки, из которой была исключена одна октава, соответствующая частоте шума в ушах у каждого пациента. Через 7 сеансов стимуляции козелка левого уха большинство испытуемых отметили улучшение настроения (опросник WHO-5) и снижение тяжести симптомов тиннитуса (опросник THI (Tinnitus Handicap Inventory) и mini-TQ). У одного пациента не было отмечено изменений характеристик шума, еще у одного — очень незначительное снижение симптомов [26]. Положительный эффект нВНС как в сочетании со звуковой терапией, так и без нее был также продемонстрирован и в других работах [27-30], однако вторая фаза исследования P.M. Kreuzer и соавт. не показала значимого снижения общего балла по TQ (Tinnitus Questionnaire) после 24 недель нВНС [31]. Следует отметить, что подавляющее большинство проведенных исследований имели низкий и очень низкий методологический уровень [26, 28-31]. Умеренные доказательства (уровень доказательности 2b) эффективности комбинированной терапии (нВНС + звуковая маскировка тиннитуса) были получены только в работе Z. Mei и соавт., 2014 [27].

Авторы систематического обзора, опубликованного в 2021 г., проанализировали работы по инвазивной и неинвазивной стимуляции блуждающего нерва и пришли к выводу, что ввиду методологических ограничений и низкого качества отчетности включенных исследований, влияние данных методов на тиннитус остается неясным [32]. Эффективность нВНС для лечения шума в ушах, в том числе без сочетания со звуковой терапией, требует подтверждения в более крупных и качественных работах [33].

### **нВНС при нарушениях сна, тревоге**

Бессонница — распространённый тип нарушения сна, который характеризуется частыми и постоянными трудностями с засыпанием и/или поддержанием сна и приводит к недостаточному количеству сна [34]. В настоящее время бессонницу подразделяют на острую (симптомы присутствуют менее 3 месяцев), хроническую (симптомы возникают  $\geq 3$  раз в неделю в течение  $\geq 3$  месяцев) и неуточненную [35].

Эпидемиологические исследования показали, что бессонницей страдают до 10% взрослых во всем мире [36] и до 50% пациентов, обращающихся за первичной медицинской помощью [34], при этом у женщин наблюдается более высокая распространенность этого состояния [37]. Бессонница существенно влияет на качество жизни и трудоспособность пациентов, а также является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, когнитивных и психических нарушений [35].

Основой лечения хронической бессонницы является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), однако

нехватка квалифицированных специалистов ограничивает использование этого терапевтического метода [35]. Эффективность фармакотерапии в отношении острых нарушений сна сопоставима с КПТ, но уменьшается при хронической инсомнии ввиду значительного снижения устойчивости эффекта [38]. Таким образом, перспективным представляется изучение альтернативных методов для лечения бессонницы, в частности неинвазивной вагусной стимуляции. нВНС отличается хорошей переносимостью за счет целенаправленной модуляции ветвей блуждающего нерва в ухе [39]. Понятный интерфейс прибора делает его удобным при самостоятельном использовании в амбулаторных условиях.

M. Luo и соавт. [40] при анализе результатов применения нВНС у 35 пациентов с бессонницей и аффективными нарушениями, обнаружили значимое снижение баллов по PSQI (Питтсбургский индекс качества сна) в конце 2-й недели лечения ( $p < 0,05$ ), значимое снижение баллов по HAMD (шкала оценки депрессии Гамильтона) и НАМА (шкала оценки тревоги Гамильтона) в конце 4-й и 6-й недели ( $p < 0,05$ ). Авторами был сделан вывод об эффективности нВНС для улучшения качества сна, а также уменьшения симптомов тревоги и депрессии, но отсутствие контрольной группы в этом исследовании ограничивает интерпретацию полученных результатов.

В последующем были проведены исследования более высокого уровня доказательности (1b). Так, Y. Jiao и соавт. [41] выявили значимое снижение баллов по PSQI через 4 недели после лечения как в основной (нВНС), так и в контрольной (фиктивная нВНС) группе, без статистической разницы между ними. Большая эффективность нВНС в лечении бессонницы по сравнению с фиктивной стимуляцией была продемонстрирована в других работах [42-44]. Более того, в исследовании L. Zhang и соавт. [43], проанализировавших результаты стимуляции у 100 мужчин, проживающих на большой высоте, эффективность нВНС оказалась не только сопоставимой с КПТ, но даже превосходила ее по ряду параметров.

В недавнем рандомизированном клиническом исследовании [45] курс нВНС был впервые продлен до 8 недель. В основной группе было выявлено значительное снижение баллов по PSQI, что свидетельствует о клинической эффективности нВНС при хронической бессоннице, причем преимущество над фиктивной стимуляцией сохранялось в течение 20 недель. Дополнительно стимуляция вагуса оказала значимо больший эффект на снижение симптомов депрессии и тревоги, степени дневной усталости у пациентов с бессонницей.

Влияние нВНС на выраженность тревоги во время и после пандемии COVID-19 было изучено V. Srinivasan и соавт. [46,47]. Результаты исследований продемонстрировали значительное снижение баллов по шкале генерализованного тревожного расстройства (GAD-7) и уровня кортизола в слюне через 4 недели после нВНС; преимущество нейростимуляции над методом прогрессивной мышечной релаксацией по Джекобсону [46], а также значительное улучшение качества сна [47].

Результаты свежего систематического обзора и мета-анализа свидетельствуют о том, что нВНС представляется многообещающим, безопасным и неинвазивным

методом лечения бессонницы [48]. Сочетанное улучшение сна и тревожности особенно актуально для пациентов с коморбидными нарушениями. Для повышения воспроизводимости результатов и оптимизации применения данного метода среди более широких групп населения необходима стандартизация протоколов нВНС.

Устройства, в основе которых лежит технология нВНС, до сих пор не представлены на российском рынке, что открывает возможности для создания отечественного прибора. Первоочередная задача разработки — выбор оптимальных параметров для стимуляции аурикулярной ветви и шейной части блуждающего нерва.

## Параметры стимуляции аурикулярной ветви блуждающего нерва

В 2024 г. вышел обзор 109 исследований аурикулярной нВНС, где в т.ч. были проанализированы используемые параметры стимуляции [5]. Авторы отмечают, что только в трех исследованиях информация содержалась в полном объеме.

*Интенсивность* стимуляции варьировалась от 0,5 до 50 мА, но в 77 % исследований, где был указан этот параметр, среднее значение не превышало 6 мА. В 68 % исследований интенсивность аурикулярной нВНС устанавливалась индивидуально на уровне между сенсорным и болевым порогом участника. *Частота* импульсов была указана в большинстве исследований, в 74 % из них использовалась частота 25 или 20 Гц. В трех работах сообщалось об использовании комбинации двух частот: 4 и 20 Гц. *Длина волны* стимуляции в подавляющем большинстве исследований варьировалась от 0,05 до 1,0 мс, при этом в 51 % работ этот параметр составлял 0,20 или 0,25 мс. *Сторона* стимуляции была указана в 84 исследованиях — в большинстве из них (62 %) стимуляция выполнялась с левой стороны. Двустороннюю стимуляцию использовали в 27 % работ, стимуляцию справа — в 11 %. *Место* стимуляции определялось геометрией электрода, обычно его прикрепляли к челноку (31 исследование), раковине (27 исследований) или козелку (21 исследование) ушной раковины. О *соотношении импульса и паузы (рабочем цикле)* было указано только в 32 (29 %) исследованиях, в 14 из них применялось соотношение 30 сек : 30 сек. *Продолжительность и количество сеансов нВНС* широко варьировали как внутри исследований при одной нозологии, так и между ними. Таким образом, наиболее оптимальные параметры чрескожной стимуляции аурикулярной ветви блуждающего нерва в настоящее время все еще не определены [5].

## Параметры стимуляции шейной части блуждающего нерва

Подавляющее большинство исследований, в которых использовалась стимуляция шейной части вагуса, выполнено у пациентов с головными болями [2]. Кроме этого, в 2011г. был опубликован клинический случай прекращения упорной икоты на фоне чрескожной стимуляции диафрагмального нерва и шейной отдела

блуждающего [49], в 2016 г. — оценено влияние шейной нВНС на уровень воспалительных цитокинов у здоровых добровольцев [50].

Стимулирующая поверхность устройства для нВНС помещается на грудино-ключично-сосцевидную мышцу справа или слева (или последовательно с каждой стороны). *Интенсивность* стимуляции устанавливается индивидуально (до 24 В и 60 мА). В подавляющей части исследований использовали *частоту* импульсов в 25 Гц, в одном исследовании [49] — 1 Гц. *Длина волны* стимуляции равнялась 0,2 мс или 1 мс. *Продолжительность* отдельных циклов стимуляции варьировалась от 30 до 120 сек [2]. Лечение можно безопасно проводить несколько раз в день, рекомендации FDA по использованию шейного стимулятора gammaCore Sapphire при головной боли были представлены выше в табл. 2.

## Заключение

Возрастающий интерес к нВНС обусловлен простотой, доступностью, безопасностью и хорошей переносимостью данного метода. Актуальна разработка отечественного устройства, реализующего методики применения нВНС. С каждым годом увеличивается количество работ и расширяется спектр нозологий, при которых исследуется эффективность нВНС. Результаты исследований стимулятора шейного отдела блуждающего нерва gammaCore послужили основанием к одобрению FDA его использования для профилактики и abortивного лечения кластерной головной боли, купирования приступов эпизодической мигрени; позже список показаний был расширен до профилактики мигрени, а также лечения кластерной головной боли и гемикрании континуа. В отношении неинвазивной стимуляции аурикулярной ветви блуждающего нерва, несмотря на наличие положительных результатов при головной боли, тиннитусе, бессоннице и тревоге, требуется проведение дальнейших, более качественных исследований (с большим количеством участников, наличием единых протоколов стимуляции и/или подробным их описанием, наличием рандомизации и «ослепления») для повышения уровня доказательной базы.

### Вклад авторов:

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

**Супонева Н.А.:** разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи

**Грозова Д.А.:** обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

**Кириченко О.А.:** обзор публикаций по теме статьи

**Белопасова А.В.:** редактирование текста 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

**Suponeva N.A.:** development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article editing

**Grozova D.A.:** review of publications on the topic of the article, article writing

**Kirichenko O.A.:** review of publications on the topic of the article

**Belopasova A.V.:** article editing

## Список литературы / References:

- Johnson R.L., Wilson C.G. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention. *J Inflamm Res.* 2018;11:203-213. doi: 10.2147/JIR.S163248.
- Yap J.Y.Y., Keatch C., Lambert E. et al Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci.* 2020;14:284. doi: 10.3389/fnins.2020.00284.
- Iriarte J., Urrestarazu E., Alegre M. et al Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 2009;50(4):928-932. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01918.x.
- Шварц В.А., Сижажев Э.М. Чрескожная стимуляция аурикулярной ветви блуждающего нерва: потенциал метода лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая физиология кровообращения.* 2023;20(1):5-15. doi: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-5-15.  
Shvartz V.A., Sizhazhev E.M. Percutaneous stimulation of the auricular branch of the vagus: the potential of the method of treatment of different cardiovascular diseases. *Clinical Physiology of Circulation.* 2023; 20(1):5-15. doi: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-5-15 [in Russian].
- Gerges A.N.H., Williams E.E.R., Hillier S. et al Clinical application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: a scoping review. *Disabil Rehabil.* 2024;46(24):5730-5760. doi: 10.1080/09638288.2024.2313123.
- Redgrave J., Day D., Leung H. et al Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimul.* 2018;11:1225-1238. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.010.
- Соколов А.Ю., Любашина О.А., Ваганова Ю.С., Амелин А.В. Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):79-88. doi: 10.17116/jnevro201911910179.  
Sokolov A.Yu., Lyubashina O.A., Vaganova Yu.S., Amelin A.V. Peripheral neurostimulation in headache treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(10):79-88. doi: 10.17116/jnevro201911910179 [in Russian].
- Goadsby P.J., Grosberg B.M., Mauskop A. et al Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia.* 2014;34(12):986-993. doi: 10.1177/0333102414524494.
- Barbanti P., Grazi L., Egeo G. et al Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain.* 2015;16:61. doi: 10.1186/s10194-015-0542-4.
- Kinfe T.M., Pinteá B., Muhammad S. et al Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. *J Headache Pain.* 2015;16:101. doi: 10.1186/s10194-015-0582-9.
- Grazzi L., Egeo G., Calhoun A.H. et al Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: an open-label study. *J Headache Pain.* 2016;17(1):91. doi: 10.1186/s10194-016-0684-z.
- Tassorelli C., Grazi L., de Tommaso M. et al; PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018;91(4):364-373. doi: 10.1212/WNL.0000000000005857.
- Silberstein S.D., Calhoun A.H., Lipton R.B. et al Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016;87(5):529-538. doi: 10.1212/WNL.0000000000002918.
- Gaul C., Diener H.C., Silver N. et al Non-invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalalgia.* 2016;36(6):534-546. doi: 10.1177/0333102415607070.
- Silberstein S.D., Mechtler L.L., Kudrow D.B. et al Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache.* 2016;56(8):1317-1332. doi: 10.1111/head.12896.
- Goadsby P.J., de Coó I.F., Silver N. et al Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia.* 2018;38(5):959-969. doi: 10.1177/0333102417744362.
- Villar-Martinez M.D., Goadsby P.J. Non-invasive neuromodulation of the cervical vagus nerve in rare primary headaches. *Front Pain Res (Lausanne).* 2023 Mar 13;4:1062892. doi: 10.3389/fpain.2023.1062892.
- Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 2021. [Electronic resource]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf21/K211856.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K211856.pdf). (date of the application: 03.08.2025).
- Straube A., Ellrich J., Eren O. et al Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain.* 2015;16:543. doi: 10.1186/s10194-015-0543-3.
- Zhang Y., Huang Y., Li H. et al Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study. *Reg Anesth Pain Med.* 2021;46(2):145-150. doi: 10.1136/rapm-2020-102088.
- Huang Y., Zhang Y., Hodges S. et al The modulation effects of repeated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of key brainstem regions along the vagus nerve pathway in migraine patients. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1160006. doi: 10.3389/fnmol.2023.1160006.
- Fu C., Zhang Y., Ye Y. et al Predicting response to tVNS in patients with migraine using functional MRI: A voxels-based machine learning analysis. *Front Neurosci.* 2022;16:937453. doi: 10.3389/fnins.2022.937453.
- Baguley D.M., Andersson G. Factor analysis of the tinnitus handicap inventory. *American Journal of Audiology.* 2003;12(1):31-34. doi: 10.1044/1059-0889(2003)007.
- Стулин И.Д., Тардов М.В., Дамулин И.В. Тиннитус: клинико-патогенетические аспекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):100-105. doi: 10.17116/jnevro2021121061100.  
Stulin I.D., Tardov M.V., Damulin I.V. Tinnitus: clinical and pathogenetic aspects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(6):100-105. doi: 10.17116/jnevro2021121061100 [in Russian].
- Шелеско Е.В., Черникова Н.А., Фомочкина Л.А. и др. Принципы диагностики и лечения шума в ушах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(11):99-105. doi: 10.17116/jnevro202112111199.  
Shelesko E.V., Chernikova N.A., Fomochkina L.A. et al Principles of diagnosis and treatment of tinnitus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11):99-105. doi: 10.17116/jnevro202112111199 [in Russian].
- Lehtimäki J., Hyvärinen P., Ylikoski M. et al Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(4):378-382. doi: 10.3109/00016489.2012.750736.
- Mei Z., Yang S., Cai S. et al Treatment of tinnitus with electrical stimulation on acupoint in the distribution area of ear vagus nerve combining with sound masking: randomized controlled trial. *World J Acupunct—Moxibustion.* 2014;24(2):30-35. doi: 10.1016/S1003-5257(14)60022-2.
- Shim H.J., Kwak M.Y., An Y.H. et al Feasibility and safety of transcutaneous vagus nerve stimulation paired with notched music therapy for the treatment of chronic tinnitus. *J Audiol Otol.* 2015;19:159-167. doi: 10.7874/jao.2015.19.3.159.
- Suk W.C., Kim S.J., Chang D.S., Lee H.Y. Characteristics of stimulus intensity in transcutaneous vagus nerve stimulation for chronic tinnitus. *J Int Adv Otol.* 2018;14(2):267-272. doi: 10.5152/jao.2018.3977.
- Владимирова Т.Ю., Айзенштадт Л.В., Шелыхманова М.В. Комплексный подход к лечению тиннитуса у пациентов старшей возрастной группы. *Российская оториноларингология.* 2023;22(3):32-39. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-32-39.

- Vladimirova T.Yu., Aizenshtadt L.V., Shelykhanova M.V. Comprehensive approach to treatment of tinnitus in patients of older age group. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(3):32-39. doi: 10.18692/1810-4800-2023-3-32-39 [in Russian].
31. Kreuzer P.M., Landgrebe M., Resch M. et al Feasibility, safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation in chronic tinnitus: an open pilot study. *Brain Stimul*. 2014;7:740-747. doi: 10.1016/j.brs.2014.05.003.
  32. Stegeman I., Velde H.M., Robe PAJT et al Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247221. doi: 10.1371/journal.pone.0247221.
  33. Yakunina N., Nam E.C. Direct and Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Tinnitus: A Scoping Review. *Front Neurosci*. 2021;15:680590. doi: 10.3389/fnins.2021.680590.
  34. Perlis M.L., Posner D., Riemann D. et al Insomnia. *Lancet*. 2022;400(10357):1047-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00879-0.
  35. Пизова Н.В. Бессонница: определение, распространенность, риски для здоровья и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):85-93. doi: 10.21518/ms2023-034. Pizova NV. Insomnia: definition, prevalence, health risks and therapy approaches. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):85-93. doi: 10.21518/ms2023-034 [in Russian].
  36. Riemann D., Dressle R.J., Benz F. et al Chronic insomnia, REM sleep instability and emotional dysregulation: A pathway to anxiety and depression? *J Sleep Res*. 2025;34(2):e14252. doi: 10.1111/jsr.14252.
  37. Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93. doi: 10.1093/sleep/29.1.85.
  38. Пчелина П.В., П.В., Полуэктов М.Г. Когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия хронической инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):22-27. doi: 10.17116/jnevro201911904222. Pchelina P.V., Poluektov M.G. Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for chronic insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):22-27. doi: 10.17116/jnevro201911904222 [in Russian].
  39. Liu C., Chen S., Zhang Y. et al Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Insomnia Disorder: A Narrative Review of Effectiveness, Mechanisms and Recommendations for Clinical Practice. *Nat Sci Sleep*. 2025;17:1327-1344. doi: 10.2147/NSS.S515809.
  40. Luo M., Qu X., Li S. et al Transcutaneous vagus nerve stimulation for primary insomnia and affective disorder: a report of 35 cases. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*. 2017;37(3):269-273. doi: 10.13703/j.0255-2930.2017.03.013.
  41. Jiao Y., Guo X., Luo M. et al Effect of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation at Auricular Concha for Insomnia: A Randomized Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:6049891. doi: 10.1155/2020/6049891. Erratum in: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:2536573. doi: 10.1155/2020/2536573.
  42. Wu Y., Song L., Wang X. et al Transcutaneous vagus nerve stimulation could improve the effective rate on the quality of sleep in the treatment of primary insomnia: a randomized control trial. *Brain Sci*. 2022;12(10):1296. doi: 10.3390/brainsci12101296.
  43. Zhang L., Jin Y., Zhang Q. et al Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for Insomnia in People Living in Places or Cities with High Altitudes: A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci*. 2023;13(7):985. doi: 10.3390/brainsci13070985.
  44. Yeom J.W., Kim H., Park S. et al Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) improves sleep quality in chronic insomnia disorder: A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Sleep Med*. 2025;133:106579. doi: 10.1016/j.sleep.2025.106579.
  45. Zhang S., Zhao Y., Qin Z. et al Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation for Chronic Insomnia Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2451217. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.51217.
  46. Srinivasan V., Ruthuvalan V., Raja S. et al Efficacy of Vagal nerve stimulation on anxiety among elderly retired teachers during COVID-19 pandemic. *Work*. 2024;79(2):645-652. doi: 10.3233/WOR-230356.
  47. Srinivasan V., Abathsagayam K., Suganthirababu P. et al Effect of vagus nerve stimulation (taVNS) on anxiety and sleep disturbances among elderly health care workers in the post COVID-19 pandemic. *Work*. 2024;78(4):1149-1156. doi: 10.3233/WOR-231362.
  48. de Oliveira H.M., Gallo Ruelas M., Viana Diaz C.A. et al Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation*. 2025;S1094-7159(25)00144-8. doi: 10.1016/j.neurom.2025.04.001.
  49. Schulz-Stübner S., Kehl F. Treatment of persistent hiccups with transcutaneous phrenic and vagal nerve stimulation. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):1048-1049. doi: 10.1007/s00134-011-2150-3.
  50. Lerman I., Hauger R., Sorkin L. et al Noninvasive Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Decreases Whole Blood Culture-Derived Cytokines and Chemokines: A Randomized, Blinded, Healthy Control Pilot Trial. *Neuromodulation*. 2016;19(3):283-290. doi: 10.1111/ner.12398.

### Информация об авторах

**Супонева Наталья Александровна** — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>, e-mail: [nasu2709@mail.ru](mailto:nasu2709@mail.ru)

**Грозова Дарья Андреевна** — к.м.н., врач-невролог, врач функциональной диагностики центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2393>, e-mail: [dariagr@yandex.ru](mailto:dariagr@yandex.ru)

**Кириченко Ольга Андреевна** — заведующая отделением медицинской нейрореабилитации и физиотерапии Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», младший научный сотрудник, врач-невролог, врач физической и реабилитационной медицины, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>, e-mail: [kirichenko@neurology.ru](mailto:kirichenko@neurology.ru)

**Белопасова Анастасия Владимировна** — к.м.н., старший научный сотрудник 3-го неврологического отделения ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», врач-невролог, Москва, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>, e-mail: [belopasova@neurology.ru](mailto:belopasova@neurology.ru)

### Author information

**Natalia A. Suponeva** — Dr. of Sci, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>, e-mail: [nasu2709@mail.ru](mailto:nasu2709@mail.ru)

**Daria A. Grozova** — PhD, neurologist, functional diagnostic doctor of the Peripheral Nervous System Disorders Center, Russian Center of Neurology and Neuroscience, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2393>, e-mail: [dariagr@yandex.ru](mailto:dariagr@yandex.ru)

**Olga A. Kirichenko** — Head of the Department of medical rehabilitation and physiotherapy, Institute of Neurorehabilitation and Restorative Technologies, Russian Center of Neurology and Neuroscience, junior researcher, neurologist, doctor of physical and rehabilitation medicine, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7119-9841>, e-mail: [kirichenko@neurology.ru](mailto:kirichenko@neurology.ru)

**Anastasia V. Belopasova** — PhD, senior researcher of the 3th Neurology department, Russian Center of Neurology and Neuroscience, neurologist, Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-2443>, e-mail: [belopasova@neurology.ru](mailto:belopasova@neurology.ru)

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-187-192

УДК [616.98:578.834.1]-06:616.151.5-036-085

EDN: GGDFQO

Л.А. Анисько<sup>1,2</sup>, И.А. Карпов<sup>2</sup><sup>1</sup>— УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, Минск, Беларусь<sup>2</sup>— УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

## НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА COVID-19

L.A. Anisko<sup>1,2</sup>, I.A. Karpov<sup>2</sup><sup>1</sup>— City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus<sup>2</sup>— Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Disorders Of the Hemostatic System as A Predictor of Adverse Outcome In COVID-19

### Резюме

Инфекция COVID-19 ассоциирована с высоким риском тромботических осложнений, определяющих тяжесть течения и исход заболевания. Выявление ключевых предикторов неблагоприятного исхода среди параметров системы гемостаза остается важной задачей.

**Цель.** Оценить значимость показателей системы гемостаза в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, включившее 9256 пациентов с подтвержденным COVID-19. В зависимости от исхода (неблагоприятный/благоприятный) пациенты были разделены на группы. При поступлении оценивались показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, тромбиновое время, фибриноген, D-димер, антитромбин III). Статистический анализ выполнялся с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для описания количественных показателей использовались медиана, 25-й и 75-й процентиля. **Результаты.** У пациентов с неблагоприятным исходом зафиксированы статистически значимые различия по сравнению с выжившими: значительное повышение уровня D-димера (медиана 464,5 нг/мл [Q25–Q75: 245,0–1120,0] нг/мл против 198,0 [110,0–350,0] нг/мл;  $p < 0,0001$ ) и фибриногена (5,62 [4,70–6,80] г/л против 5,03 [4,30–5,90] г/л;  $p < 0,0001$ ), снижение активности антитромбина III (81,0% [73,0–89,0] против 99,0% [90,0–108,0];  $p = 0,0001$ ) и протромбинового индекса (83,0% [77,0–90,0] против 93,0% [88,0–98,0];  $p < 0,0001$ ), а также удлинение тромбинового времени (15,4 с [14,5–16,5] против 14,9 с [14,2–15,8];  $p = 0,0001$ ). Показатель АЧТВ значимо не отличался между группами ( $p = 0,95$ ). **Заключение.** У пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19 выявлена выраженная гиперкоагуляция с признаками коагулопатии потребления, характеризующаяся резким повышением D-димера и фибриногена на фоне снижения антитромбина III и протромбинового индекса. Мониторинг этих показателей, особенно D-димера и антитромбина III, обладает высокой прогностической ценностью для стратификации риска и своевременной коррекции терапии.

**Ключевые слова:** COVID-19, система гемостаза, коагулопатия, D-димер, антитромбин III, фибриноген, летальность, прогноз

### Конфликт интересов

Соавтор статьи Карпов И.А. является членом редакционной коллегии журнала «Архивъ внутренней медицины». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Карпов И.А. не участвовал в принятии решения о публикации этой статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

### Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование одобрено локальными этическим комитетом учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» (протокол № 1 от 12.02.2021). Все пациенты подписали информированное согласие

Статья получена 19.11.2025 г.

Одобрена рецензентом 13.01.2026 г.

Принята к публикации 28.01.2026 г.

**Для цитирования:** Анисько Л.А., Карпов И.А. НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 187-192. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-187-192. EDN: GGDFQO

### Abstract

COVID-19 is associated with a high risk of thrombotic complications, which determine the severity and outcome of the disease. Identifying key predictors of adverse outcomes among hemostatic system parameters remains an important task. **Aime.** To assess the significance of hemostatic system parameters as predictors of adverse outcomes in patients with COVID-19. **Materials and methods.** A single-center retrospective cohort study

was conducted, including 9256 patients with confirmed COVID-19. Depending on the outcome (adverse/favorable), patients were divided into groups. Upon admission, coagulogram parameters (APTT, prothrombin index, thrombin time, fibrinogen, D-dimer, antithrombin III) were assessed using an ACL TOP 750 analyzer. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test. For the description of quantitative indicators, the median, the 25th and 75th percentiles were used. **Results.** Statistically significant differences were recorded in patients with adverse outcome compared to survivors: a significant increase in D-dimer level (median 464.5 [Q25–Q75: 245.0–1120.0] ng/mL vs. 198.0 [110.0–350.0] ng/mL;  $p < 0.0001$ ) and fibrinogen (5.62 [4.70–6.80] g/L vs. 5.03 [4.30–5.90] g/L;  $p < 0.0001$ ), a decrease in antithrombin III activity (81.0% [73.0–89.0] vs. 99.0% [90.0–108.0];  $p = 0.0001$ ) and prothrombin index (83.0% [77.0–90.0] vs. 93.0% [88.0–98.0];  $p < 0.0001$ ), as well as a prolongation of thrombin time (15.4 s [14.5–16.5] vs. 14.9 s [14.2–15.8];  $p = 0.0001$ ). The APTT parameter did not differ significantly between the groups ( $p = 0.95$ ). **Conclusion.** Patients with adverse COVID-19 outcomes exhibited marked hypercoagulation with signs of consumption coagulopathy, characterized by a sharp increase in D-dimer and fibrinogen against a background of decreased antithrombin III and prothrombin index. Monitoring these parameters, especially D-dimer and antithrombin III, has high prognostic value for risk stratification and timely therapy adjustment.

**Key words:** COVID-19, hemostatic system, coagulopathy, D-dimer, antithrombin III, fibrinogen, mortality, prognosis

### Conflict of interests

Co-author of the article Karpov I.A. is a member of the editorial board of the journal «The Russian Archives of Internal Medicine». The article passed the journal's peer review procedure. Karpov I.A. was not involved 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 was approved by the Local Ethics Committee of the "City Clinical Infectious Diseases Hospital" healthcare institution (Protocol No. 1, February 12, 2021). All patients signed an informed consent form.

Article received on 19.12.2025

Reviewer approved 13.01.2026

Accepted for publication on 28.01.2026

**For citation:** Anisko L.A., Karpov I.A. Disorders Of the Hemostatic System as A Predictor of Adverse Outcome In COVID-19. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 187-192. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-187-192. EDN: GGDFQO

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, ПТИ — протромбиновый индекс

## Введение

С момента начала пандемии COVID-19 накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что SARS-CoV-2 вызывает не просто респираторную инфекцию, а системное заболевание с ведущей ролью сосудистого поражения (васкулопатии) и тромбовоспаления [1]. Ключевым механизмом иницирования этих процессов является взаимодействие S-белка вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток, пневмоцитов II типа, эритроцитов и клеток других органов [2]. Это взаимодействие запускает каскад реакций, приводящих к прямой эндотелиальной дисфункции, массивному высвобождению провоспалительных цитокинов (так называемый «цитокиновый шторм») и последующей активации как плазменного, так и клеточного звена системы гемостаза, формируя состояние гиперкоагуляции [3].

Возникающий при этом феномен, часто описываемый как «COVID-19-ассоциированная коагулопатия», имеет отличительные черты от классического сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома [4, 5]. Для COVID-19 типична выраженная гиперкоагуляция, которая в ранней фазе проявляется значительным повышением уровней D-димера и фибриногена — острофазового белка и субстрата для образования тромбов — на фоне лишь умеренного удлинения стандартных коагуляционных тестов, таких как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), и относительно сохранного или даже повы-

шенного количества тромбоцитов на ранних стадиях заболевания [6]. Эта картина отражает интенсивное тромбообразование, преимущественно в микроциркуляторном русле, на фоне генерализованной эндотелиальной активации и воспаления.

Многочисленные проспективные и ретроспективные когортные исследования, проведенные в разных странах, единогласно подтвердили, что уровень D-димера при поступлении является мощным независимым прогностическим маркером тяжести течения и смертности. Так, в работах Tang et al (2020) было показано, что у невыживших пациентов уровень D-димера значительно превышал таковой у выживших, а его значения  $>1,0$  мкг/мл ассоциировались с высоким риском летального исхода [7]. Эти данные были позднее подтверждены в крупных метаанализах, где повышенный D-димер стабильно ассоциировался с увеличением риска смерти в 3-4 раза [8, 9].

Однако остается дискуссионным вопрос об оптимальных пороговых значениях данного показателя для стратификации риска, которые могут существенно варьировать в зависимости от исследуемой популяции, метода определения и особенностей течения заболевания. Более того, прогностическая значимость изолированного измерения D-димера при поступлении может быть недостаточной. Исследователи обращают внимание на комплекс изменений в системе гемостаза. Так, прогрессирующая тромбоцитопения в динамике заболевания является независимым неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим, вероятно,

потребление тромбоцитов в процессе тромбообразования и тяжесть эндотелиопатии [10].

Особый интерес представляет оценка активности естественных антикоагулянтных систем. Снижение активности антитромбина III, важнейшего физиологического ингибитора тромбина и других сериновых протеаз, может указывать на его потребление в условиях массивного тромбообразования и/или нарушение синтетической функции печени, что усугубляет прокоагулянтный сдвиг [5]. Наряду с этим, в качестве маркеров эндотелиальной травмы и активации изучаются повышенные уровни фактора фон Виллебранда и растворимого тромбомодулина [11]. Еще одной особенностью коагулопатии при COVID-19 является частое обнаружение волчаночного антикоагулянта, что может вносить вклад в патологию, хотя его непосредственная роль в тромбогенезе и влияние на исход требуют дальнейшего уточнения [12].

Таким образом, комплексная, многопараметрическая оценка состояния гемостаза, выходящая за рамки рутинной коагулограммы, представляется крайне важной. Такой подход может позволить не только с высокой точностью прогнозировать неблагоприятный исход, но и идентифицировать пациентов, нуждающихся в интенсификации антикоагулянтной терапии, что является предметом современных клинических исследований [13].

**Цель исследования:** провести комплексный анализ клинико-лабораторных показателей системы гемостаза у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести для определения независимых предикторов неблагоприятного исхода.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. В исследование были включены 9256 пациентов (3980 мужчин, 5276 женщин, средний возраст 61 год  $\pm$  16,5 лет с верифицированным диагнозом COVID-19 (на основании положительного результата ПЦР мазка из носоглотки), госпитализированных в городскую клиническую инфекционную больницу г. Минска в период с марта 2020 года по декабрь 2023 года. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, госпитализация в период проведения исследования, лабораторно подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, наличие добровольного информированного согласия пациента или его законного представителя на включение в исследование и использование обезличенных медицинских данных в научных целях, включая публикацию. Критерии исключения: возраст до 18 лет, наличие врожденных нарушений свертываемости крови, прием терапевтических доз антикоагулянтов до госпитализации, отсутствие данных по ключевым показателям гемостаза при поступлении.

В зависимости от исхода заболевания все пациенты были разделены на две группы: основную группу (пациенты с неблагоприятным исходом заболевания,  $n=375$ ) и группу сравнения (пациенты с благоприятным исходом заболевания,  $n=8881$ ). Для отдельных лабораторных показателей объем анализируемых подгрупп

варьировал в зависимости от наличия данных обследования, что отражено в таблице результатов (Табл. 1).

Забор венозной крови производился при поступлении в стационар до начала антикоагулянтной терапии. Определение стандартных параметров гемостаза выполнялось на автоматическом анализаторе ACL TOP 750 (Werfen, Испания) с использованием реагентов коммерческих наборов HemosIL (Werfen, Испания) в соответствии с инструкциями производителя. Исследовались следующие показатели: АЧТВ (Активированное частичное тромбопластиновое время), с; Антитромбин III, %; D-димеры, нг/мл; Протромбиновый индекс (ПТИ), %; Тромбиновое время, с; Фибриноген, г/л.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения R 4.2.1. Для описания количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального (оценка проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка), использовались медиана (Me), 25-й и 75-й перцентили (Q25–Q75). Для сравнения показателей между двумя независимыми группами (благоприятный и неблагоприятный исходы) применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0.05$ . В связи с ретроспективным характером исследования и отсутствием данных о точном времени наступления событий, анализ выживаемости методом Каплана-Мейера не проводился.

## Результаты и обсуждения

Проведенный сравнительный анализ показателей гемостаза между группами пациентов с неблагоприятным и благоприятным исходами заболевания выявил статистически значимые различия по большинству исследуемых параметров (таблица).

Наиболее выраженные различия наблюдались в уровне D-димера. Медианное значение данного маркера в группе пациентов с неблагоприятным исходом (464,5 нг/мл) более чем в два раза превышало показатель в группе пациентов с благоприятным исходом заболевания (198,0 нг/мл) ( $p < 0.0001$ ) (рис.1). Значимое повышение D-димера убедительно свидетельствует о наличии массивной активации фибринолиза и интенсивного тромбообразования у пациентов с неблагоприятным прогнозом, что согласуется с данными многочисленных исследований, подтверждающих роль D-димера как ключевого предиктора неблагоприятного исхода при COVID-19 [7–9]. Однако стоит отметить, что пороговые значения D-димера, предложенные в литературе, варьируют, и в нашем исследовании медиана у пациентов с неблагоприятным исходом составила 464,5 нг/мл, что ниже часто упоминаемого порога в 1000 нг/мл, но все же существенно выше, чем в группе сравнения, подчеркивая важность относительного повышения и динамического наблюдения [14]. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа Lippi G. и Favaloro E.J. (2020), которые также отметили, что абсолютное значение D-димера при поступлении является надежным маркером тяжести заболевания, хотя оптимальный порог может различаться в зависимости от популяции

и методики определения [8]. Кроме того, результат, полученный в нашем исследовании, — более чем двукратное повышение медианы D-димера в группе неблагоприятного исхода количественно согласуется с данными Tang N. et al. (2020), которые наблюдали сходную разницу между выжившими и умершими пациентами [7].

Значимо сниженная активность антитромбина III (медиана 81.0% против 99.0% в группе выживших,  $p = 0.0001$ ) в группе пациентов с неблагоприятным исходом COVID-19 инфекции указывает на истощение важнейшего естественного антикоагулянтного механизма. Это снижение может быть следствием потребления в процессе тромбообразования и/или нарушения синтетической функции печени, что вносит вклад в протромботическое состояние (рис. 2) и согласуется с данными других исследований, описывающих снижение антитромбина III как маркера тяжелой коагулопатии потребления при COVID-19 [15]. Полученные результаты подтверждают выводы White D. et al (2021), которые также обнаружили значительное снижение активности антитромбина III у пациентов с тяжелым течением COVID-19, связывая это с повышенным потреблением в условиях генерализованной активации коагуляции [15]. Это важное отличие от классического сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома, где уровень антитромбина III также снижается, но часто на более поздних стадиях, тогда как при COVID-19 этот признак может отмечаться раньше [4, 5].

Статистически значимое снижение протромбинового индекса (медиана 83.0% против 93.0%,  $p < 0.0001$ ) в группе пациентов с неблагоприятным исходом отражает нарушение внешнего пути свертывания крови и, вероятно, связано с более выраженным поражением печени или дефицитом витамина К у тяжелых пациентов. Аналогичные изменения были описаны в работах, посвященных коагулопатии при COVID-19, где удлинение протромбинового времени (и, соответственно, снижение ПТИ) ассоциировалось с худшим прогнозом [7]. Это может быть следствием как прямого вирусного поражения гепатоцитов, экспрессирующих рецептор АПФ2, так и гипоксии или лекарственного воздействия у критически больных [2].

Концентрация фибриногена была значимо выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом инфекции COVID-19 (медиана 5.62 г/л против 5.03 г/л,  $p < 0.0001$ ). Повышение уровня фибриногена, как острофазового белка, может отражать интенсивность системного воспалительного ответа (гиперцитокинемии), который напрямую связан с активацией коагуляции [3, 11]. Данная тенденция к увеличению уровня фибриногена у пациентов с тяжелым течением/летальным исходом, хотя и статистически значимая, в нашем исследовании была не столь выраженной, как для D-димера, что согласуется с наблюдениями Iba T. et al (2020), которые отмечали, что для COVID-19 характерен высокий или нормальный уровень фибриногена даже при явных

**Таблица 1.** Изменение показателей гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от исхода заболевания

**Table 1.** Alterations of hemostatic parameters in COVID-19 patients based on clinical outcome.

Показатель Parameter	Группа Group	N	Медиана (Q25–Q75) Median (Q25–Q75)	P
АЧТВ, с APTT, sec	Неблагоприятный исход Adverse outcome	375	32.8 (29.5–36.2)	0.95
	Благоприятный исход Favorable outcome	8881	32.2 (29.0–36.0)	
Антитромбин III, % Antithrombin III, %	Неблагоприятный исход Adverse outcome	38	81.0 (73.0–89.0)	0.0001
	Благоприятный исход Favorable outcome	90	99.0 (90.0–108.0)	
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/mL	Неблагоприятный исход Adverse outcome	372	464.5 (245.0–1120.0)	0.0000
	Благоприятный исход Favorable outcome	9367	198.0 (110.0–350.0)	
Протромбиновый индекс, % Prothrombin Index, %	Неблагоприятный исход Adverse outcome	255	83.0 (77.0–90.0)	0.0000
	Благоприятный исход Favorable outcome	5189	93.0 (88.0–98.0)	
Тромбиновое время, с Thrombin Time, sec	Неблагоприятный исход Adverse outcome	189	15.4 (14.5–16.5)	0.0001
	Благоприятный исход Favorable outcome	3214	14.9 (14.2–15.8)	
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	Неблагоприятный исход Adverse outcome	364	5.62 (4.70–6.80)	0.0000
	Благоприятный исход Favorable outcome	9019	5.03 (4.30–5.90)	

**Примечания:** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; N — количество наблюдений; Q25–Q75 — 25-й и 75-й перцентили (межквартильный размах); p — уровень статистической значимости различий между группами (критерий Манна-Уитни)

**Note:** APTT — activated partial thromboplastin time; N — number of observations; Q25–Q75 — 25th and 75th percentiles (interquartile range); p — level of statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test)

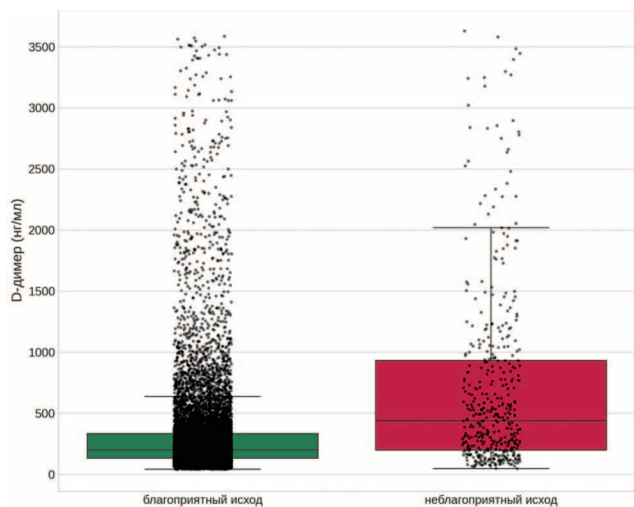
признаках тромбозов, что отличает его от других коагулопатий потребления и подчеркивает роль гипервоспаления в патогенезе тромбозов [4]. Таким образом, значимое, но не экстремальное повышение фибриногена в нашем исследовании вносит дополнительный вклад в общую картину гиперкоагуляции и воспаления.

Небольшое, но статистически значимое удлинение тромбинового времени (медиана 15.4 с против 14.9 с,  $p = 0.0001$ ) у пациентов с неблагоприятным исходом может указывать на качественные изменения фибриногена или наличие ингибиторов свертывания в плазме, что также является отражением тяжелых метаболических нарушений. Подобные незначительные изменения стандартных глобальных тестов при выраженной гиперкоагуляции являются характерной чертой COVID-19-ассоциированной коагулопатии [6].

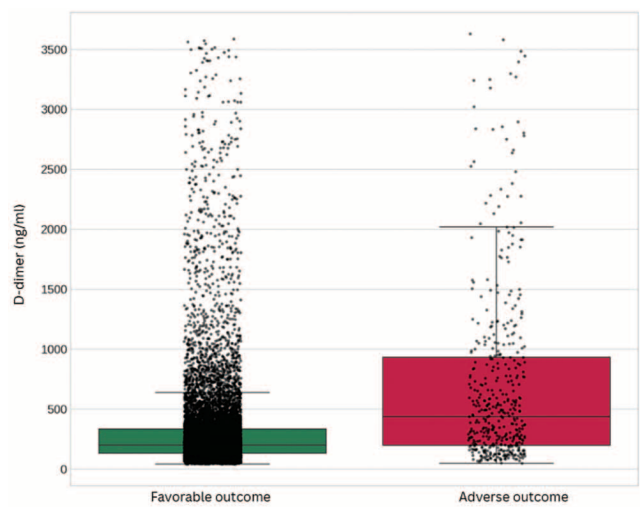
При этом показатель АЧТВ (Активированное частичное тромбопластиновое время) не показал статистически значимых различий между группами ( $p = 0.95$ ), что свидетельствует о том, что внутренний путь коагуляции

в меньшей степени вовлечен в патологический процесс или его изменения компенсируются другими факторами, что характерно для COVID-19-ассоциированной коагулопатии и отличает ее от классического ДВС-синдрома [4, 6]. Полученные данные полностью согласуются с выводами международного руководства ISTH (Thachil J. et al, 2020), в котором подчеркивается, что нормальное или незначительно измененное АЧТВ при повышенном D-димере и фибриногене является типичной лабораторной находкой при COVID-19 и должно настораживать клинициста в отношении риска тромбозов [6].

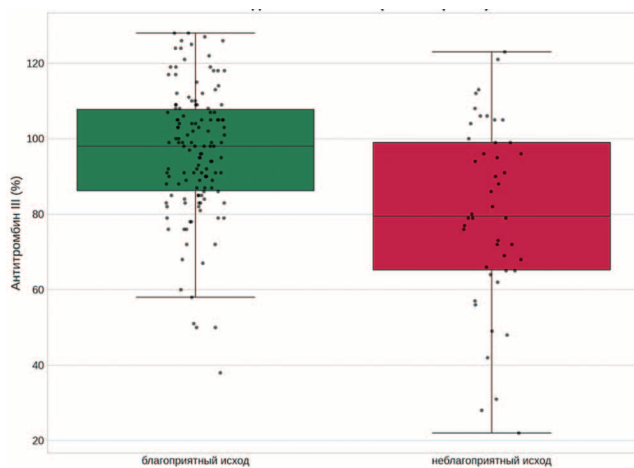
Таким образом, комплекс выявленных изменений (резкое повышение D-димера, умеренное повышение фибриногена, снижение антитромбина III и ПТИ при неизменном АЧТВ) формирует лабораторный профиль, типичный для COVID-19-ассоциированной коагулопатии с признаками потребления на фоне выраженной гиперкоагуляции и воспаления. Этот профиль качественно совпадает с данными, представленными в большинстве современных исследований [4, 5, 6, 15],



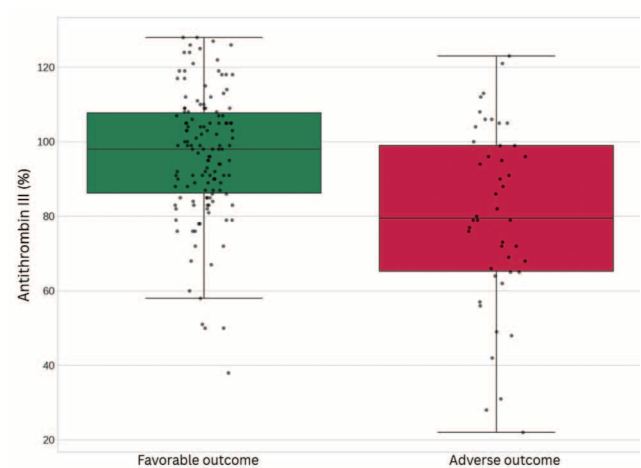
**Рисунок 1.** Распределение случаев исхода заболевания инфекцией COVID-19 в зависимости от уровня D-димеров при поступлении в стационар



**Figure 1.** Distribution of COVID-19 infection disease outcomes depending on the level of D-dimers at hospital admission



**Рисунок 2.** Распределение случаев исхода заболевания инфекцией COVID-19 в зависимости от уровня антитромбина III при поступлении в стационар



**Figure 2.** Distribution of COVID-19 infection outcomes depending on antithrombin III level upon hospital admission

а количественные значения, полученные в представленной когорте исследования, дополняют существующие доказательства, конкретизируя изменения показателей для данных пациентов.

## Заключение

У пациентов с инфекцией COVID-19, закончившейся неблагоприятным исходом, наблюдается выраженная гиперкоагуляция, характеризующаяся значительным повышением D-димеров и фибриногена, а также истощением антикоагулянтного потенциала (снижение Антитромбина III) и нарушением синтеза прокоагулянтов в печени (снижение ПТИ). Эти изменения формируют картину коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, которая сочетает признаки как прокоагулянтного сдвига, так и потребления факторов свертывания. Мониторинг указанных показателей, в первую очередь D-димеров и Антитромбина III, имеет высокую прогностическую ценность для своевременной коррекции терапии и улучшения исходов заболевания.

### Вклад авторов:

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

**Анисько Л.А.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ данных, написание и редактирование рукописи

**Карпов И.А.** — концепция и дизайн исследования, контроль проведения исследования, интерпретация данных, 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


**Anisko L.A.** — conceptualization and study design, data collection and processing, statistical data analysis, writing and editing the article

**Karpov I.A.** — conceptualization and study design, study supervision, data interpretation, article editing

### Список литературы/References:


- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., et al Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(7): 1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Levi M., Thachil J. Coronavirus disease 2019 coagulopathy: disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy — either, neither, or both. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020; 46(7): 781–784. doi: 10.1055/s-0040-1712156.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Critical Care*. 2020; 48(9): 1358–1364. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Levi M., Thachil J., Iba T., et al Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020; 7(6): e438–e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
- Thachil J., Tang N., Gando S. et al ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(5): 1023. doi: 10.1111/jth.14810.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(4): 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- Lippi G., Favaloro E.J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120(5): 876–878. doi: 10.1055/s-0040-1709650.
- Rostami M., Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*. 2020; 13(11): 1265–1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383.
- Yang X., Yang Q., Wang Y. et al Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(6): 1469–1472. doi: 10.1111/jth.14848.
- Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020; 7(8): e575–e582. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7.
- Bowles L., Platton S., Yartey N. et al Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(3): 288–290. doi: 10.1056/NEJMc2013656.
- ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(9): 790–802. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
- Poudel A., Poudel Y., Adhikari A. et al D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021; 16(8): e0256744. doi: 10.1371/journal.pone.0256744.
- White D., MacDonald S., Edwards et al Evaluation of COVID-19 coagulopathy; laboratory characterization using thrombin generation and nonconventional haemostasis assays. *International journal of laboratory hematology*. 2021; 43(1): 123–130. doi: 10.1111/ijlh.13329.

### Информация об авторах

**Анисько Людмила Александровна**  — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ПКП учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», заведующий клинико-диагностической лабораторией учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минск, Республика Беларусь, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-2590>; e-mail: [lanisko@internet.ru](mailto:lanisko@internet.ru)

**Карпов Игорь Александрович** — д.м.н., профессор, чл.-корр. НААН Республики Беларусь, заведующий кафедрой учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>; e-mail: [vip.kia1957@gmail.com](mailto:vip.kia1957@gmail.com)

### Author information

**Luidmila A. Anisko**  — MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases "Belarusian State Medical University"; Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of the "City Clinical Infectious Diseases Hospital", Minsk, Republic of Belarus; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-2590>; eLibrary SPIN: 8389-1870; e-mail: [lanisko@internet.ru](mailto:lanisko@internet.ru)

**Igor A. Karpov** — MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Infectious Diseases "Belarusian State Medical University"; Minsk, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5432-2133>; eLibrary SPIN: 6594-8929; e-mail: [vip.kia1957@gmail.com](mailto:vip.kia1957@gmail.com)

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-193-203

УДК 616.345-002.1-06:616.12-008.46

EDN: JFHORK

**З.М. Жигула, А.А. Жилина, Н.В. Ларева**

Кафедра терапии факультета дополнительного профессионального образования,  
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
Чита, Россия

## АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

**Z.M. Zhigula, A.A. Zhilina, N.V. Lareva**

Department of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education,  
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

## Disease Activity as A Risk Factor for Increased Arterial Stiffness in Patients with Ulcerative Colitis

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить показатели артериальной жесткости и ее вариабельности при суточном мониторинге в зависимости от клинической и эндоскопической активности язвенного колита. **Материалы и методы.** В поперечном ретроспективном исследовании участвовали 100 пациентов с язвенным колитом (средний возраст 40 [33; 49] лет, 38 (38 %) мужчин, длительность заболевания — >1 года, без сопутствующих сердечно-сосудистых и метаболических нарушений) и 50 здоровых лиц контрольной группы. Параметры артериальной жесткости оценивались с помощью суточного мониторинга артериального давления с использованием технологии Vasotens. Пациенты были разделены на 3 группы по активности язвенного колита: 1-я группа включала 30 пациентов с клинической и эндоскопической ремиссией, 2-я группа — 22 пациента с клинической ремиссией и эндоскопической активностью, 3-я группа — 48 человек с клиническим и эндоскопическим обострением. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». **Результаты.** У 67 (67 %) пациентов с язвенным колитом выявлена повышенная артериальная жесткость (скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) >10 м/с), что значимо чаще, чем в контрольной группе (OR=4,74; p <0,001). Наиболее выраженные изменения отмечены в группе с клинико-эндоскопическим обострением: повышены скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к систолическому артериальному давлению (САД)=100 мм рт.ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС)=60 уд/мин (PWV<sub>ao-100-60</sub>) (p=0,003), индекс аугментации при ЧСС=75 уд/мин (Alx75) (p <0,001) и вариабельность PWV<sub>ao</sub> (p=0,002). При эндоскопической активности без клинических симптомов величины Alx75, PWV<sub>ao-100-60</sub> и вариабельность скорости нарастания артериального давления в аорте (dP/dt var.) были значимо выше, чем в группе контроля. При регрессионном логистическом анализе выявлено, что возраст старше 40 лет (p=0,001; 95 % ДИ: 2,045 — 15,309), активность язвенного колита (p=0,025; 95 % ДИ: 1,151 — 8,200), отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (p=0,033; 95 % ДИ: 1,131 — 17,312) являются предикторами повышения артериальной жесткости у пациентов с язвенным колитом. Модель демонстрирует хорошую прогностическую способность: площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,76 ± 0,051 [95 % ДИ: 0,66 — 0,86], чувствительность — 0,851, специфичность — 0,638, точность — 0,747 (p <0,001). **Заключение.** У пациентов с язвенным колитом наблюдается значимое повышение артериальной жесткости, коррелирующее с активностью воспалительного процесса. Эндоскопическое обострение в отсутствие симптомов язвенного колита уже ассоциировано с неблагоприятными сосудистыми изменениями. Разработанная модель прогнозирования повышенной артериальной жесткости на основе трёх клинических критериев (возраст >40 лет, обострение язвенного колита, наследственность) может быть внедрена в практику для раннего выявления пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

**Ключевые слова:** язвенный колит, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, индекс аугментации, суточная вариабельность, сердечно-сосудистый риск

### Конфликт интересов

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

### Источники финансирования

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

### Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (протокол № 125 от 23 ноября 2022г). Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Статья получена 04.12.2025 г.

Одобрена рецензентом 02.02.2026 г.

Принята к публикации 19.02.2026 г.

**Для цитирования:** Жигула З.М., Жилина А.А., Ларева Н.В. АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 193-203. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-193-203. EDN: JFHORK

## Abstract

**Objective.** We aimed to study the parameters of arterial stiffness and its variability during 24-hour monitoring in relation to the clinical and endoscopic activity of ulcerative colitis. **Materials and methods.** This cross-sectional retrospective study involved 100 patients with ulcerative colitis (mean age 40 [33; 49] years, 38 (38%) men, disease duration >1 year, without concomitant cardiovascular diseases or metabolic disorders) and 50 healthy control subjects. Arterial stiffness parameters were assessed via 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with Vasotens technology. Based on disease activity patients were divided into 3 groups: Group 1 included 30 patients in clinical and endoscopic remission; Group 2 consisted of 22 patients in clinical remission with endoscopic activity; Group 3 included 48 patients with both clinical and endoscopic exacerbation. Statistical analysis was performed using the software package "IBM SPSS Statistics Version 25.0". **Results.** Increased arterial stiffness (aortic pulse wave velocity (PWVao) >10 m/s) was detected in 67 (67%) of ulcerative colitis patients, which was significantly higher than in the control group (OR = 4.74; p<0.001). The most pronounced alterations were observed in the group with clinical-endoscopic exacerbation, which showed increased aortic pulse wave velocity at systolic blood pressure (SBP)=100 mmHg and heart rate (HR)=60 bpm (PWVao 100-60) (p=0.003), augmentation index adjusted for HR=75 bpm (Alx75) (p<0.001), and PWVao variability (p=0.002). In endoscopically active disease without clinical symptoms, Alx75, PWVao100-60, and variability of the rate of increase in blood pressure in the aorta (dP/dt var.) were significantly higher compared to controls. Logistic regression analysis identified age >40 years (p=0.001; 95% CI: 2.045 to 15.309), disease activity of ulcerative colitis (p=0.025; 95% CI: 1.151 to 8.200), and a positive family history of cardiovascular disease (p=0.033; 95% CI: 1.131 to 17.312) as independent predictors of increased arterial stiffness in patients with ulcerative colitis. The prediction model demonstrated good performance: area under the ROC curve (AUC) = 0.76 ± 0.051 (95% CI: 0.66–0.86), sensitivity 0.851, specificity 0.638, and accuracy 0.747 (p < 0.001) and can be implemented in practice for the early identification of patients with high cardiovascular risk. **Conclusion.** Patients with ulcerative colitis exhibit a significant increase in arterial stiffness, which correlates with the degree of inflammatory activity. Endoscopic activity, even in the absence of clinical symptoms, is associated with adverse vascular changes. The developed predictive model, based on three clinical criteria (age >40 years, active ulcerative colitis, and positive family history), could be implemented clinically for the early identification of high cardiovascular risk in this patient population.

**Key words:** ulcerative colitis, arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, 24-hour variability, cardiovascular risk

## Conflict of Interest

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

## Funding Sources

Chita State Medical Academy

## Compliance with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of Chita State Medical Academy (protocol no. № 125 dated November 23, 2022). Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Article received on 04.12.2025

Reviewer approved 02.02.2026

Accepted for publication on 19.02.2026

**For citation:** Zhigula Z.M., Zhilina A.A., Lareva N.V. Disease Activity as A Risk Factor for Increased Arterial Stiffness in Patients with Ulcerative Colitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 193-203. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-193-203. EDN: JFHORK

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЯК — язвенный колит

## Введение

В последние десятилетия стало очевидно, что системное воспаление, лежащее в основе язвенного колита (ЯК), ассоциировано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3]. При этом шкалы для оценки кардиоваскулярного риска оказываются недостаточно эффективными у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), поскольку недооценивают реальную угрозу возникновения сердечно-сосудистых событий [4].

Артериальная жесткость является ранним, независимым и мощным предиктором сердечно-сосудистых событий и может быть использована для прогнозирования ССЗ [5]. Провоспалительные цитокины, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция — основные

факторы, влияющие на артериальную жесткость и способствующие развитию раннего атеросклероза у пациентов с ЯК [4, 6]. Исследования последних лет доказали, что повышение артериальной жесткости связано с длительностью течения и частотой обострения ЯК [7, 8]. Отмечен рост основного показателя артериальной жесткости — скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на 0,205 м/с при увеличении длительности ВЗК на 1 год [9]. В многоцентровом проспективном исследовании Zanolì L et al (2019) установили, что у пациентов с ВЗК более высокие значения СРПВ, чем в группе контроля, и показатели артериальной ригидности могут снижаться после длительной терапии антагонистами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и при наступлении ремиссии [10]. Для оценки сердечно-сосудистого риска важно учитывать повышение variability

жесткости сосудистой стенки, которая также имеет значение для прогноза. Так, при гипертонической болезни наибольшая вариабельность жесткости артерий выявлена у пациентов группы высокого и очень высокого риска [11]. По данным литературы оценка вариабельности артериальной жесткости при ЯК ранее не проводилась.

Изучение параметров артериальной жесткости и ее вариабельности в зависимости от степени активности ЯК позволит выделить клинические предикторы ранних сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов.

## Цель работы

Изучить показатели артериальной жесткости и ее вариабельности при суточном мониторинге в зависимости от клинической и эндоскопической активности ЯК.

## Материалы и методы

Проведено одномоментное поперечное, ретроспективное исследование параметров артериальной жесткости у 100 пациентов с ЯК (средний возраст 40 [33; 49] лет, 38 (38%) мужчин). Критерии включения

в исследование: возраст пациентов от 20 до 50 лет, наличие ЯК длительностью более 1 года (установленного согласно Клиническим рекомендациям «Язвенный колит» 2024г. Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России) [12], согласие пациентов на участие в исследовании. Критерии исключения: «сверхтяжелое» обострение ЯК; системные и онкологические заболевания любой локализации, болезни крови, эндокринные заболевания, беременность и лактация; артериальная гипертензия 2-3 степени и другие ССЗ, алиментарно-конституциональное ожирение 2-3 ст. (АКО), колэктомии и колопроктэктомии в анамнезе, приём глюкокортикостероидов, антигипертензивных и липидснижающих препаратов; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, другие хронические заболевания в стадии обострения. Группу контроля составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. У всех участников было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования № 125 утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ от 23.11.2022. Всем респондентам выполнены общеклиническое обследование с оценкой анамнестических данных и объективного статуса,

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с ЯК n=100	Контроль n=50	Тестовая статистика
Возраст, годы	40 [33; 49]	40 [35; 46]	U=2285,0, p=0,391.
Пол м/ж, n (%)	38/62 (38/62)	12/38 (24/76)	$\chi^2=2,94$ , df=1, p=0,09.
САД, мм рт. ст.	116 [109; 121]	111 [103; 115]	<b>U=1835,0, p=0,008.</b>
ДАД, мм рт. ст.	74 [69; 79]	72,5 [67; 77]	U=2123,5, p=0,133.
Лабильная АГ 1ст., n (%)	31 (31%)	5 (10%)	<b><math>\chi^2=8,059</math>, df=1, p=0,005</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8 [21,0; 27,1]	23,2 [21,0; 24,3]	U=2100,0, p=0,110.
ОТ, см	84 [78; 90]	83 [78; 86]	U=2208,5, p=0,244.
Курение, n(%)	8 (8%)	6 (12%)	$\chi^2=0,20$ , df=1, p=0,65
Отягощенная наследственность по ССЗ, % (n)	27 (27%)	11 (22%)	$\chi^2=0,49$ , df=1, p=0,49
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,2; 5,7]	5,1 [4,3; 5,9]	U=1420,5, p=0,885.
ХСЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,7; 3,8]	3,5 [2,8; 3,9]	U=1273,5, p=0,934
ХСЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,3 [1,2; 1,5]	U=1134,0, p=0,226.
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,3; 0,7]	U=752,5, p=0,356.
ТГ, ммоль/л	1,0 [0,7; 1,3]	1,2 [0,7; 1,6]	U=1150,0, p=0,599.
Сердечно-сосудистый риск:			
– низкий, n(%)	55 (55%)	32 (64%)	$\chi^2=2,24$ , df=2, p=0,33
– умеренный, n(%)	35 (35%)	16 (32%)	
– высокий, n(%)	10 (10%)	2 (4%)	
Сопутствующая патология, n/%:			
– хронические заболевания ЖКТ;	28 (28%)	4 (8%)	<b><math>\chi^2=18,82</math>, df=7, p=0,009</b>
– бронхиальная астма;	1 (1%)	1 (2%)	
– узловой зоб;	1 (1%)	1 (2%)	
– деформирующий остеоартрит;	4 (1%)	0	
– остеохондроз;	5 (5%)	6 (12%)	
– геморрой;	3 (3%)	10 (20%)	
– пиелонефрит.	5 (5%)	1 (2%)	

**Примечание:** данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], n (%); U — критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$  — хи-квадрат Пирсона, df — число степеней свободы, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, АГ 1ст. — артериальная гипертензия 1 степени, ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

анализ липидного спектра, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), видеоолеоколоноскопия. Сердечно-сосудистый риск определяли по шкалам относительного риска (для лиц моложе 40 лет) и шкале SCORE2 (для лиц 40 лет и старше). Пациенты с ЯК и группы контроля были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1). При проведении СМАД пациенты с ЯК имели более высокие цифры среднесуточного систолического АД в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что по данным анамнеза артериальная гипертензия (АГ) отсутствовала у всех участников исследования. Лабильная АГ 1 степени, характеризующаяся эпизодическим повышением АД при суточном мониторировании на фоне нормальных среднесуточных значений, выявлялась у пациентов с ЯК значительно чаще, чем в группе контроля (OR 4,04; 95% ДИ: 1,46 — 11,17;  $p=0,005$ ). Это соответствует данным литературы о повышении риска развития АГ при ЯК [13]. По величине и частоте встречаемости других факторов сердечно-сосудистого риска группы не отличались между собой.

Более высокая частота регистрации хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит, панкреатит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, синдром

Жильбера, желчнокаменная болезнь) в группе пациентов с ЯК, вероятно, связана с более пристальным и регулярным диспансерным наблюдением у гастроэнтеролога, которое позволяет активнее выявлять сопутствующую патологию ЖКТ.

Пациенты с ЯК имели различные варианты течения ЯК: непрерывное — 22% (22/100), рецидивирующее — 48% (48/100), ремиссия более 1 года — 30% (30/100). Все пациенты постоянно принимали противовоспалительную терапию: 57% (57/100) — производные 5-аминосалициловой кислоты, 20% (20/100) — иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), 23% (23/100) — генно-инженерные биологические препараты.

Изучение параметров артериальной жесткости проводилось по результатам СМАД с использованием аппарата VPLabWin (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия) с программным обеспечением Vasotens 24. Анализировались следующие суточные показатели артериальной жесткости: средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте и её вариабельность (PWV<sub>ao</sub>, PWV<sub>ao</sub> var.), амбулаторный индекс жесткости артерий (AASI), индекс прироста пульсовой волны и его вариабельность (индекс аугментации AIx, AIx var.), среднее пульсовое артериальное давление и его вариабельность (сред. ПАД, ПАД var.),

Table 1. Clinical Characteristics of the Study Participants

Parameter	Patients with UC (n=100)	Control (n=50)	Test Statistics
Age, years	40 [33; 49]	40 [35; 46]	U=2285,0, p=0,391.
Sex male/female, n (%)	38/62 (38/62)	12/38 (24/76)	$\chi^2=2,94$ , df=1, p=0,09.
SBP, mm Hg	116 [109; 121]	111 [103; 115]	<b>U=1835,0, p=0,008.</b>
DBP, mm Hg	74 [69; 79]	72,5 [67; 77]	U=2123,5, p=0,133.
Labile AG 1st grade, n (%)	31 (31%)	5 (10%)	<b><math>\chi^2=8,059</math>, df=1, p=0,005</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,8 [21,0; 27,1]	23,2 [21,0; 24,3]	U=2100,0, p=0,110.
WC, cm	84 [78; 90]	83 [78; 86]	U=2208,5, p=0,244.
Smoking, n (%)	8 (8%)	6 (12%)	$\chi^2=0,20$ , df=1, p=0,65
FH of CVD, n (%)	27 (27%)	11 (22%)	$\chi^2=0,49$ , df=1, p=0,49
TC, mmol/L	5,0 [4,2; 5,7]	5,1 [4,3; 5,9]	U=1420,5, p=0,885.
LDL-C, mmol/L	3,2 [2,7; 3,8]	3,5 [2,8; 3,9]	U=1273,5, p=0,934
HDL-C, mmol/L	1,3 [1,1; 1,6]	1,3 [1,2; 1,5]	U=1134,0, p=0,226.
VLDL-C, mmol/L	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,3; 0,7]	U=752,5, p=0,356.
TG, mmol/L	1,0 [0,7; 1,3]	1,2 [0,7; 1,6]	U=1150,0, p=0,599.
Cardiovascular risk:			
– Low, n (%)	55 (55%)	32 (64%)	$\chi^2=2,24$ , df=2, p=0,33
– Moderate, n (%)	35 (35%)	16 (32%)	
– High, n (%)	10 (10%)	2 (4%)	
Comorbidities, n (%):			
– Chronic diseases of the gastrointestinal tract;	28 (28%)	4 (8%)	<b><math>\chi^2=18,82</math>, df=7, p=0,009</b>
– Bronchial asthma;	1 (1%)	1 (2%)	
– Nodular goiter;	1 (1%)	1 (2%)	
– Deforming osteoarthritis;	4 (1%)	0	
– osteochondrosis;	5 (5%)	6 (12%)	
– Hemorrhoids;	3 (3%)	10 (20%)	
– Pyelonephritis	5 (5%)	1 (2%)	

Note: Data are presented as median [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>], n (%); U — Mann-Whitney U test,  $\chi^2$  — Pearson's chi-square test, df — degrees of freedom, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, AH — arterial hypertension, BMI — body mass index; WC — waist circumference; CVD — cardiovascular diseases; TC — total cholesterol; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C — very low-density lipoprotein cholesterol; TG — triglycerides.

средняя скорость нарастания артериального давления и ее вариабельность (dP/dt, dP/dt var.). Значения показателей ригидности сосудов существенно зависят от текущего значения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), поэтому в анализе использовались величины, «приведенные» к систолическому артериальному давлению (САД)=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин: RWTT100-60, PWVao100-60, а индекс аугментации пересчитанный для ЧСС 75 уд/мин: AIx75.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Cation, США). Вариационные ряды были протестированы на нормальность с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (при сравнении групп) и Шапиро-Уилка (при сравнении подгрупп). Количественные признаки имели распределение отличное от нормального, ввиду чего были представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]). Для сравнения количественных данных группы контроля и группы пациентов с ЯК использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения групп — H-критерий Краскелла-Уоллиса. Для преодоления проблемы множественности сравнений в дальнейшем проводилось попарное сравнение

с учетом поправки Бонферрони, за критический уровень значимости различий принимали p=0,0083. Качественные признаки представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для сравнения качественных признаков применялся критерий χ<sup>2</sup> Пирсона, при малых выборках — с поправкой на правдоподобие. Значимость различий оценивали с использованием отношения шансов (OR) с учётом 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Статистически значимыми считали различия при p < 0,05. Для определения предикторов повышения артериальной жесткости использовался бинарный логистический регрессионный анализ. С целью изучения чувствительности, специфичности и точности модели применялся ROC-анализ.

## Результаты

В клинической практике повышение артериальной жесткости устанавливается при увеличении скорости распространения пульсовой волны в аорте более 10 м/с [5]. По данному критерию повышенная артериальная жесткость выявлена у 67 (67 %) пациентов с ЯК, что в 2,2 раза чаще, чем группе контроля (OR 4,74; 95 % ДИ: 2,27 — 9,87; p < 0,001). При комплексном изучении

Таблица 2. Параметры артериальной жесткости у пациентов с язвенным колитом  
Table 2. Arterial stiffness parameters in patients with ulcerative colitis

Исследуемые показатели Investigated indicators	Контроль Controls, n=50	Пациенты с ЯК Patients with UC, n=100	Тестовая статистика	
			U Манна-Уитни/ Mann-Whitney U test	Значение P/ P Value
ПАД, мм рт. ст. PP, mm Hg	38,0 [34,0; 42,0]	40,5 [35,0; 44,8]	2023,5	0,084
ПАД вар., мм рт. ст. PP var., mm Hg	9,0 [7,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,2]	<b>1950,5</b>	<b>0,033</b>
AIx75, %	-78,5 [-100,0; -32,0]	-42,0 [-60,0; -23,5]	<b>1658,5</b>	<b>0,001</b>
Aix75 вар., % AIx75 var., %	16,0 [15,0; 21,0]	20,0 [16,0; 23,0]	1907,5	0,051
AASI	0,45 [0,30; 0,64]	0,40 [0,27; 0,60]	2216,5	0,258
PWVao100-60, м/с PWVao100-60, m/s	9,0 [8,8; 9,6]	10,2 [9,6; 11,0]	<b>1346,0</b>	<b>&lt;0,001</b>
PWVao вар., м/с PWVao var., m/s	1,3 [1,1; 1,7]	1,6 [1,2; 2,2]	<b>1720,0</b>	<b>0,002</b>
RWTT100-60, мс RWTT100-60, ms	145,5 [138,8; 171,3]	150,5 [137,3; 167,0]	2444,0	0,823
RWTT вар., мс RWTT var., ms	18,5 [15,8; 24,0]	19,0 [15,0; 23,5]	2435,5	0,797
dP/dT, мм рт. ст./с dP/dT, mm Hg/s	465,0 [403,0; 518,0]	468,5 [403,8; 570,5]	2203,5	0,237
dP/dT вар., мм рт. ст./с dP/dT var., mm Hg/s	134,0 [102,5; 158,8]	152,5 [128,0; 188,8]	<b>1799,0</b>	<b>0,005</b>

**Примечание:** данные представлены в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАД вар. — вариабельность пульсового артериального давления, AIx75 — индекс аугментации пересчитанный для ЧСС 75 уд/мин; Aix75 вар. — вариабельность индекса аугментации; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий, PWVao100-60 — скорость распространения пульсовой волны в аорте при САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин., PWVao вар. — вариабельность скорости распространения пульсовой волны в аорте, RWTT100-60 — время распространения отраженной волны в аорте при САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин, RWTT вар. — вариабельность времени распространения отраженной волны, dP/dT — скорость нарастания артериального давления в аорте, dP/dt вар. — вариабельность скорости нарастания артериального давления в аорте.

**Note:** data are presented as median [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; PP — pulse pressure, PP var. — pulse pressure variability, AIx75 — augmentation index adjusted for heart rate 75 bpm; Aix75 var. — augmentation index variability; AASI — ambulatory arterial stiffness index, PWVao100-60 — aortic pulse wave velocity at SBP=100 mmHg and HR=60 bpm., PWVao var. — aortic pulse wave velocity variability, RWTT100-60 — reflected wave transit time in the aorta at SBP=100 mmHg and HR=60 bpm, RWTT var. — reflected wave transit time variability, dP/dT — rate of increase in blood pressure in the aorta., dP/dt var. — variability of the rate of increase in blood pressure in the aorta.

параметров артериальной жесткости выявлено, что у пациентов с ЯК повышены показатели скорости распространения пульсовой волны в аорте, приведенной к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударов в минуту (PWV<sub>a0100-60</sub>) в 1,13 [1,09; 1,15] раза ( $p < 0,001$ ) и её вариабельности в 1,23 [1,09; 1,29] раза ( $p = 0,002$ ), индекс аугментации (AIx75) был выше в 1,87 [1,29; 1,97] раза ( $p = 0,001$ ), вариабельность пульсового артериального давления и индекса прироста пульсовой волны (dP/dt var.) повышены в 1,11 [1,02; 1,14] раза ( $p = 0,002$ )

и в 1,14 [1,13; 1,25] раза ( $p = 0,005$ ), соответственно, по сравнению с группой контроля (табл. 2).

По данным индекса Мейо (комплексная шкала для оценки активности язвенного колита) и эндоскопической классификации Schroeder пациенты были разделены на три группы: 1-я группа включала 30 пациентов с клинической и эндоскопической ремиссией, 2-я группа — 22 пациента с клинической ремиссией и эндоскопической активностью, 3-я группа — 48 пациентов с клиническим и эндоскопическим обострением.

**Таблица 3.** Параметры артериальной жесткости у пациентов с язвенным колитом в зависимости от активности воспалительного процесса

Исследуемые показатели	Группа контроля, n=50	Исследуемые группы			Критерий Краскелла-Уоллиса, df=3	Тестовая статистика	
		1 группа (пациенты с клинико-эндоскопической ремиссией ЯК) n=30	2 группа (пациенты с клинической ремиссией, эндоскопическим обострением ЯК) n=22	3 группа (пациенты с клинико-эндоскопическим обострением ЯК) n=48		Критерий Манна-Уитни	
		к	1	2			
ПАД, мм рт. ст.	38,0 [34,0; 42,0]	40,0 [35,8; 45,8]	41,5 [34,0; 43,5]	40,0 [34,3; 45,0]	H=3,11, p=0,38	U <sub>k-1</sub> =509,5, p <sub>k-1</sub> =0,016; U <sub>k-2</sub> =429,0; p <sub>k-2</sub> =0,134; U <sub>k-3</sub> =999,0, p <sub>k-3</sub> =0,236.	U <sub>1-2</sub> =321, p <sub>1-2</sub> =0,867; U <sub>1-3</sub> =689, p <sub>1-3</sub> =0,75; U <sub>2-3</sub> =511,5, p <sub>2-3</sub> =0,834.
ПАД вар., мм рт. ст.	9,0 [7,0; 11,0]	10,0 [9,0; 12,0]	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [8,0; 11,0]	H=6,78, p=0,08	U <sub>k-1</sub> =589,5, p <sub>k-1</sub> =0,141; U <sub>k-2</sub> =435,0, p <sub>k-2</sub> =0,194; U <sub>k-3</sub> =1012,0, p <sub>k-3</sub> =0,236.	U <sub>1-2</sub> =283,5, p <sub>1-2</sub> =0,381; U <sub>1-3</sub> =564,5, p <sub>1-3</sub> =0,138; U <sub>2-3</sub> =459,5, p <sub>2-3</sub> =0,454.
AIx75, %	-78,5 [-100,0; -32,0]	-49,5 [-65,0; -31,3]	-35,5 [-51,3; -26,0]	-32,5 [-50,3; -16,5]	<b>H=18,07, p&lt;0,001</b>	U <sub>k-1</sub> =953,5, p <sub>k-1</sub> =0,073; U <sub>k-2</sub> =319,0, p <sub>k-2</sub> =0,004; U <sub>k-3</sub> =386,0, p <sub>k-3</sub> <0,001.	U <sub>1-2</sub> =298,0, p <sub>1-2</sub> =0,553; U <sub>1-3</sub> =461,0, p <sub>1-3</sub> =0,008; U <sub>2-3</sub> =402,0, p <sub>2-3</sub> =0,11.
Aix75 вар., %	16,0 [15,0; 21,0]	18,0 [15,0; 22,3]	20,0 [16,0; 23,0]	19,5 [16,0; 23,0]	H=3,54, p=0,32	U <sub>k-1</sub> =625, p <sub>k-1</sub> =0,264; U <sub>k-2</sub> =425; p <sub>k-2</sub> =0,154; U <sub>k-3</sub> =946,5, p <sub>k-3</sub> =0,097;	U <sub>1-2</sub> =312, p <sub>1-2</sub> =0,738; U <sub>1-3</sub> =688, p <sub>1-3</sub> =0,742; U <sub>2-3</sub> =521,5, p <sub>2-3</sub> =0,934;
AASI	0,45 [0,30; 0,64]	0,42 [0,29; 0,63]	0,45 [0,31; 0,64]	0,35 [0,26; 0,50]	H=3,45, p=0,33	U <sub>k-1</sub> =694,5, p <sub>k-1</sub> =0,581; U <sub>k-2</sub> =541,0, p <sub>k-2</sub> =0,912; U <sub>k-3</sub> =963,0, p <sub>k-3</sub> =0,092.	U <sub>1-2</sub> =298,5, p <sub>1-2</sub> =0,528; U <sub>1-3</sub> =629,0, p <sub>1-3</sub> =0,35; U <sub>2-3</sub> =422,0, p <sub>2-3</sub> =0,18.
PWV <sub>a0100-60</sub> , м/с	9,0 [8,8; 9,6]	10,0 [8,8; 10,5]	10,6 [10,0; 11,2]	10,4 [9,8; 11,7]	<b>H=33,19, p&lt;0,001</b>	U <sub>k-1</sub> =894,0, p <sub>k-1</sub> =0,03; U <sub>k-2</sub> =327,5, p <sub>k-2</sub> =0,006; U <sub>k-3</sub> =451,5, p <sub>k-3</sub> =0,003.	U <sub>1-2</sub> =329,5, p <sub>1-2</sub> =0,993; U <sub>1-3</sub> =454,5, p <sub>1-3</sub> =0,006; U <sub>2-3</sub> =487,5, p <sub>2-3</sub> =0,608.
PWV <sub>a0</sub> вар., м/с	1,3 [1,3; 1,7]	1,5 [1,2; 2,2]	1,7 [1,4; 2,0]	1,8 [1,4; 2,2]	<b>H=11,92, p=0,008</b>	U <sub>k-1</sub> =949,0, p <sub>k-1</sub> =0,074; U <sub>k-2</sub> =328,0; p <sub>k-2</sub> =0,006; U <sub>k-3</sub> =443,0, p <sub>k-3</sub> =0,002.	U <sub>1-2</sub> =308,5, p <sub>1-2</sub> =0,689; U <sub>1-3</sub> =598,5, p <sub>1-3</sub> =0,211; U <sub>2-3</sub> =454,0, p <sub>2-3</sub> =0,348.
RWTT100-60, мс	145,5 [138,8; 171,3]	148,5 [129,0; 160,8]	150,0 [141,8; 158,0]	156,5 [139,3; 171,5]	H=3,56, p=0,31	U <sub>k-1</sub> =652,5, p <sub>k-1</sub> =0,332; U <sub>k-2</sub> =513,0, p <sub>k-2</sub> =0,651; U <sub>k-3</sub> =1083,5, p <sub>k-3</sub> =0,408.	U <sub>1-2</sub> =295,5, p <sub>1-2</sub> =0,266; U <sub>1-3</sub> =524,5, p <sub>1-3</sub> =0,045; U <sub>2-3</sub> =456, p <sub>2-3</sub> =0,362.
RWTT вар., мс	18,5 [15,8; 24,0]	19,0 [15,8; 21,0]	21,5 [17,0; 24,3]	18,0 [15,0; 25,0]	H=1,88, p=0,60	U <sub>k-1</sub> =724,5, p <sub>k-1</sub> =0,799; U <sub>k-2</sub> =463,0, p <sub>k-2</sub> =0,287; U <sub>k-3</sub> =1197,0, p <sub>k-3</sub> =0,983.	U <sub>1-2</sub> =246,0, p <sub>1-2</sub> =0,119; U <sub>1-3</sub> =710,0, p <sub>1-3</sub> =0,918; U <sub>2-3</sub> =447,5, p <sub>2-3</sub> =0,307.
dP/dT, мм рт.ст./с	465,0 [403,0; 518,0]	472,5 [412,8; 591,3]	477,0 [402,0; 565,3]	464,5 [384,0; 580,8]	H=1,55, p=0,67	U <sub>k-1</sub> =647,5, p <sub>k-1</sub> =0,308; U <sub>k-2</sub> =469,0; p <sub>k-2</sub> =0,322; U <sub>k-3</sub> =1087,0, p <sub>k-3</sub> =0,422.	U <sub>1-2</sub> =328,5, p <sub>1-2</sub> =0,978; U <sub>1-3</sub> =687,5, p <sub>1-3</sub> =0,739; U <sub>2-3</sub> =504,5, p <sub>2-3</sub> =0,766.
dP/dT вар., мм рт. ст./с	134,0 [102,5; 158,8]	148,0 [128,0; 181,8]	159,0 [146,5; 181,0]	147,0 [114,0; 194,5]	<b>H=9,82, p=0,02</b>	U <sub>k-1</sub> =544,5, p <sub>k-1</sub> =0,041; U <sub>k-2</sub> =311,0, p <sub>k-2</sub> =0,003; U <sub>k-3</sub> =943,5, p <sub>k-3</sub> =0,068.	U <sub>1-2</sub> =270,0, p <sub>1-2</sub> =0,266; U <sub>1-3</sub> =690,5, p <sub>1-3</sub> =0,762; U <sub>2-3</sub> =424,5, p <sub>2-3</sub> =0,19.

**Примечание:** данные представлены в виде Me [Q1; Q3]; df — число степеней свободы; ПАД — пульсовое артериальное давление, ПАД вар. — вариабельность пульсового артериального давления, AIx75 — индекс аугментации пересчитанный для ЧСС 75 уд/мин; Aix75 вар. — вариабельность индекса аугментации; AASI — амбулаторный индекс жесткости артерий, PWV<sub>a0100-60</sub> — скорость распространения пульсовой волны в аорте при САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин., PWV<sub>a0</sub> вар. — вариабельность скорости распространения пульсовой волны в аорте, RWTT100-60 — время распространения отраженной волны в аорте при САД=100 мм рт.ст. и ЧСС=60 уд/мин, RWTT вар. — вариабельность времени распространения отраженной волны, dP/dT — скорость нарастания артериального давления в аорте, dP/dt var. — вариабельность скорости нарастания артериального давления в аорте

При анализе показателей артериальной жесткости в зависимости от варианта обострения ЯК выявлено, что AIx75 в группе контроля был ниже такового в 3-й группе в 2,41 [1,94; 2,98] раза ( $p < 0,001$ ), во 2-й группе в 2,21 [1,23; 2,95] раза ( $p = 0,004$ ), статистически значимо не отличался от показателя в 1-й группе ( $p > 0,0083$ ). При попарном сравнении исследуемых групп значимые отличия имели значения AIx75 в 1-й и 3-й группах: в 3-й группе показатель выше в 1,52 [1,29; 1,89] раза ( $p < 0,0083$ ). Показатель PWVao100-60 в группе контроля ниже в сравнении с 2-й группой в 1,18 [1,07; 1,87] раза ( $p = 0,006$ ), с 3-й группой — в 1,16 [1,11; 1,22] раза ( $p = 0,003$ ), и статистически значимо не отличался от

таковой в 1-й группе ( $p > 0,0083$ ). При попарном исследовании групп с ЯК значимые отличия имели значения PWVao100-60 в 1-й и 3-й группах: в 3-й группе данный показатель выше в 1,04 [1,11; 1,12] раза ( $p = 0,006$ ). Вариабельность PWVao100-60 в группе контроля ниже в сравнении с 3-й группой в 1,38 [1,08; 1,64] раза ( $p = 0,002$ ), со 2-ой группой — в 1,31 [1,08; 1,59] раза ( $p = 0,006$ ), статистически значимо не отличалась от таковой в 1-й группе ( $p > 0,0083$ ). При попарном сравнении исследуемых групп статистически значимые отличия вариабельности PWVao100-60 не выявлены. Вариабельность dP/dt в группе контроля в 1,19 [1,15; 1,43] раза ниже, чем во 2-й группе ( $p = 0,002$ ), и статистически

Table 3. Arterial stiffness parameters in patients with ulcerative colitis depending on the inflammatory activity

Investigated indicators	Control group, n=50	Study groups			The Kruskal-Wallis test, df=3	Test statistics	
		Group 1 (patients with clinical and endoscopic remission of UC) n=30	Group 2 (patients with clinical remission and endoscopic exacerbation of UC) n=22	Group 3 (patients with clinical and endoscopic exacerbation of UC) n=48		Mann-Whitney U Test	
		c	1	2		3	Comparison with the control group
PP, mm Hg	38,0 [34,0; 42,0]	40,0 [35,8; 45,8]	41,5 [34,0; 43,5]	40,0 [34,3; 45,0]	H=3,11, p=0,38	U <sub>c-1</sub> =509,5, p <sub>c-1</sub> =0,016; U <sub>c-2</sub> =429,0; p <sub>c-2</sub> =0,134; U <sub>c-3</sub> =999,0, p <sub>c-3</sub> =0,236.	U <sub>1-2</sub> =321, p <sub>1-2</sub> =0,867; U <sub>1-3</sub> =689, p <sub>1-3</sub> =0,75; U <sub>2-3</sub> =511,5, p <sub>2-3</sub> =0,834.
PP var., mm Hg	9,0 [7,0; 11,0]	10,0 [9,0; 12,0]	10,0 [9,0; 10,0]	9,0 [8,0; 11,0]	H=6,78, p=0,08	U <sub>c-1</sub> =589,5, p <sub>c-1</sub> =0,141; U <sub>c-2</sub> =435,0, p <sub>c-2</sub> =0,194; U <sub>c-3</sub> =1012,0, p <sub>c-3</sub> =0,236.	U <sub>1-2</sub> =283,5, p <sub>1-2</sub> =0,381; U <sub>1-3</sub> =564,5, p <sub>1-3</sub> =0,138; U <sub>2-3</sub> =459,5, p <sub>2-3</sub> =0,454.
AIx75, %	-78,5 [-100,0; -32,0]	-49,5 [-65,0; -31,3]	-35,5 [-51,3; -26,0]	-32,5 [-50,3; -16,5]	<b>H=18,07, p&lt;0,001</b>	U <sub>c-1</sub> =953,5, p <sub>c-1</sub> =0,073; <b>U<sub>c-2</sub>=319,0, p<sub>c-2</sub>=0,004;</b> <b>U<sub>c-3</sub>=386,0, p<sub>c-3</sub>&lt;0,001.</b>	U <sub>1-2</sub> =298,0, p <sub>1-2</sub> =0,553; <b>U<sub>1-3</sub>=461,0, p<sub>1-3</sub>=0,008;</b> U <sub>2-3</sub> =402,0, p <sub>2-3</sub> =0,11.
AIx75 var., %	16,0 [15,0; 21,0]	18,0 [15,0; 22,3]	20,0 [16,0; 23,0]	19,5 [16,0; 23,0]	H=3,54, p=0,32	U <sub>c-1</sub> =625, p <sub>c-1</sub> =0,264; U <sub>c-2</sub> =425, p <sub>c-2</sub> =0,154; U <sub>c-3</sub> =946,5, p <sub>c-3</sub> =0,097;	U <sub>1-2</sub> =312, p <sub>1-2</sub> =0,738; U <sub>1-3</sub> =688, p <sub>1-3</sub> =0,742; U <sub>2-3</sub> =521,5, p <sub>2-3</sub> =0,934;
AASI	0,45 [0,30; 0,64]	0,42 [0,29; 0,63]	0,45 [0,31; 0,64]	0,35 [0,26; 0,50]	H=3,45, p=0,33	U <sub>c-1</sub> =694,5, p <sub>c-1</sub> =0,581; U <sub>c-2</sub> =541,0, p <sub>c-2</sub> =0,912; U <sub>c-3</sub> =963,0, p <sub>c-3</sub> =0,092.	U <sub>1-2</sub> =298,5, p <sub>1-2</sub> =0,528; U <sub>1-3</sub> =629,0, p <sub>1-3</sub> =0,35; U <sub>2-3</sub> =422,0, p <sub>2-3</sub> =0,18.
PWVao100-60, m/s	9,0 [8,8; 9,6]	10,0 [8,8; 10,5]	10,6 [10,0; 11,2]	10,4 [9,8; 11,7]	<b>H=33,19, p&lt;0,001</b>	U <sub>c-1</sub> =894,0, p <sub>c-1</sub> =0,03; <b>U<sub>c-2</sub>=327,5, p<sub>c-2</sub>=0,006;</b> <b>U<sub>c-3</sub>=451,5, p<sub>c-3</sub>=0,003.</b>	U <sub>1-2</sub> =329,5, p <sub>1-2</sub> =0,993; <b>U<sub>1-3</sub>=454,5, p<sub>1-3</sub>=0,006;</b> U <sub>2-3</sub> =487,5, p <sub>2-3</sub> =0,608.
PWVao var., m/s	1,3 [1,3; 1,7]	1,5 [1,2; 2,2]	1,7 [1,4; 2,0]	1,8 [1,4; 2,2]	<b>H=11,92, p=0,008</b>	U <sub>c-1</sub> =949,0, p <sub>c-1</sub> =0,074; <b>U<sub>c-2</sub>=328,0; p<sub>c-2</sub>=0,006;</b> <b>U<sub>c-3</sub>=443,0, p<sub>c-3</sub>=0,002.</b>	U <sub>1-2</sub> =308,5, p <sub>1-2</sub> =0,689; U <sub>1-3</sub> =598,5, p <sub>1-3</sub> =0,211; U <sub>2-3</sub> =454,0, p <sub>2-3</sub> =0,348.
RWTT100-60, ms	145,5 [138,8; 171,3]	148,5 [129,0; 160,8]	150,0 [141,8; 158,0]	156,5 [139,3; 171,5]	H=3,56, p=0,31	U <sub>c-1</sub> =652,5, p <sub>c-1</sub> =0,332; U <sub>c-2</sub> =513,0, p <sub>c-2</sub> =0,651; U <sub>c-3</sub> =1083,5, p <sub>c-3</sub> =0,408.	U <sub>1-2</sub> =295,5, p <sub>1-2</sub> =0,266; U <sub>1-3</sub> =524,5, p <sub>1-3</sub> =0,045; U <sub>2-3</sub> =456, p <sub>2-3</sub> =0,362.
RWTT var., ms	18,5 [15,8; 24,0]	19,0 [15,8; 21,0]	21,5 [17,0; 24,3]	18,0 [15,0; 25,0]	H=1,88, p=0,60	U <sub>c-1</sub> =724,5, p <sub>c-1</sub> =0,799; U <sub>c-2</sub> =463,0, p <sub>c-2</sub> =0,287; U <sub>c-3</sub> =1197,0, p <sub>c-3</sub> =0,983.	U <sub>1-2</sub> =246,0, p <sub>1-2</sub> =0,119; U <sub>1-3</sub> =710,0, p <sub>1-3</sub> =0,918; U <sub>2-3</sub> =447,5, p <sub>2-3</sub> =0,307.
dP/dT, mm Hg/s	465,0 [403,0; 518,0]	472,5 [412,8; 591,3]	477,0 [402,0; 565,3]	464,5 [384,0; 580,8]	H=1,55, p=0,67	U <sub>c-1</sub> =647,5, p <sub>c-1</sub> =0,308; U <sub>c-2</sub> =469,0; p <sub>c-2</sub> =0,322; U <sub>c-3</sub> =1087,0, p <sub>c-3</sub> =0,422.	U <sub>1-2</sub> =328,5, p <sub>1-2</sub> =0,978; U <sub>1-3</sub> =687,5, p <sub>1-3</sub> =0,739; U <sub>2-3</sub> =504,5, p <sub>2-3</sub> =0,766.
dP/dT var., mm Hg/s	134,0 [102,5; 158,8]	148,0 [128,0; 181,8]	159,0 [146,5; 181,0]	147,0 [114,0; 194,5]	<b>H=9,82, p=0,02</b>	U <sub>c-1</sub> =544,5, p <sub>c-1</sub> =0,041; <b>U<sub>c-2</sub>=311,0, p<sub>c-2</sub>=0,003;</b> U <sub>c-3</sub> =943,5, p <sub>c-3</sub> =0,068.	U <sub>1-2</sub> =270,0, p <sub>1-2</sub> =0,266; U <sub>1-3</sub> =690,5, p <sub>1-3</sub> =0,762; U <sub>2-3</sub> =424,5, p <sub>2-3</sub> =0,19.

Note: data are presented as median [Q1; Q3]; df — degrees of freedom; PP — pulse pressure, PP var. — pulse pressure variability, AIx75 — augmentation index adjusted for heart rate 75 bpm; AIx75 var. — augmentation index variability; AASI — ambulatory arterial stiffness index, PWVao100-60 — aortic pulse wave velocity at SBP=100 mmHg and HR=60 bpm., PWVao var. — aortic pulse wave velocity variability, RWTT100-60 — reflected wave transit time in the aorta at SBP=100 mmHg and HR=60 bpm, RWTT var. — reflected wave transit time variability, dP/dT — rate of increase in blood pressure in the aorta., dP/dT var. — variability of the rate of increase in blood pressure in the aorta

значимо не отличалась от значений в 1-й и 3-й группах ( $p > 0,0083$ ). При попарном сравнении исследуемых групп статистически значимые отличия вариабельности  $dP/dt$  не выявлены (табл. 3).

С целью оценки влияния клиничко-эндоскопического обострения ЯК на риск повышения артериальной жесткости выполнен логистический регрессионный анализ. В ходе формирования модели был реализован строгий многоэтапный алгоритм отбора переменных, учитывающий статистические, клинические и методологические критерии. На начальном этапе в качестве потенциальных предикторов рассматривались параметры: демографические показатели (возраст, пол), анамнестические данные (длительность ЯК, отягощенная наследственность по ССЗ), клинические характеристики (курение, индекс массы тела), активность ЯК (клиничко-эндоскопическое обострение по индексу Мейо и классификации Schroeder), морфологические характеристики (протяженность поражения толстого кишечника). Для минимизации влияния мультиколлинеарности на стабильность оценок регрессионных коэффициентов были исключены из модели: длительность ЯК (гипотетический VIF = 7.3), наличие тотального поражения кишечника (VIF = 8.1) и курение (VIF = 5.8). В окончательную модель вошли три предиктора, включая активность ЯК, все из которых удовлетворяют критерию статистической значимости ( $p < 0.05$ ) и демонстрируют независимый прогностический эффект (табл. 4).

Разработанная модель прогнозирования повышенной артериальной жесткости отражена в уравнении логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{1 - 1,722 \times \text{возраст} - 1,123 \times \text{активность ЯК} - 1,487 \times \text{наследственность}}},$$

где  $y$  — коэффициент вероятности наличия повышенной артериальной жесткости,  $e$  — основание

натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ ),  $-1$  — константа (регрессионный коэффициент  $b_0$ ); 1,722, 1,123, 1,487 — нестандартизованные коэффициенты  $b$ ; возраст — показатель, принимающий значение «1» — при наличии возраста более 40 лет на момент исследования, «0» — при отсутствии; активность ЯК — подтверждение факта клиничко-эндоскопического обострения ЯК, принимающий значение «1» — при наличии; «0» — при отсутствии; наследственность — показатель, характеризующий наличие отягощенной наследственности по ССЗ, принимающий значение «1» — при наличии в семейном анамнезе случаев ранних ССЗ, «0» — при отсутствии данного признака. При значении коэффициента « $y$ » более 0,646 вероятность наличия повышенной артериальной жесткости возрастает в 7,368 [95% ДИ 2,486–21, 843] раза ( $p < 0,001$ ). Чувствительность разработанной модели ранней диагностики составляет 0,851, специфичность — 0,638, точность — 0,747. Данная модель обладает хорошей диагностической способностью, площадь под ROC-кривой (AUC) составляет  $0,76 \pm 0,051$  [95% ДИ: 0,66 — 0,86],  $p < 0,001$  (рис.1) [14].

Для минимизации переобучения и оценки робастности модели проведена внутренняя валидация: 5-кратная кросс-валидация и проверка на независимой тестовой выборке, сформированной стратифицированным случайным разбиением ( $\text{seed} = 42$ ). Исходная когорта ( $n = 100$ ) разделена на обучающую ( $n = 70$ ) и тестовую ( $n = 30$ ) подвыборки с сохранением доли пациентов с повышенной артериальной жесткостью (67%). Модель логистической регрессии с предикторами «возраст >40 лет», «активность ЯК» и «отягощенная наследственность по ССЗ» показала стабильные результаты: AUC составила 0,77 (95% ДИ: 0,65 — 0,89) на обучающей, 0,74 (95% ДИ: 0,55 — 0,92) на тестовой выборке и  $0,73 \pm 0,04$  при кросс-валидации; чувствительность — 86,7%, 80,0% и 82,1%, специфичность — 64,3%, 60,0% и 61,5%, точность — 75,7%, 70,0% и 72,3% соответственно.

Таблица 4. Значимость показателей в структуре модели прогнозирования,  $df = 1$

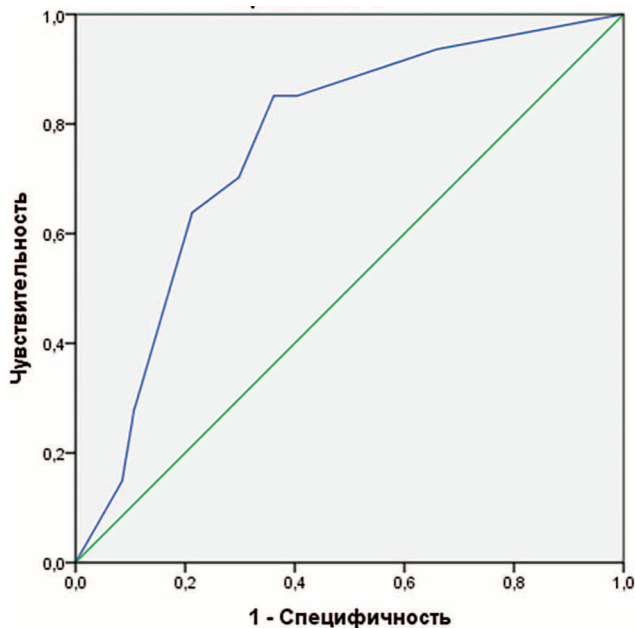
Переменные	B	Стд. ошибка	Вальд	Знач.	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)
Возраст >40 лет	1,722	0,514	11,246	0,001	5,596	2,045-15,309
ЯК активность	1,123	0,501	5,024	0,025	3,073	1,151-8,200
Наследственность по ССЗ	1,487	0,696	4,565	0,033	4,425	1,131-17,312
Константа	-1,000	0,433	5,342	0,021	0,368	

Примечание: B — нестандартизованный коэффициент логистической регрессии; Стд. ошибка — стандартная ошибка коэффициента; Вальд — статистика критерия Вальда; Знач. — уровень значимости  $p$ ; Exp(B) — отношение шансов; 95% Дов. интервал для EXP(B) — 95% доверительный интервал для отношения шансов; ЯК — язвенный колит; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

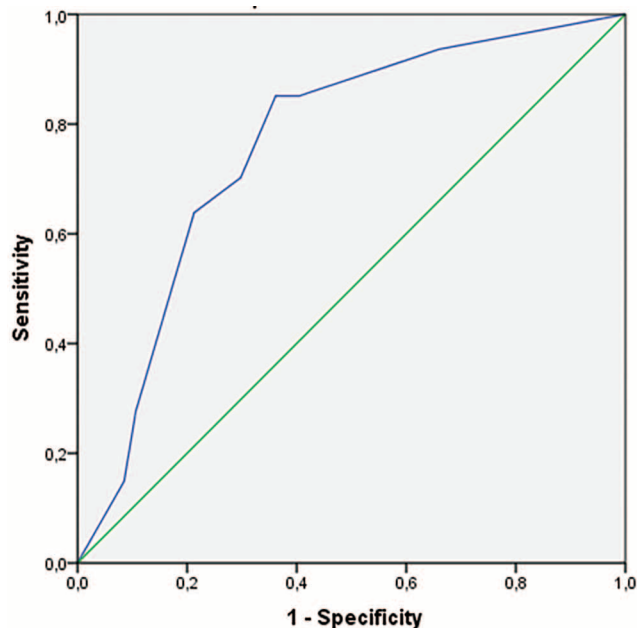
Table 4. Significance of predictors in the prognostic model,  $df = 1$

Variables	B	Std. Error	Wald	P-value	Exp(B)	95% Confidence Interval for Exp(B)
Age >40 years	1.722	0.514	11.246	0.001	5.596	2.045 — 15.309
UC activity	1.123	0.501	5.024	0.025	3.073	1.151 — 8.200
Family history of CVD	1.487	0.696	4.565	0.033	4.425	1.131 — 17.312
Constant	-1.000	0.433	5.342	0.021	0.368	

Note: B — unstandardized logistic regression coefficient; Std. error — standard error of the coefficient; Wald — Wald statistic; Знач. — significance level ( $p$ -value); Exp(B) — odds ratio; 95% Дов. интервал для EXP(B) — 95% confidence interval for the odds ratio; ЯК — ulcerative colitis; ССЗ — cardiovascular diseases



**Рисунок 1.** ROC-кривая модели ранней диагностики повышенной артериальной жесткости у пациентов с язвенным колитом



**Figure 1.** ROC curve of the early diagnostic model for increased arterial stiffness in patients with ulcerative colitis

Оптимальный порог вероятности (по критерию Юдена) во всех случаях равнялся 0,646. Незначительное снижение AUC ( $\Delta = 0,03$ ) и согласованность метрик подтверждают низкий риск переобучения и хорошую обобщающую способность модели, несмотря на ограниченный объём выборки. Результаты согласуются с данными бутстреп- и гипотетической внешней валидации, что повышает доверие к её клинической применимости.

## Обсуждение результатов

Скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) — это скорость, с которой волна давления, вызванная выбросом крови из левого желудочка сердца в период систолы, распространяется вдоль аорты и крупных артерий. Данный показатель зависит в первую очередь от упругости артериальной стенки. Рост скорости распространения пульсовой волны отражает увеличение жёсткости и патологическое ремоделирование сосудистой стенки, а также увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений. Показатель PWV<sub>ao</sub> является ведущим в оценке артериальной жесткости [5, 15]. Индекс аугментации (AIx) — показатель растяжимости сосудистой стенки, который позитивно коррелирует с жёсткостью аорты. AIx даёт информацию о сопротивлении периферических сосудов: чем больше индекс, тем больше сопротивление артериол. Показатель увеличивается с возрастом и при прогрессировании атеросклероза [15]. По данным крупного метаанализа Lu Q. et al (2019г) у пациентов с ЯК имеет место значимое повышение PWV<sub>ao</sub> в сравнении с группой контроля [16]. В нашем исследовании также выявлено, что PWV<sub>ao</sub> и AIx повышены у пациентов

с ЯК: показатели выше при наличии клинического и эндоскопического обострения заболевания, а также у пациентов при отсутствии клиники и выявления активности только по данным эндоскопического обследования. Пациенты с клинико-эндоскопической ремиссией имеют значения сопоставимые с группой контроля.

PWV<sub>ao</sub> у пациентов с ЯК зависит как от возраста, наличия АГ, интенсивности курения, так и от частоты обострения ЯК за 3 года и длительности течения ЯК [8]. По результатам нашего исследования артериальная ригидность зависит от активности заболевания в момент исследования. Согласно экспериментальным данным, артериальная жесткость возрастает как из-за временных факторов (воздействие вазоактивных гормонов, медиаторов воспаления, маркеров окислительного стресса), так и из-за структурных изменений (диффузное фиброэластическое утолщение интимы и ремоделирование эндотелия вследствие хронического воспаления). Ключевую роль в этом процессе играет дисфункция эндотелия. Взаимодействие между указанными компонентами повышает жесткость сосудистой стенки во время непосредственного воздействия медиаторов воспаления на неё у пациентов с активным ЯК. Воздействие воспаления в течение длительного времени ведет уже к необратимому повышению артериальной ригидности [15].

Малоизученным остается вопрос о суточной вариабельности параметров артериальной жесткости у пациентов с ЯК. Нами установлено, что у данных пациентов повышена вариабельность следующих показателей: ПАД, PWV<sub>ao</sub>, dP/dt. Вариабельность показателей артериальной жесткости детерминирована комплексом «пассивных» и «активных» механизмов регуляции

сосудистого тонуса. К «пассивным» факторам относятся свойства артериальной стенки, определяемые соотношением эластина и коллагена, а также гемодинамический параметр — частота сердечных сокращений. В свою очередь, «активная» регуляция опосредована вазоактивными влияниями, включая эндотелий-зависимые механизмы, интенсивность воспаления и оксидативного стресса, а также уровень симпатической адренергической активности [11]. Вероятно, у пациентов с ЯК эти «активные» механизмы регуляции, связанные с воспалением и эндотелиальной дисфункцией, играют ключевую роль в повышении вариабельности параметров артериальной жесткости. Нами установлено, что наибольшее повышение вариабельности скорости распространения пульсовой волны в аорте у пациентов с клинко-эндоскопическим обострением заболевания. При этом у пациентов с ЯК в стадии ремиссии показатели вариабельности артериальной жесткости были сопоставимы с группой контроля. У пациентов 2-й группы при наличии только эндоскопической активности заболевания выявлено повышение показателей вариабельности PWV<sub>ao</sub> и dP/dt. Полученные данные указывают, что активность ЯК, в т.ч. только эндоскопическая, влияет на суточную вариабельность артериальной жесткости. Клиническое значение повышения вариабельности артериальной жесткости по аналогии с вариабельностью АД заключается в повышении сердечно-сосудистого риска у данных пациентов [11].

При изучении сердечно-лодыжечного индекса CAVI у пациентов с ЯК установлено влияние на состояние сосудистой стенки возраста пациента на данный момент, возраста дебюта заболевания, стажа заболевания и эндоскопической активности заболевания. Выявлено, что при повышении эндоскопической активности по Schroeder на 1балл, следует ожидать увеличение CAVI от возрастной нормы на 0,11 [17]. Анализ полученных нами данных также показывает, что чем выше активность воспалительного процесса при ЯК, тем выше риск повышения артериальной жесткости. Разработанная модель прогнозирования повышенной артериальной жесткости позволяет выделить клинические предикторы ССЗ у пациентов с ЯК. К ним относятся: клинко-эндоскопическое обострение заболевания, возраст старше 40 лет, отягощенная наследственность по ССЗ. Усовершенствование шкалы прогнозирования повышенной артериальной жесткости позволит своевременно определять пациентов группы риска, корректировать тактику их ведения, тем самым обеспечивать профилактику развития ССЗ у пациентов с ЯК.

## Выводы

У пациентов с язвенным колитом наблюдается значимое повышение артериальной жесткости, коррелирующее с активностью воспалительного процесса. Эндоскопическое обострение в отсутствие симптомов ЯК уже ассоциировано с неблагоприятными сосудистыми изменениями. Разработанная модель прогнозирования повышенной артериальной жесткости у пациентов

с ЯК на основе трёх клинических критериев (возраст >40 лет, обострение ЯК, наследственность) может быть внедрена в практику для раннего выявления высокого сердечно-сосудистого риска.

## Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией  
**Жигула З.М.:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи  
**Жилина А.А.:** существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр и редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования  
**Ларева Н.В.:** критический пересмотр и редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования

## Author Contribution:


All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication  
**Zhigula Z.M.:** important contribution to the concept and design of the study, collection, analysis and interpretation of the data, writing of the article  
**Zhilina A.A.:** important contribution to the concept and design of the study, critical revision and editing of the article, final approval of the version of the article for publication  
**Lareva N.V.:** critical revision and editing of the article, final approval of the version of the article for publication

## Список литературы/References:

- Weissman S., Sinh P., Mehta T.I et al Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(5):104-113. doi: 10.4291/wjgp.v11.i5.104. PMID: 32832194; PMCID: PMC7403753.
- Gabbiadini R., Dal Buono A., Mastroiocco E. et al Atherosclerotic cardiovascular diseases in inflammatory bowel diseases: to the heart of the issue. *Front. Cardiovasc. Med.* 10:1143293. doi: 10.3389/fcvm.2023.1143293
- Sinh P., Cross R.K. Cardiovascular Comorbidities and Inflammatory Bowel Disease: Causes and Consequences. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2024 Apr;20(4):204-215. PMID: 38682122; PMCID: PMC11047149.
- Миронова О.Ю., Исайкина МА, Хасиева СА. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021; 93(12):1533–1538. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225 Mironova OI, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Ter Arkh.* 2021; 93(12):1533-1538. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201225. [In Russian]
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. [и др.] Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016; 15(2): 4–19. DOI 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. — EDN VUWMTP. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016; 15(2): 4–19. DOI 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19. — EDN VUWMTP [In Russian].

6. Жигула З.М., Жилина А.А., Ларева Н.В. Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):405–416. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040 Zhigula Z.M., Zhilina A.A., Lareva N.V. Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(8):405–416. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040 [In Russian].
7. Zanolì L., Boutouyrie P., Fatuzzo P. et al Inflammation and Aortic Stiffness: An Individual Participant Data Meta-Analysis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc.* 2017 Oct 10;6(10):e007003. doi: 10.1161/JAHA.117.007003.
8. Липатова Т.Е., Михайлова Е.А., Дудаева Н.Г. Факторы кардио-васкулярного риска и артериальная ригидность у пациентов с язвенным колитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 753–757. Lipatova T.E., Mihailova E.A., Dudaeva N.G. Cardiovascular risk factors and arterial stiffness in patients with ulcerative colitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (3): 753–757 [In Russian].
9. Генкель В.В., Портнова Р.Г., Антипина Т.В. [и др.] Регионарная сосудистая жесткость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(3):66-73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-66-73> Genkel V.V., Portnova R.G., Antipina T.V. et al Regional Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(3):66-73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-3-66-73> [In Russian].
10. Zanolì L., Ozturk K., Cappello C. et al Inflammation and aortic pulse wave velocity: a multicenter longitudinal study in patients with inflammatory bowel disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(3):e010942. doi: 10.1161/JAHA.118.010942.
11. Тарловская Е.И., Мережанова А.А. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска. Кардиология. 2018;58(115):47-57. <https://doi.org/10.18087/cardio.2489> Tarlovskaya E.I., Merezhanova A.A. Daily variability of arterial stiffness of patients with arterial hypertension depending on the category of cardiovascular risk. *Kardiologiya.* 2018;58(115):47-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2489> [In Russian].
12. Язвенный колит. Клинические рекомендации. 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3) (дата обращения: 25.10.2025). Iazvennyi kolit. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3) (Accessed October 25, 2025) [In Russian].
13. He J., Zhang S., Qiu Y. et al Ulcerative colitis increases risk of hypertension in a UK biobank cohort study. *United European Gastroenterol J.* 2023 Feb;11(1):19–30. doi: 10.1002/ueg2.12351
14. Мудров В.А. Алгоритм применения гос-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2021;(1):148-153. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_1\\_148](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148) Mudrov V.A. Roc curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin.* 2021;(1):148-153. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_1\\_148](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148) [In Russian].
15. Zanolì L., Rastelli S., Inserra G. et al Arterial structure and function in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Oct 28;21(40):11304-11. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11304. PMID: 26523102; PMCID: PMC4616206.
16. Lu Q, Shi R, Mao T. et al Arterial Stiffness in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2021 May;32(5):422-430. doi: 10.5152/tjg.2021.20293. PMID: 34231471; PMCID: PMC8975517.
17. Кучерова Н.Ю., Цыганова Ю.В., Тарасова Л.В. Роль сердечно-лодыжечного сосудистого индекса САVI при оценке жёсткости артериальной стенки у пациентов с язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 54–59 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-54-59 Kucherova N.Yu., Tsyganova Yu.V., Tarasova L.V. The role of the cardio-ankle vascular index CAVI in assessing arterial wall stiffness in patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(11):54-59. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-54-59> [In Russian].


### Информация об авторах:

**Жигула Зинаида Михайловна**  — канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914>, e-mail: [pustotinazm@yandex.ru](mailto:pustotinazm@yandex.ru)

**Жилина Альбина Александровна** — д-р мед. наук, проректор по учебной работе, воспитательной деятельности и молодежной политике, профессор кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>, e-mail: [albina1228@ya.ru](mailto:albina1228@ya.ru)

**Ларева Наталья Викторовна** — д-р мед. наук, профессор, исполняющая обязанности ректора, проректор по научной и международной работе, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>, e-mail: [larevanv@mail.ru](mailto:larevanv@mail.ru)

### Authors Information:

**Zinaida M. Zhigula**  — PhD (in Medicine), Associate Professor at the Department of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chita, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914>, e-mail: [pustotinazm@yandex.ru](mailto:pustotinazm@yandex.ru)

**Albina A. Zhilina** — Dr. Sc. (in Medicine), Vice-Rector for Academic Affairs, Educational Activities and Youth Policy, Professor at the Department of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chita, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>, e-mail: [albina1228@ya.ru](mailto:albina1228@ya.ru)

**Natalia V. Lareva** — Dr. Sc. (in Medicine), Professor, acting Rector, Vice-Rector for Research and International Cooperation, Head of Department of Therapy of the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chita, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>, e-mail: [larevanv@mail.ru](mailto:larevanv@mail.ru)

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-204-213

УДК 616.131-005.6-036.88

EDN: JORIAV



**Х.Х.Д. Муса<sup>1,2</sup>, Г.А. Селиванов<sup>1</sup>, Е.А. Ифтоде<sup>3</sup>,  
В.А. Кокорин<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> — Кафедра госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Воскресенская больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воскресенск, Россия

<sup>3</sup> — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Коломенская больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Коломна, Россия

<sup>4</sup> — Кафедра госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского Института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), Москва, Россия

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ 12-МЕСЯЧНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ СТАЦИОНАРА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

**H.K.D. Musa<sup>1,2</sup>, G.A. Selivanov<sup>1</sup>, E.A. Iftode<sup>3</sup>,  
V.A. Kokorin<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> — Department of Hospital Therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostic Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Voskresensk Hospital, Ministry of Health of the Moscow Region, Voskresensk, Russia

<sup>3</sup> — Kolomna Hospital, Ministry of Health of the Moscow Region, Kolomna, Russia

<sup>4</sup> — Department of Hospital Therapy named after academician P.E. Lukomsky of Clinical Medicine Institute, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Moscow, Russia

## The Prognostic Model Of 12-Month Mortality in Patients Discharged from The Hospital After Pulmonary Embolism

### Резюме

**Цель.** Определить клинико-лабораторные и инструментальные предикторы 12-месячной летальности у пациентов, выписанных из стационара после перенесенной тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) и разработать прогностическую модель. **Материал и методы.** В исследование включены 150 пациентов, выписанных из стационара после эпизода ТЭЛА. Оценивали демографические, анамнестические, клинические, лабораторные и эхокардиографические показатели. За конечную точку принимали смерть от любой причины в течение 12 месяцев после ТЭЛА. Для поиска независимых предикторов применяли одно- и многофакторную логистическую регрессию, дискриминацию модели оценивали по AUC, калибровку — по критерию Хосмера–Лемешоу и calibration plot; внутреннюю валидацию выполняли методом bootstrap. **Результаты.** За период наблюдения умерли 20 (13,3%) пациентов. В многофакторную модель прогнозирования 12-месячной летальности вошли три независимых предиктора: уровень гемоглобина, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) и фракция выброса лево-

го желудочка (ФВ ЛЖ). Модель показала высокую дискриминационную способность (AUC 0,906; 95 % ДИ 0,852–0,960;  $p < 0,001$ ) и хорошую калибровку ( $\chi^2=4,009$ ;  $p=0,856$ ). При пороговом значении  $p=0,08$  чувствительность модели составила 100 %, специфичность — 69,2 %. Предложенная модель (шкала Mezo) продемонстрировала преимущество по AUC по сравнению со шкалами sPESI, ICOPER, GPS и Yamaki.

**Заключение.** Шкала Mezo, включающая уровень гемоглобина, рСКФ и ФВ ЛЖ, обеспечивает высокую точность прогнозирования 12-месячной летальности у пациентов, выписанных из стационара после перенесенной ТЭЛА, и может использоваться после проведения внешней валидации для ранней стратификации риска.

**Ключевые слова:** тромбоемболия лёгочной артерии, прогностическая шкала, летальность, фракция выброса левого желудочка, скорость клубочковой фильтрации, гемоглобин

### 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

Исследование одобрено Комитетом по этике Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Протокол № 1 от 17.01.2025). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвовавших в исследовании.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность заведующей поликлиникой № 4 ГБУЗ МО «Воскресенская больница» Харлашиной Марии Сергеевны за помощь в сборе и обработке клинических данных.

Статья получена 27.12.2025 г.

Одобрена рецензентом 13.03.2026 г.

Принята к публикации 03.04.2026 г.

**Для цитирования:** Муса Х.Х.Д., Селиванов Г.А., Ифтоде Е.А. и др. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ 12-МЕСЯЧНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ СТАЦИОНАРА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 204-213. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-204-213. EDN: JORIV

### Abstract

**Objective.** To identify clinical, laboratory and instrumental predictors of 12-month mortality in patients after PE and to develop a prognostic model.

**Material and methods.** This retrospective study included 150 patients discharged after an episode of PE (2021–2024). The diagnosis was confirmed predominantly by CT pulmonary angiography. Demographic, clinical, laboratory and echocardiographic parameters were assessed. The primary endpoint was death within 12 months after PE (excluding in-hospital and early mortality within 30 days). Univariable and multivariable logistic regression were used to identify independent predictors. Model discrimination was evaluated using the AUC, and calibration using the Hosmer–Lemeshow test and a calibration plot; internal validation was performed by bootstrap resampling. **Results.** During follow-up, 20 patients (13.3 %) died. Three independent predictors of 12-month mortality were included in the multivariable model: hemoglobin level, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and left ventricular ejection fraction (LVEF). The model demonstrated high discriminatory ability (AUC 0.906; 95 % CI 0.852–0.960;  $p < 0.001$ ) and good calibration ( $\chi^2=4.009$ ;  $p=0.856$ ). At the probability threshold  $p=0.08$ , sensitivity of the model was 100 % and specificity 69.2 %. The Mezo score showed higher AUC values compared with sPESI, ICOPER, GPS and the Yamaki scores. **Conclusion.** The Mezo score, based on hemoglobin level, eGFR and LVEF, provides high accuracy in predicting 12-month mortality in patients after PE and, after external validation, may be used for early risk stratification.

**Key words:** pulmonary embolism, prognostic score, mortality, left ventricular ejection fraction, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin

### Conflict of Interest

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

### Funding Sources

The authors declare no funding for this study

### Compliance with the principles of ethics

The study was approved by the Ethics Committee of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Protocol No. 1, January 17, 2025). Written informed consent was obtained from all participants.

### Acknowledgements

The authors express their gratitude to Maria S. Kharlashina, Head of Polyclinic No. 4 Voskresensk Hospital, for her assistance in the collection and processing of clinical data.

Article received on 27.12.2025

Reviewer approved 13.03.2026

Accepted for publication on 03.04.2026

**For citation:** Musa H.K.D., Selivanov G.A., Iftode E.A. et al. The Prognostic Model Of 12-Month Mortality in Patients Discharged from The Hospital After Pulmonary Embolism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 204-213. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-204-213. EDN: JORIV

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ТЭЛА — тромбоемболия лёгочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — площадь под ROC-кривой (area under the curve), BNP — мозговой натрийуретический пептид, ROC — характеристическая кривая «чувствительность–специфичность» (receiver operating characteristic), SpO<sub>2</sub> — сатурация кислорода периферической крови

## Введение

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) остаётся одной из ведущих причин смерти среди госпитализированных пациентов и занимает значимое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [1-3]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и терапии, летальные исходы при ТЭЛА по-прежнему встречаются часто, в том числе, в отсроченном и отдалённом периодах после острого эпизода [4, 5].

Ключевой задачей современной клинической практики является ранняя стратификация риска у пациентов, перенёвших ТЭЛА, что позволяет оптимизировать наблюдение, определить необходимость пролонгированной антикоагулянтной терапии и предупредить развитие неблагоприятных исходов [6]. Вопрос о долгосрочных исходах остаётся недостаточно исследованным [7, 8]. Существующие прогностические шкалы демонстрируют ограниченную прогностическую ценность при оценке отдалённых исходов после ТЭЛА. Шкала sPESI преимущественно ориентирована на оценку краткосрочного риска и не всегда отражают особенности течения заболевания в отдалённом периоде [9-11]. Модель ICOPER, включающая преимущественно демографические и клинические показатели, не в полной мере отражает степень органной дисфункции [12]. Шкала GPS и шкала Yamaki имеют комбинированные конечные точки, что может снижать точность прогнозирования летального исхода [13, 14].

В этой связи актуальным представляется разработка новых прогностических шкал, позволяющих оценить риск летального исхода в течение первого года наблюдения у пациентов, выписанных из стационара после перенесённой ТЭЛА. Такие шкалы могут стать инструментом для более точного прогнозирования, стратификации риска и индивидуализации амбулаторного ведения больных.

## Цель исследования

Определить клиничко-лабораторные и инструментальные предикторы и разработать прогностическую модель 12-месячной летальности у пациентов, выписанных из стационара после перенесенного эпизода ТЭЛА.

## Материал и методы

В исследование ретроспективно включены 150 пациентов, выписанных из стационара после перенесенного эпизода ТЭЛА в период с 01.01.2021 г. по 30.12.2024 г. Поиск и отбор пациентов проводили в ГБУЗ МО «Коломенская больница», поликлиника № 2 (84 пациента) и ГБУЗ МО «Воскресенская больница», поликлиника № 4 (66 пациентов).

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами, закреплёнными в Хельсинкской декларации, и одобрено Комитетом по этике Медицинского института РУДН 17.01.2025 г. Все данные пациентов были деперсонализированы.

## Популяция исследования и определение исходов.

Диагноз ТЭЛА устанавливали на основании клинических данных и подтверждали инструментально. В большинстве случаев — у 139 (88,4%) пациентов — диагноз был верифицирован с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки с контрастированием лёгочной артерии и ее ветвей. В 11 (11,6%) случаях, при наличии противопоказаний к контрастированию или технической невозможности проведения МСКТ, диагноз подтверждали данными эхокардиографии (ЭхоКГ), выявлявшей признаки перегрузки правых отделов сердца и лёгочной гипертензии.

Все пациенты на стационарном этапе получали антикоагулянтную и, при необходимости, тромболитическую терапию в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2019). После выписки из стационара выбор антикоагулянта, продолжительность и схему терапии определяли индивидуально, с учётом оценки риска рецидива венозных тромбоэмболий и кровотечений.

В рамках исследования были проанализированы демографические данные, клинические характеристики, а также лабораторные и инструментальные показатели. Демографические и клинические параметры оценивали при поступлении пациентов в стационар. Лабораторные и инструментальные показатели определяли на госпитальном этапе до завершения госпитализации.

Через 12 месяцев был проведен контакт с пациентами для оценки исхода. Распределение пациентов на группы осуществляли в зависимости от наступления или отсутствия летального исхода от любой причины после выписки в течение 12 месяцев наблюдения.

**Статистический анализ.** Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные — в виде медианы и межквартильного размаха (Me [IQR]) либо среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) в зависимости от характера распределения данных. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение количественных показателей между двумя независимыми группами проводили с применением критерия Манна–Уитни для ненормально распределённых данных и t-критерия Стьюдента при нормальном распределении. Для анализа различий категориальных переменных использовали критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) или точный критерий Фишера при малых ожидаемых частотах. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с летальным исходом, был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, были включены в многофакторную бинарную логистическую регрессию методом пошагового включения. Качество полученной модели оценивали по её

дискриминационной способности с использованием ROC-анализа и расчёта площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и оптимального порогового значения вероятности (cut-off) по индексу Юдена. Калибровку модели проверяли с помощью критерия Хосмера–Лемешоу и графического анализа соответствия предсказанных и наблюдаемых вероятностей (calibration plot).

Для внутренней проверки устойчивости модели применяли bootstrap-анализ (1000 повторных выборок) с расчётом стандартных ошибок, доверительных интервалов и смещения коэффициентов регрессии.

Статистические расчёты выполняли с использованием программ IBM SPSS Statistics версии 23.0 и R версии 4.2.0 (пакеты *pROC*, *rms*, *ggplot2*).

## Результаты

В течение периода наблюдения летальный исход наступил у 20 (13,3%) пациентов (табл. 1). Повторная ТЭЛА являлась причиной смерти в 9 случаях (45% от числа всех летальных исходов), злокачественные новообразования — в 8 (40%), причина смерти 3 пациентов (15%) осталась неизвестна.

**Таблица 1.** Демографическая и клиническая характеристика исследованных пациентов  
**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the studied patients

Признак Characteristic	Всего/ Total (n = 150)	Группа выживших/ Survival group (n = 130)	Группа с летальным исходом/ Mortality group (n=20)	р-значение (между группами)/ p-value (between groups)
Мужской пол/ Male sex, n (%)	67 (44,7%)	58 (44,6%)	9 (45,0%)	1,000
Возраст (лет)/ Age (years), Me [IQR]	64,00 [57,00; 71,00]	63,50 [56,00; 70,00]	68,00 [63,00; 75,50]	0,043*
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )/ Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), M (SD)	31,27 (±6,83)	31,69 (±6,57)	28,55 (±7,96)	0,055
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary artery disease, n (%)	36 (24,0%)	31 (23,8%)	5 (25,0%)	1,000
Гипертоническая болезнь/ Arterial hypertension, n (%)	115 (76,7%)	99 (76,2%)	16 (80,0%)	1,000
Тромбоз вен нижних конечностей/ Lower extremity deep vein thrombosis, n (%)	96 (64,0%)	91 (70,0%)	5 (25,0%)	<0,001*
Фибрилляция предсердий/ Atrial fibrillation, n (%)	107 (71,3%)	91 (70,0%)	16 (80,0%)	0,402
Наличие оперативного вмешательства в анамнезе/ History of surgical intervention, n (%)	20 (13,3%)	16 (12,3%)	4 (20,0%)	0,310
Активный рак/ Active cancer, n (%)	43 (28,7%)	31 (23,8%)	12 (60,0%)	0,002*
Хроническая сердечная недостаточность/ Chronic heart failure, n (%)	63 (42,0%)	55 (42,3%)	8 (40,0%)	0,846
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе/ History of gastric and duodenal ulcer disease, n (%)	17 (11,3%)	13 (10,0%)	4 (20,0%)	0,247
Инфарктная пневмония/ Pulmonary infarction, n (%)	21 (14,0%)	18 (13,8%)	3 (15,0%)	1,000
Сахарный диабет/ Diabetes mellitus, n (%)	25 (16,7%)	22 (16,9%)	3 (15,0%)	1,000
Варикозное расширение вен нижних конечностей/ Lower extremity varicose veins, n (%)	34 (22,7%)	32 (24,6%)	2 (10,0%)	0,249
Острая недостаточность мозгового кровообращения/ транзиторная ишемическая атака в анамнезе/ History of stroke/transient ischemic attack, n (%)	13 (8,7%)	11 (8,5%)	2 (10,0%)	0,685
Хронические невоспалительные заболевания легких/ Chronic non-inflammatory lung diseases, n (%)	25 (16,7%)	21 (16,2%)	4 (20,0%)	0,812
Заболевания почек/ Kidney disease, n (%)	71 (47,3%)	60 (46,2%)	11 (55,0%)	0,481
Анемия/ Anemia, n (%)	64 (42,7%)	45 (34,6%)	19 (95,0%)	<0,001*

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05)  
**Note:** \* — differences are statistically significant (p < 0.05)

**Таблица 2.** Сравнение клинических, лабораторных и инструментальных показателей в исследуемых группах.  
**Table 2.** Comparison of clinical, laboratory, and instrumental parameters between the study groups.

Признак/ Characteristic	Всего/ Total (n = 150)	Группа выживших/ Survival group (n = 130)	Группа с летальным исходом/ Mortality group (n=20)	p-значение (между группами)/ p-value (between groups)
сАД (мм рт.ст.)/ sBP (mmHg), Me [IQR]	130,00 [102,00; 157,00]	131,00 [110,00; 159,00]	110,00 [89,00; 146,25]	0,025*
дАД (мм рт. ст.)/ dBP (mmHg), Me [IQR]	80,00 [65,00; 90,00]	80,00 [70,00; 90,00]	60,50 [51,50; 80,50]	0,007*
SPO <sub>2</sub> (%), Me [IQR]	91,00 [87,00; 93,00]	92,00 [87,00; 94,00]	88,00 [84,75; 90,50]	0,005*
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)/ White blood cell (×10 <sup>9</sup> /L), Me [IQR]	8,60 [6,30; 10,30]	8,50 [6,50; 10,10]	9,50 [4,65; 10,90]	0,643
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)/ Platelet (×10 <sup>9</sup> /L), Me [IQR]	244,00 [180,00; 301,00]	250,00 [187,00; 323,75]	180,00 [133,00; 227,00]	<0,001*
Эритроциты (×10 <sup>12</sup> /л)/ Red blood cell (×10 <sup>9</sup> /L), Me [IQR]	4,60 [4,10; 4,90]	4,60 [4,21; 4,90]	3,90 [3,58; 4,95]	0,053
Гемоглобин (г/л)/ Hemoglobin (g/L), Me [IQR]	123,00 [105,00; 135,50]	125,00 [112,00; 136,00]	102,00 [89,60; 109,50]	<0,001*
Мочевина (мг/дл)/ Urea (mg/dL), Me [IQR]	7,80 [6,72; 8,67]	7,55 [6,62; 8,50]	8,75 [8,18; 10,20]	0,001*
АСТ (Ед/л)/ AST (U/L), Me [IQR]	25,91 [18,70; 41,30]	25,50 [18,30; 38,00]	48,35 [25,25; 98,22]	0,002*
АЛТ (Ед/л)/ ALT (U/L), Me [IQR]	29,65 [19,00; 53,10]	26,00 [18,52; 45,95]	57,65 [36,15; 104,45]	<0,001*
Общий холестерин (ммоль/л)/ Total cholesterol (mmol/L), Me [IQR]	5,60 [4,90; 6,50]	5,37 [4,86; 6,40]	6,50 [5,55; 7,35]	0,018*
Глюкоза (ммоль/л)/ Glucose (mmol/L), Me [IQR]	6,00 [5,20; 6,84]	5,85 [5,18; 6,80]	6,40 [5,70; 8,85]	0,043*
BNP (пг/мл)/ BNP (pg/mL), Me [IQR]	375,70 [99,75; 884,00]	367,00 [85,59; 854,00]	501,00 [248,10; 1069,00]	0,193
Креатинин (мкмоль/л)/ Creatinine (μmol/L), Me [IQR]	102,00 [86,23; 118,73]	99,00 [85,80; 112,00]	124,00 [104,00; 137,50]	<0,001*
рСКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )/ eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), M (SD)	52,14 (±14,21)	53,99 (±13,48)	40,08 (±13,22)	<0,001*
Д-димер (мкг/л)/ D-dimer (μg/L), Me [IQR]	2358,00 [1164,62; 3265,00]	2276,00 [1027,75; 3254,00]	3261,50 [1370,50; 3630,75]	0,149
МНО (МЕ/мл)/ INR (IU/mL), Me [IQR]	1,47 [1,085; 1,815]	1,37 [1,08; 1,67]	1,76 [1,58; 1,85]	0,003*
Фибриноген (г/л)/ Fibrinogen (g/L), Me [IQR]	4,23 [3,87; 5,02]	4,23 [3,85; 4,89]	4,19 [3,99; 5,23]	0,648
АЧТВ (с)/ aPTT (s), Me [IQR]	35,40 [30,12; 41,50]	35,70 [29,88; 41,50]	34,30 [30,40; 40,27]	0,951
Протромбиновое время (с)/ Prothrombin time (s), Me [IQR]	14,80 [13,50; 15,80]	14,80 [13,50; 15,80]	14,80 [13,57; 15,20]	0,614
СДЛА (мм рт.ст.)/ sPAP (mmHg), Me [IQR]	40,00 [28,75; 50,00]	38,00 [28,00; 48,00]	52,50 [40,00; 60,00]	<0,001*
ФВ ЛЖ (%)/ LVEF (%), M (SD)	54,54 (±9,23)	55,79 (±9,02)	46,40 (±5,88)	<0,001*
Диаметр легочного ствола (мм)/ Main pulmonary artery diameter (mm), Me [IQR]	31,00 [30,00; 34,00]	31,00 [30,00; 34,00]	34,50 [31,00; 35,75]	0,003*

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

**Сокращения:** сАД — систолическое артериальное давление; дАД — диастолическое артериальное давление; SpO<sub>2</sub> — сатурация кислорода крови; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; BNP — мозговой натрийуретический пептид; рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Me — медиана; IQR — межквартильный размах; M — среднее значение; SD — стандартное отклонение.

**Note:** \* — differences are statistically significant (p < 0.05).

**Abbreviations:** sBP — systolic blood pressure; dBP — diastolic blood pressure; SpO<sub>2</sub> — peripheral oxygen saturation; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; BNP — B-type natriuretic peptide; eGFR — estimated glomerular filtration rate; INR — international normalized ratio; aPTT — activated partial thromboplastin time; sPAP — systolic pulmonary artery pressure; LVEF — left ventricular ejection fraction; Me — median; IQR — interquartile range; M — mean; SD — standard deviation.

В общей выборке мужчины составляли 44,7%, без достоверных различий между группами ( $p=1,000$ ). Умершие пациенты были значимо старше выживших (медиана возраста 68 лет против 63,5 лет соответственно,  $p=0,043$ ). Индекс массы тела в этой группе имел тенденцию к более низким значениям (28,6 против 31,7 кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,055$ ).

По распространённости основных сердечно-сосудистых заболеваний различий между группами не выявлено, кроме частоты тромбоза вен нижних конечностей, который встречался реже среди пациентов с летальным исходом (25,0% против 70,0%,  $p < 0,001$ ), тогда как наличие злокачественных новообразований было значительно выше в этой группе (60,0% против 23,8%,  $p=0,002$ ).

Другие сопутствующие заболевания — фибрилляция предсердий, сахарный диабет, язвенная болезнь, хронические болезни лёгких и почек — не продемонстрировали различий между группами ( $p > 0,05$ ). Следует отметить значительное преобладание анемии в группе летального исхода: данное состояние выявляли у 95% умерших пациентов против 34,6% среди выживших ( $p < 0,001$ ).

Анализ лабораторно-инструментальных показателей у пациентов на госпитальном этапе при выписке показал ряд достоверных различий между группами выживших и умерших пациентов (табл. 2). У пациентов с летальным исходом отмечался более низкий уровень гемоглобина (102 против 125 г/л,  $p < 0,001$ ) и тромбоцитов (медиана  $180 \times 10^9$ /л против  $250 \times 10^9$ /л у выживших;  $p < 0,001$ ). Другие показатели периферической крови не демонстрировали различий между группами.

Среди показателей гемостаза выявлены значимые отличия по уровню международного нормализованного отношения (МНО): у умерших он был выше ( $p=0,003$ ), при отсутствии различий по уровням фибриногена, АЧТВ и протромбинового времени ( $p > 0,6$ ). Уровень D-димера имел тенденцию к повышению в группе с летальным исходом, но статистической значимости не достиг ( $p=0,149$ ).

Среди биохимических параметров наиболее выраженные различия отмечены по показателям функции почек и печени. У умерших пациентов наблюдалась более низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) — 40 против 54 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), более высокие уровни мочевины ( $p=0,001$ ) и креатинина ( $p < 0,001$ ). Активность печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) также была выше в группе умерших пациентов ( $p=0,002$  и  $p < 0,001$  соответственно), как и показатели липидного и углеводного обмена (уровни общего холестерина и глюкозы,  $p=0,018$  и  $p=0,043$  соответственно).

Среди гемодинамических показателей обращали на себя внимание более низкие уровни артериального давления (как систолического, так и диастолического,  $p=0,025$  и  $p=0,007$  соответственно) и сатурации кислорода ( $p=0,005$ ) в группе летального исхода.

По данным эхокардиографии у умерших пациентов выявляли достоверно более высокие значения систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА;  $p < 0,001$ ), увеличенный диаметр лёгочного ствола ( $p=0,003$ ) и более низкую фракцию выброса левого желудочка ( $46,4 \pm 5,9\%$  против  $55,8 \pm 9,0\%$ ;  $p < 0,001$ ).

В целом, для пациентов с летальным исходом были характерны признаки полиорганного поражения: снижение уровня гемоглобина, нарушение функций печени и почек, гипоксемия и выраженные гемодинамические сдвиги.

После анализа клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов был проведён поиск независимых факторов, ассоциированных с летальным исходом. Для построения прогностической модели использовали пошаговую бинарную логистическую регрессию. В анализ включали переменные, демонстрировавшие статистически значимые различия между группами по результатам однофакторного анализа, а также клинически значимые показатели, имеющие потенциальное патогенетическое значение (табл. 3).

**Таблица 3.** Результаты однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа факторов, ассоциированных с 12-месячной летальностью

**Table 3.** Results of univariate and multivariate logistic regression analysis of factors associated with 12-month mortality

Предикторы/ Predictors	Однофакторный/ Univariate analysis			Многофакторный/ Multivariate analysis		
	ОШ/ OR	95% ДИ/ 95% CI	p-значение/ p-value	ОШ/ OR	95% ДИ/ 95% CI	p-значение/ p-value
Наличие злокачественного новообразования/ Presence of malignancy	4,790	[1,795–12,781]	0,002*	—	—	
рСКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )/ eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0,910	[0,867–0,956]	<0,001*	0,935	[0,884–0,989]	0,019*
Гемоглобин (г/л)/ Hemoglobin (g/L)	0,948;	[0,922–0,974]	<0,001*	0,956	[0,928–0,985]	0,003*
ФВ ЛЖ (%)/ LVEF (%)	0,886	[0,832–0,942]	<0,001*	0,884	[0,819–0,953]	0,001*

**Примечание:** \* — влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

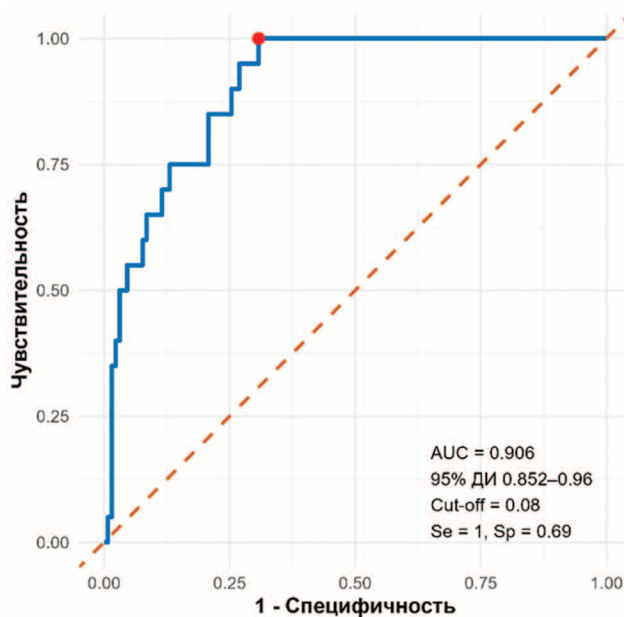
**Сокращения:** рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

**Note:** \* — indicates a statistically significant effect of the predictor ( $p < 0,05$ )

**Abbreviations:** eGFR — estimated glomerular filtration rate; LVEF — left ventricular ejection fraction.

В результате пошагового отбора в финальную модель вошли три количественные переменные: уровень гемоглобина, рСКФ и ФВ ЛЖ — каждый из которых продемонстрировал независимую ассоциацию с риском летального исхода. Несмотря на клиническую важность, наличие злокачественного новообразования при многофакторном анализе не показало значимого влияния на 12-месячную летальность (табл. 3).

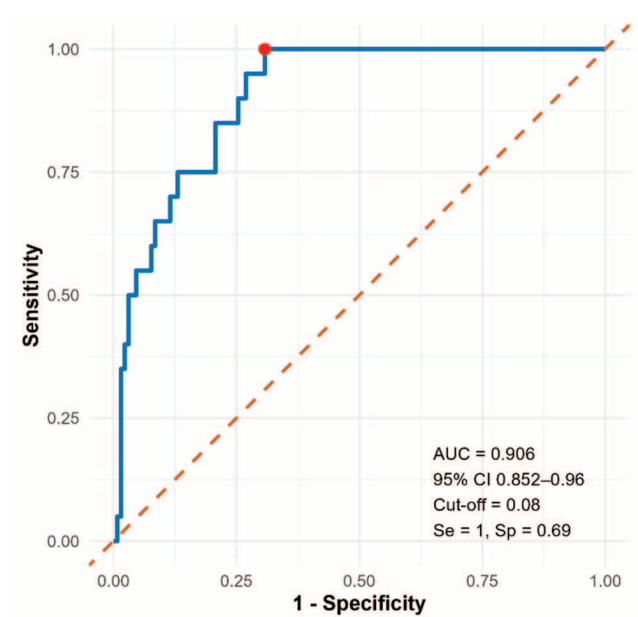
Снижение уровня гемоглобина ассоциировалось с ростом вероятности смерти (ОШ 0,956; 95 % ДИ 0,928–0,985;  $p=0,003$ ). Аналогично, уменьшение фракции выброса ЛЖ повышало риск летального исхода (ОШ 0,884; 95 % ДИ 0,819–0,953;  $p=0,001$ ), а снижение рСКФ — на 6 % при каждом снижении на 1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ 0,935; 95 % ДИ 0,884–0,989;  $p=0,019$ ).



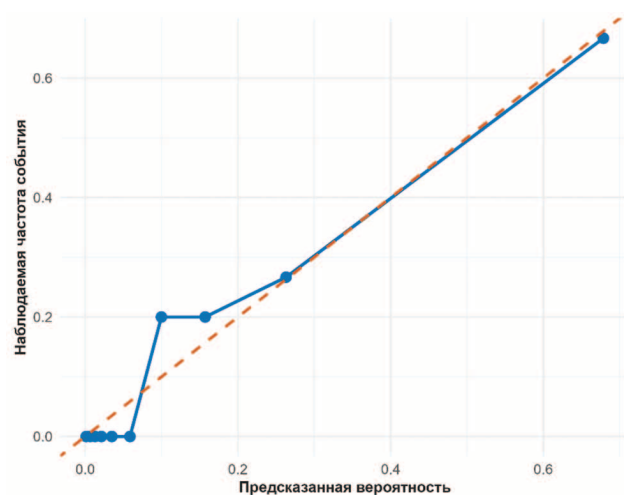
**Рисунок 1.** ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании летального исхода

Для количественной оценки прогностической точности построенной модели была рассчитана площадь под ROC-кривой. Показатель AUC составил 0,906 (95 % ДИ 0,852–0,960;  $p < 0,001$ ), что указывает на высокую дискриминационную способность модели в разграничении пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (рис. 1). Критерий Хосмера–Лемешоу ( $\chi^2=4,009$ ;  $p=0,856$ ) подтвердил хорошее соответствие предсказанных и наблюдаемых вероятностей, что свидетельствует о корректной калибровке модели.

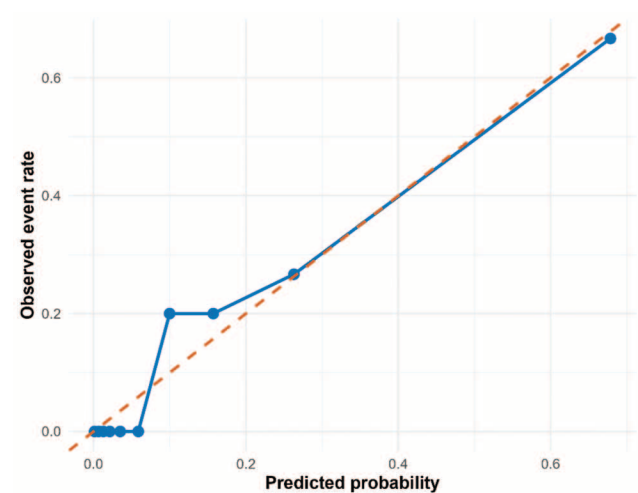
При визуальной оценке калибровочного графика (рис. 2) отмечается отклонение эмпирической кривой от линии идентичности при малых вероятностях и хорошее соответствие при средних и высоких значениях.



**Figure 1.** ROC curve demonstrating the discriminative ability of the regression model in predicting mortality



**Рисунок 2.** Калибровочный график (calibration plot) модели прогноза летального исхода



**Figure 2.** Calibration plot of the mortality prediction model

Таблица 4. Распределение исходов заболевания в зависимости от группы риска  
Table 4. Distribution of clinical outcomes according to risk group

Группа риска/ Risk group	Всего пациентов/ Total number of patients	Количество летальных исходов/ Number of deaths	$\chi^2$	p-значение/ p-value
Низкий риск (<0,08)/ Low risk (<0.08)	90	0	34,615	<0,001*
Высокий риск (≥0,08)/ High risk (≥0.08)	60	20		

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы (p < 0,05)  
Note: \* — differences are statistically significant (p < 0.05)

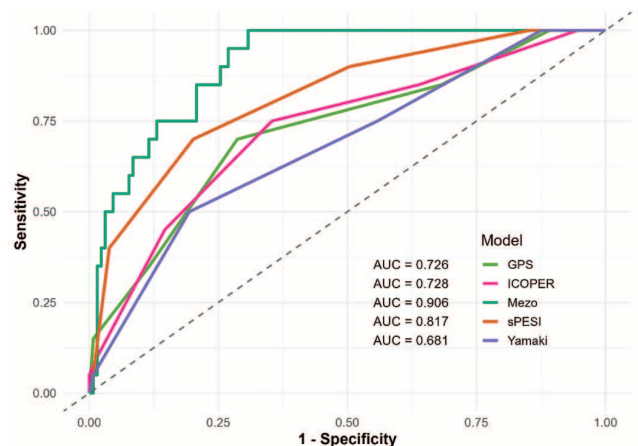
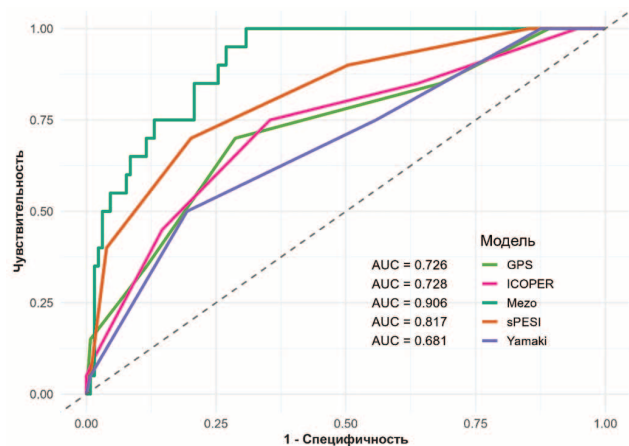


Рисунок 3. Сравнение ROC-кривых прогностических моделей

Figure 3. Comparison of ROC curves of prognostic models

В результате анализа характеристик чувствительности и специфичности с помощью ROC-кривой было определено оптимальное пороговое значение вероятности (cut-off = 0,08), при котором разработанная модель, получившая название шкала Mezo, обеспечивала наилучшее соотношение истинно положительных и истинно отрицательных результатов (табл. 4). При этом чувствительность модели составила 100 %, а специфичность — 69,2 %, что указывает на способность модели надёжно выявлять пациентов с высоким риском летального исхода при минимальном числе ложно положительных предсказаний.

Внутренняя валидация модели методом бутстреп-ресемплинга (1000 выборок) продемонстрировала низкие значения смещения коэффициентов ( $|bias| \leq 0,02$ ) для гемоглобина, рСКФ и фракции выброса ЛЖ, что демонстрирует высокую устойчивость модели и отсутствие признаков переобучения.

Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$\text{logit}(P) = 12,648 - 0,045 \times Hb - 0,067 \times \text{pСКФ} - 0,124 \times \text{ФВЛЖ}$$

где P — вероятность летального исхода, Hb — уровень гемоглобина (г/л), рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка (%).

Для практического применения вероятность летального исхода рассчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(12,648 - 0,045 \times Hb - 0,067 \times \text{pСКФ} - 0,124 \times \text{ФВЛЖ})}}$$

Отрицательные значения коэффициентов показателей гемоглобина, рСКФ и ФВ ЛЖ свидетельствуют о том, что снижение данных параметров ассоциировано с ростом вероятности летального исхода.

На основании данной формулы был разработан онлайн-калькулятор, доступный по ссылке: <https://htmlpreview.github.io/?https://gist.githubusercontent.com/musa199692/40b282f3306bb9dee5cb05cb852eba4d/raw/93a1b570ecf7d7101b7e423e39a0e97257cd2930/mezo-calculator.html>.

При сравнении с рядом известных прогностических шкал — sPESI [15], ICOPER [16], GPS [17] и Yamaki [18] — шкала Mezo показала лучшие характеристики дискриминации и точности (рис. 3).

## Обсуждение

Разработанная нами прогностическая модель, основанная на показателях гемоглобина, расчетной скорости клубочковой фильтрации и фракции выброса левого желудочка, продемонстрировала высокую точность прогнозирования летального исхода у пациентов, выписанных из стационара после перенесенной ТЭЛА.

Модель показала значимую дискриминационную способность и удовлетворительную калибровку, что свидетельствует о её стабильности и клинической применимости в оценке индивидуального риска.

Всем пациентам после острого эпизода ТЭЛА показана антикоагулянтная терапия в течение не менее 3 месяцев. Дальнейший прием зависит от риска рецидива и риска кровотечения [15,16]. Пациентам со злокачественными новообразованиями при отсутствии повышенного риска кровотечения рекомендуется продление приема ПОАК пока опухоль активна и на время противоопухолевой терапии [17]. Шкала Mezo может быть использована как инструмент ранней стратификации риска и принятия решений о назначении продленной антикоагулянтной терапии уже в ранние сроки после выписки из стационара.

Более низкая прогностическая эффективность шкал sPESI, ICOPER, GPS и Yamaki в нашем исследовании, вероятно, обусловлена их первоначальной направленностью на прогнозирование краткосрочных исходов или комбинированные конечные точки, а также ограниченным учётом степени органной дисфункции. В отличие от этих моделей, шкала Mezo включает количественные показатели, отражающие системные нарушения. Это позволяет более точно идентифицировать пациентов с высоким риском летального исхода и объясняет более высокую дискриминационную способность модели.

Несмотря на высокие показатели точности и хорошую дискриминационную способность, представленная прогностическая шкала имеет ряд ограничений.

Во-первых, модель не прошла полноценную внешнюю валидацию на независимой выборке, что ограничивает возможность её применения в других популяциях пациентов.

Во-вторых, анализ выполнен на относительно небольшой выборке (n=150), что повышает риск переобучения и снижает устойчивость коэффициентов модели. Кроме того, модель была построена на основании ретроспективных данных, и, следовательно, не исключено влияние неконтролируемых факторов и смещения отбора.

В-третьих, в модели использовали лишь ограниченные клинико-лабораторные показатели; включение дополнительных переменных, потенциально может улучшить её прогностические характеристики, но для этого требуется большее количество пациентов в выборке для сохранения статистической точности прогностической модели.

Наконец, отсутствие статистической значимости злокачественного новообразования связано с малыми размерами выборки и относительно короткими сроками наблюдения. Однако нельзя исключать опосредованного влияния онкопроцесса на прогноз через системные нарушения, учтённые в финальной модели.

Полученные результаты определяют несколько направлений для дальнейших исследований. Перспективным представляется проведение стратифицированного анализа пациентов с онко-ассоциированной ТЭЛА и без онкологического процесса в рамках более

крупной выборки, что позволит уточнить вклад онкопроцесса и противоопухолевой терапии в формировании отдалённого прогноза. Кроме того, дальнейшая валидация предложенной прогностической модели в проспективных мультицентровых исследованиях позволит оценить её воспроизводимость и клиническую применимость в различных популяциях пациентов.

## Заключение

Разработанная нами шкала оценки риска отдалённой летальности у пациентов, перенесших ТЭЛА, основана на клинически доступных параметрах и может использоваться для стратификации риска и индивидуального прогнозирования исхода. Однако, несмотря на высокую дискриминационную способность и удовлетворительную калибровку модели, она требует дополнительной внешней валидации на независимых выборках, а также проведения проспективных исследований, которые подтвердят её прогностическую ценность и применимость в реальной клинической практике.

### Вклад авторов:

**Муса Х.Х.Д.:** разработка концепции и дизайна рукописи, сбор, анализ и интерпретации данных, подготовка текста рукописи, редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Селиванов Г.А.:** обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретации данных, работа с литературой, подготовка текста рукописи, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Ифтоде Е.А.:** сбор данных, работа с литературой, ответственный за все аспекты работы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Кокорин В.А.:** разработка дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование текста, организационное и ресурсное обеспечение публикации, 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

**Musa H.K.D.:** development of the concept and design of the manuscript, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the manuscript text, editing the text, checking for critical intellectual content, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication

**Selivanov G.A.:** review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, work with the literature, preparation of the manuscript text, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication

**Iftode E.A.:** collection of data, work with the literature, responsible for all aspects of the work, final approval of the manuscript for publication

**Kokorin V.A.:** development of the study design, checking for critical intellectual content, editing the text, organizational and resource support for publication, final approval of the manuscript for publication, responsible for all aspects of the work

## Список литературы/References:

- Glazier CR, Baciewicz FA Jr. Epidemiology, etiology, and pathophysiology of pulmonary embolism. *Int J Angiol.* 2024;33(2):76-81. doi: 10.1055/s-0044-1785487. PMID: 38846994.
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003. PMID: 28329262.
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al.; ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488. PMID: 25304324.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(8):976-990. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061. PMID: 26916489.
- Ng AC, Chung T, Yong AS et al. Long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011;4(1):122-8. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.958397. PMID: 21098781.
- Cannon JE, Su L, Kiely DG et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016;133(18):1761-71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470. PMID: 27052413.
- Valerio L, Grochtdreis T, Mavromanolis AC et al. Burden and long-term impact of pulmonary embolism on health-related quality of life: a matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;32(15):1506-1514. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf307. PMID: 40367140.
- Lamba M, Pickering JW, Than M et al. Long-term outcomes in patients with pulmonary embolism: results from a longitudinal cohort study. *Intern Med J.* 2021;51(5):699-704. doi: 10.1111/imj.14409. PMID: 31211888.
- Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, et al. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6(4):e010324. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010324. PMID: 27130162.
- Zhou XY, Ben SQ, Chen HL et al. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012;13(1):111. doi: 10.1186/1465-9921-13-111. PMID: 23210843.
- Dentali F, Riva N, Turato S et al. Pulmonary embolism severity index accurately predicts long-term mortality rate in patients hospitalized for acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2013;11(12):2103-10. doi: 10.1111/jth.12420. PMID: 24119089.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5. PMID: 10227218.
- Wicki J, Perrier A, Perneger TV et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000;84(4):548-52. doi: 10.1055/s-0037-1614065. PMID: 11057848.
- Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H et al. Presence of lower limb deep vein thrombosis and prognosis in patients with symptomatic pulmonary embolism: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(2):225-31. doi: 10.1016/j.ejvs.2008.08.018. PMID: 18922710.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 3150442.
- Slabyneck H, Clukers J, Galdermans D. Should oral anticoagulation be discontinued after 3 months in the setting of a first high-risk pulmonary embolism secondary to a major transient/reversible risk factor? *Eur Respir J.* 2020;55(1):1902028. doi: 10.1183/13993003.02028-2019. PMID: 32001499.
- Højen AA, Nielsen PB, Overvad TF et al. Long-Term Management of Pulmonary Embolism: A Review of Consequences, Treatment, and Rehabilitation. *J Clin Med.* 2022;11(19):5970. doi: 10.3390/jcm11195970. PMID: 36233833.

## Информация об авторах:

**Муса Хамза Халифа Дау** — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической и лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени П. Лумумбы Минобрнауки России, Москва; врач-кардиолог поликлиники № 4 ГБУЗ МО «Воскресенская больница», г. Воскресенск, Московская область; E-mail: Mezobaptista@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4877-6388>

**Селиванов Глеб Александрович** — студент V курса Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени П. Лумумбы Минобрнауки России, Москва; E-mail: 1032216380@rudn.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6051-8779>

**Ифтоде Екатерина Алексеевна** — врач-участковый терапевт поликлиники № 2 ГБУЗ МО «Коломенская больница», г. Коломна, Московская область; E-mail: katya.smirnova.19.01.01@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4102-7022>

**Кокорин Валентин Александрович** — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической и лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН имени П. Лумумбы Минобрнауки России, Москва; профессор кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Минздрава России, Москва, E-mail: kokorin\_va@rudn.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

## Authors Information:

**Hamza K.D. Musa** — PhD student of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical and Laboratory Diagnostics, Medical Institute, RUDN University n. a. P. Lumumba of the MSHE of Russia, Moscow; E-mail: Mezobaptista@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4877-6388>

**Gleb A. Selivanov** — 5<sup>th</sup> year Student of the Medical Institute, RUDN University n. a. P. Lumumba of the MSHE of Russia, Moscow; E-mail: 1032216380@rudn.ru ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-6051-8779>

**Ekaterina A. Ifto** — General practitioner, Outpatient Clinic No. 2, Kolomna Hospital, Kolomna, Moscow Region, Russia; E-mail: katya.smirnova.19.01.01@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-4102-7022>

**Valentin A. Kokorin** — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with courses in Endocrinology, Hematology and Clinical and Laboratory Diagnostics, Medical Institute, RUDN University n. a. P. Lumumba of the MSHE of Russia, Moscow; Professor, Department of Hospital Therapy n. a. Academician P.E. Lukomsky, Institute of Clinical Medicine, N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia (Pirogov University), Moscow; E-mail: kokorin\_va@rudn.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-214-220

УДК [616-099:546.683]-06-079.4

EDN: LPVYMD



## Р.Ф. Ахмадулина<sup>1</sup>, М.А. Кутлубаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова»,  
отделение неврологии, Уфа, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения России, кафедра неврологии, Уфа, Россия

# СЛУЧАЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТАЛЛИЕМ

## R.F. Akhmadullina<sup>1</sup>, M.A. Kutlubayev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Department of Neurology,  
Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

<sup>2</sup> — Bashkir State Medical University, Department of Neurology, Ufa, Russia

# Case of thallium intoxication

### Резюме

Соединения таллия крайне токсичны. Механизмы их токсичности связаны со снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и нарушением синтеза макроэргов. Интоксикация таллием появляется через 3–4 часа после его попадания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в виде диспептических явлений, через 2–5 суток – появляются симптомы поражения нервной системы в виде сенсорной полинейропатии с нейропатическим болевым синдромом. Через 2–3 недели развиваются дерматологические осложнения: алопеция, анhidроз, глоссит. Антидотом является гексацианоферрат калия.

Представляем собственное клиническое наблюдение. Женщина, 38 лет, поступила в стационар с подострой сенсорно-моторной полинейропатией, гепатитом и алопецией. Лабораторные исследования продемонстрировали незначительное повышение уровня печеночных ферментов и тенденцию к снижению уровня калия в крови. Стимуляционная электронейромиография выявила сенсорно-моторную полинейропатию по типу аксонопатии. Учитывая полисистемность поражения, проводилась дифференциальная диагностика между аутоиммунными заболеваниями и острой интоксикацией. Анализ крови на маркеры системных заболеваний соединительной ткани дал отрицательный результат. Токсикологическое исследование сыворотки и мочи выявили резкое повышение уровня таллия. Введение гексацианоферрата калия дало положительный результат. Осмотр пациентки через год показал полное разрешение моторных и сенсорных симптомов, возобновление роста волос.

Интоксикации таллием в настоящее время встречаются крайне редко и представляют трудности для своевременной диагностики. При токсических полинейропатиях необходимо проводить дифференциальную диагностику с интоксикациями другими тяжелыми металлами (свинец, ртуть, кадмий), а также аутоиммунными процессами. Своевременное введение антидота позволяет вывести соединения таллия из организма и получить выраженный положительный клинический эффект.

**Ключевые слова:** таллий, интоксикация, полинейропатия, алопеция

### 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 «СЛУЧАЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТАЛЛИЕМ» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 27.07.2025 г.

Одобрена рецензентом 14.10.2025 г.

Принята к публикации 04.12.2025 г.

**Для цитирования:** Ахмадулина Р.Ф., Кутлубаев М.А. СЛУЧАЙ ИНТОКСИКАЦИИ ТАЛЛИЕМ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(3): 214–220. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-214-220. EDN: LPVYMD

### Abstract

Thallium compounds are extremely toxic. Their mechanisms of toxicity are associated with reduced activity of enzymes involved in glucose metabolism and impaired synthesis of high-energy compounds. Symptoms of thallium intoxication appear 3–4 hours after its ingestion in the form of dyspeptic phenomena. Within 2–5 days, symptoms of nervous system damage appear in the form of sensory polyneuropathy with neuropathic pain syndrome. After 2–3 weeks, dermatological complications develop: alopecia, anhidrosis, glossitis. The antidote is potassium hexacyanoferrate.

Clinical case. A 38-year-old woman was admitted to the hospital with subacute sensorimotor polyneuropathy, hepatitis, and alopecia. Laboratory tests showed a slight increase in liver enzyme levels and a tendency towards decreased blood potassium levels. Stimulatory electroneuromyography revealed sensorimotor polyneuropathy of the axonal type. Given the multisystem involvement, a differential diagnosis was conducted between autoimmune diseases and acute intoxication. A blood test for markers of systemic connective tissue diseases was negative. Toxicological analysis of serum and urine revealed a sharp increase in thallium levels. Administration of potassium hexacyanoferrate yielded a positive result. A follow-up examination of the patient one year later showed complete resolution of motor and sensory symptoms and regrowth of hair.

Thallium intoxications are currently extremely rare and present challenges for timely diagnosis. In cases of toxic polyneuropathies, differential diagnosis should include intoxication with other heavy metals (lead, mercury, cadmium) as well as autoimmune processes. Timely administration of the antidote facilitates the elimination of thallium compounds from the body and yields a pronounced positive clinical effect.

**Key words:** *thallium, intoxication, polyneuropathy, alopecia*

### 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 «Case of thallium intoxication» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 27.07.2025

Reviewer approved 14.10.2025

Accepted for publication on 04.12.2025

**For citation:** Akhmadullina R.F., Kutlubaev M.A. Case of thallium intoxication. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 214-220. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-214-220. EDN: LPVYMD

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, АТФ — аденозинтрифосфат, ЭНМГ — элекронеуромиография, ЭКГ — электрокардиография, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧД — частота дыхания, МРТ — магнитно-резонансная томография, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани

## Введение

Таллий представляет собой тяжелый металл, который входит в состав более 20 редких минералов. В чистом виде таллий не встречается в природе, но искусственно полученные соли таллия в некоторых странах раньше использовались в сельском хозяйстве в составе пестицидов, а также в медицине и косметологии. С середины 1970-х годов соединения таллия вышли из широкого употребления, однако интоксикации ими все еще встречаются в клинической практике [1]. В литературе имеются даже сообщения о массовом отравлении таллием [2].

Соли таллия — высокотоксичные соединения, не имеющие цвета и запаха. Они могут проникать в организм при непосредственном контакте через кожу, при вдыхании — через легкие и при попадании внутрь — через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В настоящее время отравление соединениями таллия возможно в рамках профессиональных интоксикаций у работников химических лабораторий, при потреблении пищи или биологически активных добавок, контаминированных таллием, а также при умышленном отравлении с криминальной целью [3].

Механизмы токсичности таллия связаны со снижением активности ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы и нарушением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов. Как следствие, нарушается деятельность АТФ-зависимых Na/K-ионных каналов и происходит отек, набухание и гибель возбудимых тканей. Таллий также изменяет биодоступность рибофлавина, что дестабилизирует процессы синтеза АТФ. Иные

механизмы токсичности таллия включают разрушение молекул белка — кератина за счет разобщения дисульфидных связей, формируемых цистеином; снижение синтеза белка за счет повреждения рибосом, в частности S60, а также демиелинизацию нервных волокон центральной и периферической нервной системы [4].

Клинические проявления отравления таллием появляются через 3-4 часа после его попадания в ЖКТ в виде диспептических явлений. Через 2-5 суток появляются симптомы поражения нервной системы: сенсорная полинейропатия с нейропатическим болевым синдромом, атаксия, тремор, нередко в патологический процесс вовлекаются черепные нервы. Через 2-3 недели развиваются дерматологические осложнения: алоpecia, ангидроз, глоссит. При осмотре могут выявляться линии Миса-Олдрича (Mee's lines) на ногтях. К другим проявлениям таллиевой интоксикации можно отнести нарушения сна, острые симптоматические судороги, головные боли. В тяжелых случаях возможно развитие комы [5].

Диагноз устанавливается путем выявления таллия в биологических жидкостях, в первую очередь в моче, а также в волосах. Дополнительно проводится стандартный набор лабораторных исследований, а также электрокардиография (ЭКГ) и стимуляционная элекронеуромиография (ЭНМГ) [5].

Лечение интоксикации таллием, в случае ее попадания в ЖКТ проводится гексацианоферратом калия — «берлинской лазурью», менее эффективен активированный уголь. Для снижения концентрации таллия в крови проводится гемодиализ [5].

В настоящее время частота отравлений таллием крайне редкая, поэтому настороженность врачей в отношении данной формы патологии невысока. Это снижает скорость постановки диагноза и начала специфической терапии, что чревато тяжелыми последствиями, вплоть до летального исхода. Ниже приведен случай острой интоксикации таллием с преимущественным поражением периферической нервной системы.

### Клиническое наблюдение.

Пациентка У., 38 лет, образование высшее, работает. Поступила в неврологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (г. Уфа) 5 декабря 2023 года.

Жалобы на выраженные боли в обеих ногах (по передненаружной поверхности бедер, задней поверхности голени, в области подошвенной части стоп) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до 7-8 баллов, слабость в ногах, затрудняющая ходьбу, массивное выпадение волос на голове, периодическое чувство тяжести в животе, неустойчивый стул, плаксивость, нарушение сна.

Заболевание началось 2 недели назад с появления стреляющих болей в бедрах, через день боли распространились на голени и стопы, также в это время стала отмечать колющие боли в сердце, ощущение комка в горле. Еще через неделю заметила интенсивное выпадение волос.

Лечилась амбулаторно по месту жительства с диагнозом «Расстройство вегетативной нервной системы». В связи с нарастанием болевого синдрома в ногах, госпитализирована в районную больницу по месту прикрепления с диагнозом «Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника, мышечно-ирритативный синдром, фаза обострения». Проводимое лечение (нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В) — без эффекта, направлена на лечение в Республиканскую клиническую больницу им. Г.Г. Куватова (г. Уфа).

При сборе анамнеза хронические заболевания отрицает.

При поступлении обращало на себя внимание почти полное отсутствие волос на коже волосистой части головы. Симптом «расшатанных волос» положительный. Рост бровей, волос в подмышечных впадинах не нарушен. Кожные покровы бледные, без высыпаний. Пациентка астенического телосложения, индекс массы тела 17,95 кг/м<sup>2</sup>, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 85 в минуту. Ритм правильный, тоны сердца ясные, шумов нет. Дыхание везикулярное, проводится по всем легочным полям, частота дыхания 18 в минуту. Живот мягкий, при пальпации умеренно болезненный в эпигастрии и пилоробульбарной области. Печень, селезенка не увеличены.

Оценка неврологического статуса: черепная иннервация не нарушена. Постуральный мелкоамплитудный тремор рук. Сила мышц в руках — 5 баллов, в ногах проксимально — 3 балла, дистально — 4 балла. В ногах мышечная гипотония. Глубокие рефлексы:

с рук живые без асимметрии, с ног коленные — отсутствуют, ахиллов — снижен, больше слева. Отмечается выраженная гиперестезия в стопах. Болезненность при пальпации мышц бедер и голени. Глубокая чувствительность умеренно снижена в ногах. Патологические рефлексы не вызываются. Тазовых нарушений нет. Симптом Ласега 60 гр. с обеих сторон. Эмоционально лабильна.

Лабораторные исследования крови выявили незначительное повышение скорости оседания эритроцитов — 24 мм/ч (референсные значения у женщин до 20 мм/ч), С-реактивного белка — 29,75 мг/л (до 5 мг/л), аланинаминотрансферазы — 169,2 Ед/л, аспартатаминотрансферазы — 59,8 Ед/л (до 31 Ед/л). Уровень калия и натрия были на нижней границе референсных значений — 3,62 и 138 ммоль/л соответственно. Уровень тиреоидных гормонов был в пределах референсных значений. В моче определялась лейкоцитурия 15 клеток в мкл. Состав ликвора был без изменений.

По данным ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 85 в минуту, диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружено диффузное изменение печени и деформация желчного пузыря. Магнитно-резонансная томография (МРТ) грудного, поясничного отдела выявило дегенеративно-дистрофические изменения, которые не могли объяснить имеющуюся неврологическую симптоматику. При стимуляционной электронейромиографии наблюдались признаки полинейропатии преимущественно с аксональным поражением.

В связи с наличием у пациентки синдрома сенсомоторной полинейропатии, аллопеции и поражения печени проводился дифференциальный диагноз между системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ) и интоксикацией неизвестным веществом.

Пациентка была осмотрена ревматологом, проведены анализы на антитела к двуспиральной ДНК, С3 и С4 компоненты комплемента, антинуклеарный фактор, антитела к митохондриям. Полученные клинико-лабораторные данные позволили исключить аутоиммунные заболевания.

Проведено исследование биоматериалов на содержание токсичных микроэлементов: таллий (волосы) 1 947,58 мкг/кг (референсные значения менее 5 мкг/кг), таллий (сыворотка) 127,24 мкг/л (менее 0,05 мкг/л), таллий (моча) 2 020,98 мкг/л (менее 1 мкг/л), таллий (ногти) 12 018,89 мкг/кг (менее 5 мкг/кг). Содержание остальных микроэлементов было в пределах допустимых значений.

Учитывая клиническую картину и результаты анализа на содержание токсичных микроэлементов, установлен диагноз «Интоксикация таллием», пациентка переведена в отделение острых отравлений другой медицинской организации. Проведено лечение натрия тиосульфатом, унитиолом, калий-гексацианоферратом. После введения последнего пациентка отметила значительное улучшение самочувствия.

При осмотре в динамике через 3 месяца отмечалось улучшение состояния в виде купирования



**Рисунок 1.** Линии Миса-Олдрича на ногтях пальцев рук через 3 мес. после интоксикации  
**Figure 1.** Mee's lines on finger nails in 3 months after intoxication

**Рисунок 2.** Линии Миса-Олдрича на ногтях пальцев стоп через 3 мес. после интоксикации  
**Figure 2.** Mee's lines on toe nails in 3 months after intoxication

болевого синдрома, облегчения ходьбы (перестала ходить с опорой), восстановился рост волос на голове. Сохранялись жалобы на быструю утомляемость в мышцах ног при длительной ходьбе, чувство онемения в стопах, эмоциональная лабильность. Клинически сохраняется снижение мышечной силы в стопах до 4 баллов, вегетативные нарушения на коже стоп (повышенная влажность, стопы холодные на ощупь). Обращают на себя внимание белые поперечные полосы на ногтях кистей и стоп (линии Миса-Олдрича, рис. 1 и 2).

Проведено тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, выявлена субклинически выраженная тревога (10 баллов). Когнитивные функции не нарушены, по результатам Монреальской шкалы когнитивной оценки (29 баллов). Повторный анализ на содержание уровня таллия в динамике (через полтора месяца после поступления): в моче 10.99 мкг/л, в сыворотке крови — 0,509 мкг/л. Концентрация таллия в крови и моче после лечения специфическим антидотом снизилась примерно в 180-250 раз, но оставалась выше референсных значений примерно в 10 раз.

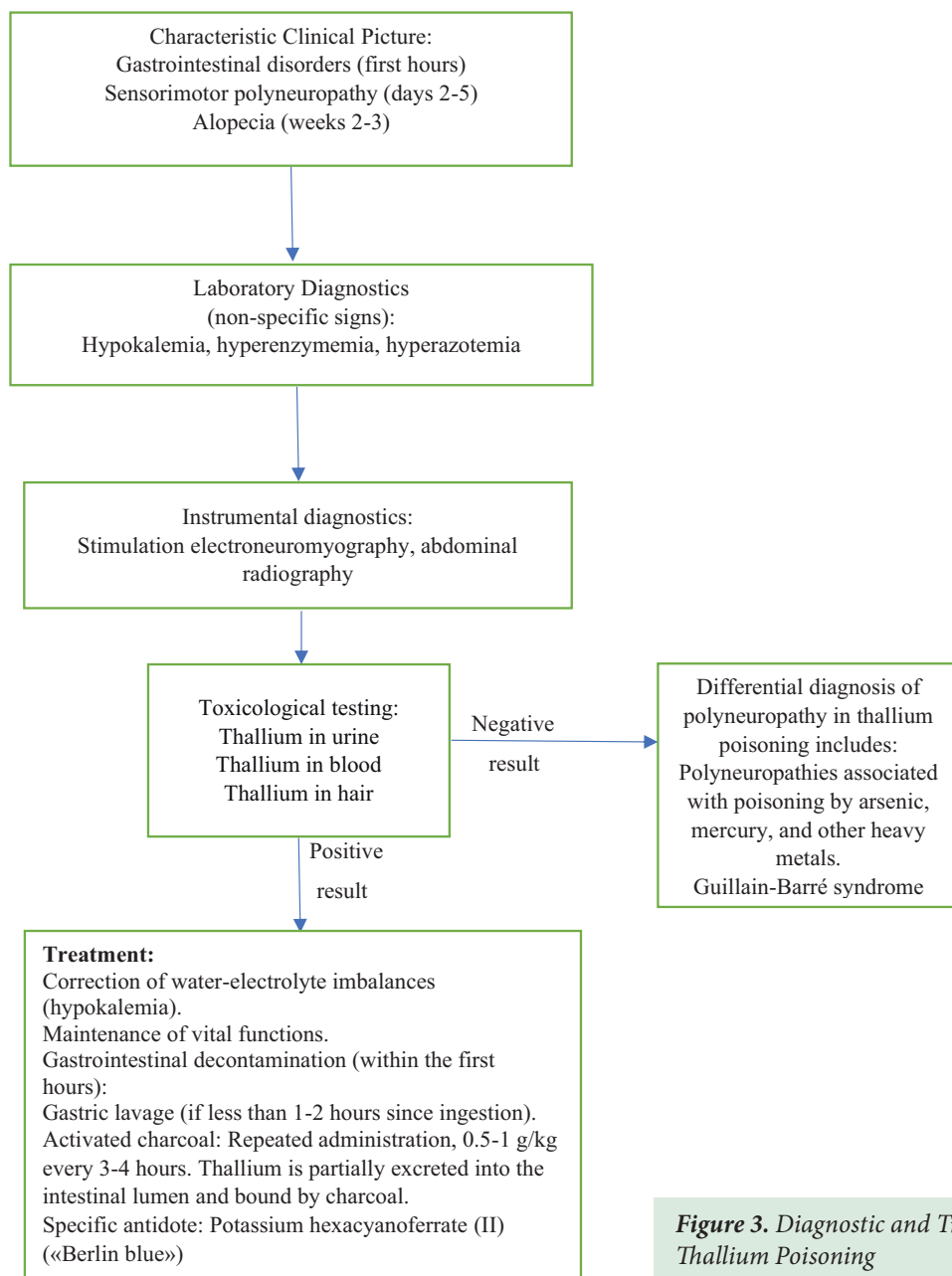
**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика токсических полинейропатий, вызванных отравлением тяжелыми металлами

	Отравление свинцом	Отравление мышьяком	Отравление кадмием	Отравление таллием
<b>Источник отравления</b>	Производство аккумуляторов, свинцовая пыль, старая краска.	Полупроводники, пестициды, загрязненная вода/почва.	Производство батареек, пигментов, пайка.	Производство электроники, в прошлом — пестициды и родентициды .
<b>Характер полинейропатии</b>	Преимущественно моторная. Страдают в первую очередь разгибатели кисти («висячая кисть»). Хроническое, медленно прогрессирующее течение.	Преимущественно сенсорно-моторная с нейропатическим болевым синдромом. Острое или подострое течение.	Преимущественно сенсорная или сенсорно-моторная.	Тяжелая сенсорно-моторная полинейропатия с нейропатическим болевым синдромом. Быстрое прогрессирование.
<b>Патогномоничные признаки</b>	Свинцовая кайма на деснах (линия Бёртона). Микроцитарная анемия с базофильной зернистостью эритроцитов. Боль в животе («свинцовая колика»), запор.	Полосы Меса (лейкони-хия) — белые поперечные полосы на ногтях. Кожные проявления (гиперкератоз, меланоз). Поражение ЖКТ по типу холеры (рвота, диарея).	Протеинурия (поражение почечных канальцев). Эмфизема, остеомаляция. Обонятельные нарушения.	Выпадение волос (алопеция) через 2-3 недели после отравления. Психические нарушения.
<b>Лабораторная диагностика</b>	Кровь (свинец в цельной крови).	Моча (суточная моча на мышьяк). Волосы/ногти (при хроническом отравлении).	Моча (кадмий в моче). Кровь (отражает недавнее воздействие).	Моча (таллий в моче). Кровь (в остром периоде).
<b>Антидоты</b>	Этилендиамин-тетрауксусная кислота; D-пеницилламин	Унитиол; D-пеницилламин	Этилендиамин-тетрауксусная кислота	Гексацианоферрат(II) калия

**Table 1.** Differential diagnosis of toxic polyneuropathies caused by heavy metal poisoning

	Lead Poisoning	Arsenic Poisoning	Cadmium Poisoning	Thallium Poisoning
<b>Source of Exposure</b>	Battery production, lead dust, old paint.	Semiconductors, pesticides, contaminated water/soil.	Battery production, pigments, soldering.	Electronics manufacturing, in the past — pesticides, rodenticides.
<b>Type of Polyneuropathy</b>	Predominantly <b>motor</b> . Primarily affects wrist extensors (“wrist drop”). Chronic, slowly progressive.	Predominantly <b>sensorimotor with neuropathic pain</b> . Acute or subacute course.	Predominantly <b>sensory or sensorimotor</b> .	Severe <b>sensorimotor polyneuropathy with neuropathic pain</b> . Rapid progression.
<b>Pathognomonic Signs</b>	Lead line on gums (Burton’s line). Microcytic anemia with basophilic stippling. Abdominal pain («lead colic»), constipation.	Mees’ lines (leukonychia) — white transverse stripes on nails. Skin manifestations (hyperkeratosis, melanosis). GI involvement resembling cholera (vomiting, diarrhea).	Proteinuria (renal tubular damage). Emphysema, osteomalacia. Olfactory disturbances.	<b>Hair loss (alopecia)</b> 2-3 weeks after poisoning. Mental disorders.
<b>Laboratory Diagnostics</b>	Blood (lead in whole blood).	Urine (24-hour urine for arsenic). Hair/nails (in chronic poisoning).	Urine (cadmium in urine). Blood (reflects recent exposure).	Urine (thallium in urine). Blood (in acute phase).
<b>Antidotes</b>	Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); D-penicillamine	Unithiol; D-penicillamine	Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)	Potassium hexacyanoferrate (II) («Prussian blue»)





**Figure 3.** Diagnostic and Treatment Algorithm for Thallium Poisoning

При осмотре через 1 год сохранялись признаки периферической вегетативной недостаточности в нижних конечностях, а также повышенная эмоциональная лабильность, в связи с чем назначен дневной транквилизатор с положительным эффектом. Явления сенсорно-моторной полинейропатии разрешились. Линии Миса — Олдрича исчезли. Каким образом таллий попал в организм пациентки выяснить не удалось.

## Обсуждение

В настоящее время соединения таллия практически не используются в быту, поэтому отравления ими исключительно редки. В представленном клиническом случае на момент поступления в стационар у пациентки отмечалась мультисистемная симптоматика и дифференциальная диагностика включала в первую очередь СЗСТ и интоксикации, проводились исследования в рамках токсикологического скрининга. Токсические

полинейропатии в сочетании с алопецией наиболее часто встречаются у пациентов, получающих химиотерапию, однако в данном случае такой вариант был исключен. В связи с этим было решено исследовать биологические среды на уровень токсичных микроэлементов.

Токсические полинейропатии могут развиваться вследствие отравления тяжелыми металлами — свинцом, мышьяком, кадмием и таллием. Свинцовые полинейропатии характеризуются асимметричным вовлечением моторных волокон, а также поражением почек и развитием микроцитарной анемии. В прежние годы эта форма полинейропатии встречалась регулярно, но отказ от использования соединений свинца в промышленности и в быту привел к резкому снижению ее частоты. Отравления мышьяком характеризуются в первую очередь симптомами поражения ЖКТ с последующим развитием полинейропатии, напоминающей острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию. Отравление кадмием характеризуется

полинейропатией в сочетании с поражением внутренних органов, явлениями энцефалопатии, а также аносией (Табл. 1) [7].

Ретроспективный анализ показал, что у пациентки симптоматика соответствовала острому отравлению таллием. Наиболее типичные клинические признаки: аксональная полинейропатия с болевым синдромом и алопеция. Лабораторные исследования продемонстрировали нетяжелое поражение печени, а также склонность к гипокалиемии, которая также характерна для отравлений таллием. Лечение специфическим антидотом дало быстрый положительный эффект.

На рисунке 3 представлен алгоритм диагностики и лечения при отравлении таллием.

Сопоставление с ранее опубликованными наблюдениями отравления таллием показало, что представленный нами клинический случай является типичным. Однако, в отличие от случаев более тяжелого отравления у данной пациентки не было признаков вовлечения краниальных нервов в виде зрительных, глазодвигательных расстройств, нистагма. У пациентки также не было явных проявлений нефропатии, в то время как попадание в организм большего количества таллия приводит к развитию острого повреждения почек, которое во многом обуславливает неблагоприятный исход [4].

## Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует важность своевременной диагностики интоксикаций таллием. Острое мультисистемное поражение с вовлечением периферической нервной системы, кожи и ее придатков, а также печени и почек должно стать поводом для скрининга на интоксикацию таллием, даже в отсутствии анамнестических указаний на контакт с химическими реагентами. При подтверждении интоксикации таллием показано незамедлительное назначение антидота — гексацианоферрата калия.

### Вклад авторов:

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

**Ахмадулина Р.Ф.:** сбор и анализ данных, подготовка и написание текста статьи

**Кутлубаев М.А.:** формирование идеи и структуры статьи, редактирование, утверждение финального варианта 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.

**Akhmadullina R.F.:** Data collection and analysis, preparation and writing of the article text

**Kutlubayev M.A.:** Conceptualization and design of the article, editing, final approval of the manuscript

### Список литературы/References:

1. Rodríguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA. Genetic toxicology of thallium: a review. *Drug Chem Toxicol.* 2013; 36(3): 369-83. doi: 10.3109/01480545.2012.710633.

2. Поцхверия М.М., Остапенко Ю.Н., Петриков С.С. и др. Массовое отравление таллием. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(3): 332–336. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-332-336  
Potskhveriya MM, Ostapenko YuN, Petrikov SS. et al. A Case of Mass Poisoning with Thallium. Russian. Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2019; 8(3): 332–336. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-3-332-336 [in Russian].
3. Завалий Л.Б., Симонова А.Ю., Поцхверия М.М. и др. Диагностика и лечение отравления таллием. Токсикологический вестник. 2018; (5): 9-15. doi: 10.36946/0869-7922-2018-5-9-15  
Zavaliy L.B., Simonova A.Yu., Potskhveriya M.M. et al. Diagnostics and treatment of poisoning with thallium. *Toxicological Review.* 2018; (5): 9-15. [in Russian]. doi: 10.36946/0869-7922-2018-5-9-15
4. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Симонова А.Ю. и др. Характеристики неврологических расстройств у пациентов с острым отравлением таллием. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (2): 24–30. doi: 10.26442/20751753.2019.2.180162  
Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Simonova A.Yu. et al. Neurological disorders in patients with acute thallium poisoning. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (2): 24–30. doi: 10.26442/20751753.2019.2.180162 [in Russian].
5. Osorio-Rico L, Santamaria A, Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 345-353. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2\_17.
6. Павлова А.З., Богомолов Д.В., Ларев З.В. и др. Волосы как объект исследования при отравлениях солями тяжелых металлов. Судебно-медицинская экспертиза. 2012; 55(6): 25-29. Pavlova AZ, Bogomolov DV, Larev ZV et al. Hair as a study object in case of poisoning with heavy metal salts. *Forensic Medical Expertise.* 2012; 55(6): 25-29. [in Russian].
7. Smyth D, Kramarz C, Carr AS, Rossor AM, Lunn MP. Toxic neuropathies: a practical approach. *Pract Neurol.* 2023 Apr; 23(2): 120-130. doi: 10.1136/pn-2022-003444.
8. Zou H, Zou S. Advanced thallium toxicity. *Pract Neurol.* 2023 Feb; 23(1): 85-87. doi: 10.1136/pn-2022-003577.

### Информация об авторах:

**Ахмадулина Регина Фуатовна** — врач-невролог, ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, E-mail: regina.akhmadullina17@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2608-3578>

**Кутлубаев Мансур Амирович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

### Authors Information:

**Regina F. Akhmadullina** — Neurologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russia. E-mail: regina.akhmadullina17@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-2608-3578>

**Mansur A. Kutlubayev** — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; E-mail: mansur.kutlubayev@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-221-227

УДК [616.1/9-02:616-097]-07

EDN: NKKABN

**М.Д. Яровой, Э.А. Хачирова, В.С. Шеменкова, Е.В. Резник**ФГАОУ ВО «Российский Национальный Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## OVERLAP-СИНДРОМ — РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ТРЕХ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЙ

**M.D. Iarovi, E.A. Khachirova, V.S. Shemenkova, E.V. Reznik**

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

## Overlap-Syndrome — A Rare Combination of Three Autoimmune Pathologies

### Резюме

Совершенствование методов диагностики и возможностей современной медицины обуславливают более глубокое изучение аутоиммунной патологии. В клинической практике всё чаще стали встречаться случаи сочетанного течения двух и более иммунологических заболеваний, что называют термином «overlap-синдром» или «синдром перекрёста». До сих пор отсутствуют данные о конкретных причинах развития overlap-синдрома, среди наиболее вероятных версий является сочетание генетических изменений, в том числе разнообразия аллелей human leukocyte antigen (HLA), с триггерными факторами извне. Особенности данного синдрома заключаются в трудностях дифференциально-диагностического поиска из-за многообразия симптомов. Несвоевременная верификация диагноза приводит к позднему назначению лечения и менее благоприятному отдалённому прогнозу. В клинической практике наиболее часто встречается сочетание системной склеродермии или системной красной волчанки с ревматоидным артритом. В данной статье приводится пример overlap-синдрома у пациентки 69 лет с тремя аутоиммунными патологиями — системная склеродермия, синдром Шегрена (СШ) и первичный билиарный холангит с полиорганным поражением (лёгкие, кожа, желудочно-кишечный тракт, слюнные железы, сосуды, нервная система). Пациентка имела длительный анамнез синдрома Рейно, а также первичного билиарного холангита. За 2 года до обращения у пациентки был диагностирован синдром Шегрена, в 2025 году — лимитированная форма системной склеродермии. Таким образом, у пациентки в течение жизни развились сразу 3 аутоиммунные патологии, включенные в overlap-синдром. Специалистам следует проявлять повышенное внимание к пациентам с длительным анамнезом ревматологического заболевания для своевременного выявления других аутоиммунных патологий и начала своевременного лечения для предотвращения развития осложнений.

**Ключевые слова:** *overlap-синдром, синдром перекреста, системная склеродермия, синдром Шегрена, первичный билиарный холангит, прогрессирующий системный склероз*

### 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 «OVERLAP-СИНДРОМ — РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ТРЕХ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЙ» для журнала «Архив внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 29.10.2025 г.

Одобрена рецензентом 20.12.2025 г.

Принята к публикации 22.01.2026 г.

**Для цитирования:** Яровой М.Д., Хачирова Э.А., Шеменкова В.С. и др. OVERLAP-СИНДРОМ — РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ТРЕХ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЙ. Архив внутренней медицины. 2026; 16(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-221-227. EDN: NKKABN

### Abstract

The improvement of diagnostic methods and the possibilities of modern medicine lead to a deeper study of autoimmune pathology. In clinical practice, cases of a combined course of two or more immunological diseases have become increasingly common, which is called the term "overlap-syndrome" or "crossroads syndrome". There is still no data on the specific causes of the overlap-syndrome, among the most likely versions is a combination of genetic changes, including the diversity of human leukocyte antigen (HLA) alleles, with external trigger factors. The features of this syndrome are the difficulties of differential diagnostic search due to the variety of symptoms. Untimely verification of the diagnosis leads to a late appointment of treatment and a less favorable long-term prognosis. In clinical practice, a combination of systemic scleroderma or systemic lupus erythematosus with rheumatoid arthritis

is most common. This article provides an example of the overlap-syndrome in a 69-year-old patient with three autoimmune pathologies — systemic scleroderma, CABG, and primary biliary cholangitis with multiple organ damage (lungs, skin, gastrointestinal tract, salivary glands, blood vessels, and nervous system). The patient had a long history of Raynaud's syndrome, as well as primary biliary cholangitis. Two years before the treatment, the patient was diagnosed with Sjogren's syndrome, and in 2025, a limited form of systemic scleroderma. Thus, during her lifetime, the patient developed 3 autoimmune pathologies included in the overlap-syndrome. Specialists should pay increased attention to patients with a long history of rheumatological disease in order to detect other autoimmune pathologies in a timely manner and initiate timely treatment to prevent the development of complications.

**Key words:** *overlap-syndrome, systemic scleroderma, Sjogren's syndrome, primary biliary cholangitis, progressive systemic sclerosis*

### 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 «Overlap-Syndrome — A Rare Combination of Three Autoimmune Pathologies» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 29.10.2025

Reviewer approved 20.12.2025

Accepted for publication on 22.01.2026

**For citation:** Iarvoi M.D., Khachirova E.A., Shemenkova V.S. et al Overlap-Syndrome — A Rare Combination of Three Autoimmune Pathologies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-221-227. EDN: NKKABN

АМА — антимиохондриальные антитела, АНА — антинуклеарные антитела, АЦА — антицентромерные антитела, РА — ревматоидный артрит, ССД — системная склеродермия, СКВ — системная красная волчанка, СШ — синдром Шегрена, ПБХ — первичный билиарный холангит.

## Введение

Overlap-синдром, или «синдром перекреста», используется для обозначения группы заболеваний и клинических состояний, которые соответствуют классификационным критериям двух и более иммуновоспалительных ревматологических заболеваний [1]. Развитие данных системных аутоиммунных ревматологических заболеваний может протекать как одновременно, так и последовательно. Характерные иммунологические изменения присутствуют не всегда [2]. Впервые данный термин был введён при описании наблюдения пациентов с сочетанной трудно дифференцируемой клинической картиной ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ) или системной склеродермии (ССД) [3]. Точная причина развития нескольких ревматологических заболеваний неизвестна, однако большинство исследователей полагают, что в основе overlap-синдрома лежит генетическая патология с триггерным воздействием факторов окружающей среды. Имеются работы о роли генов системы human leukocyte antigen (HLA) в патогенезе развития перекрестных форм болезни [2]. Особенностью overlap-синдрома является стёртое течение симптомов этих заболеваний, что нередко приводит к поздней диагностике и назначению лечения, что может неблагоприятно влиять на дальнейший прогноз.

Необходимо различать понятие «overlap-синдром» и термин «смешанное заболевание соединительной ткани». Смешанное заболевание соединительной ткани — это аутоиммунное заболевание, при котором течение нескольких системных аутоиммунных ревматологических заболеваний сочетается с появлением высокого титра антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину [2]. На практике дифференциальная диагностика данных состояний достаточно трудна.

Клинические случаи развития перекрестного синдрома описаны не только в ревматологической практике. Хорошо известны случаи сочетания бронхолегочных заболеваний (например, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), патологий желудочно-кишечного тракта (например, аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза). Частота встречаемости overlap-синдрома до конца неизвестна, в структуре ревматологических болезней занимает до 20% [2]. Четких рекомендаций по ведению такой группы пациентов нет, лечение основывается на коррекции имеющихся симптомов, в основе которых лежит аутоиммунная реакция.

ССД, или прогрессирующий системный склероз, — это стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [4]. Летальность при ССД самая высокая среди всех ревматологических заболеваний [5, 6]. Однако, несмотря на это, ССД всё равно остается патологией, диагностика которой на ранних этапах затруднена, что объясняется достаточно разнообразной клинической симптоматикой. Поэтому постановка верного диагноза происходит зачастую только в запущенных случаях, когда пациенты имеют тяжелые и иногда несовместимые с жизнью осложнения [7]. В качестве диагностических маркеров ССД используют антинуклеарные антитела (АНА), встречающиеся в 90-95% случаев, которые могут быть положительными и при других патологических состояниях. К менее специфичным маркерам относят антицентромерные антитела (АЦА) и антитела к томоизомеразе I (anti-Scl-70), встречающиеся

примерно в 60 %, особенно в группах пациентов с сердечно-легочными осложнениями. Антитела к РНК-полимеразе III выявляются гораздо реже, в основном при диффузной форме ССД, и ассоциируются с развитием почечного криза (острого повреждения почек) [8]. Также описаны антитела, выявляемые у 10 % серонегативных пациентов по классическим маркерам. К ним относят анти-eIF2B, комплекс анти-RuvBL1/2, анти-U11/U12 RNP и анти-BICD2 [9].

Синдром Шегрена (СШ) — это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с преимущественным поражением слюнных и слёзных желёз с развитием сухости во рту (ксеростомия) и глазах (ксерофтальмия), с возможным развитием поражения дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, влагалища. Выделяют первичный и вторичный СШ. Первичным называют заболевание, не связанное с другими патологиями, развивающееся самостоятельно. При вторичном СШ у пациента уже имеется другая ревматологическая патология (СКВ, РА, ССД) [9]. Ассоциация с ССД объясняется наличием у пациентов антицентромерных антител. В подобных случаях частым признаком СШ является наличие синдрома Рейно [10].

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — редкое хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, связанное с повреждением внутрипеченочных билиарных эпителиальных клеток Т-лимфоцитами с возможным развитием цирроза печени. Характерной чертой этой патологии является сочетание ее с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами [11]. Высокоспецифичным методом диагностики является выявление антимитохондриальных антител (АМА), которые воздействуют на E2-субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2) на митохондриальных мембранах [11]. Как правило, ПБХ сочетается с аутоиммунным гепатитом. Частота развития ПБХ совместно с ССД составляет всего 2-4 % [12].

При поиске в базе данных PubMed с 1993 по 2025 год по запросу «systemic scleroderma, Sjogren's syndrome, primary biliary cholangitis overlap-syndrome» получено 14 результатов, из которых описаний сочетания именно таких патологий не упоминается. В данной статье представляем клинический случай наблюдения пациентки с overlap-синдромом, включающим в себя сочетание всех трёх описанных патологий (системная склеродермия, синдром Шегрена и первичный билиарный холангит с полиорганным поражением).

## Клинический случай

Пациентка 69 лет в мае 2025 года госпитализирована в ревматологическое отделение с жалобами на сухость во рту и в глазах, сухость кожи, кожный зуд, судороги мышц верхних и нижних конечностей, дисфагию, проявляющуюся в виде трудности в проглатывании сухой пищи. Кроме того, при повседневной физической нагрузке пациентка стала отмечать одышку смешанного характера, редкий сухой кашель. За два дня до обращения отметила однократный эпизод кровохарканья, появление черного стула.

При поступлении состояние средней степени тяжести, кожа физиологической окраски, плотная при пальпации, следы расчёсов в области верхних и нижних конечностей, тургор снижен. Обращало на себя внимание наличие контрактуры Дюпюитрена с обеих сторон, рот по типу «кисета», ладонные капилляриты, телеангиоэктазии на передней поверхности грудной клетки. При проведении модифицированного кожного счета по G.P. Rodnan 2 балла (умеренная плотность кожи, в складку собирается с трудом). В легких дыхание жесткое с частотой 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> 98 %, проводится во все отделы, в нижних отделах с обеих сторон до угла лопатки выслушивается крепитация. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст., пульс 68 ударов мин. Язык сухой, умеренно обложен налётом желтого цвета у корня. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перкуторно печень не выступает из-под края реберной дуги, при пальпации нижний край печени бугристый, плотный, безболезненный.

Из анамнеза известно: в 1984 году диагностирован синдром Рейно. В 2023 году в связи с появлением сухости во рту и глазах была обследована, ревматологом выставлен диагноз болезни Шегрена (на основании характера жалоб, положительного теста на АНА, повышения уровня антител к цитоплазматическому антигену anti-LA/SS-B > 200 (здесь и далее в скобках указаны референсные значения, 0-15) ед/мл, данных сиалогграфии и сиалометрии, биопсии слюнных желёз). Также у пациентки имеет место подтвержденный ПБХ с исходом в субкомпенсированный цирроз печени (АМА+ от февраля 2025), класс В по Чайлд-Пью, внутрипеченочная портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода и желудка с развитием рецидивирующих пищеводно-желудочных кровотечений. Постоянно принимает препараты кальция и витамин D, деносуаб по схеме, спиринолактон в дозе 50 мг в сутки, урсодезоксихолевую кислоту в дозе 500 мг 2 раза в сутки, орнитина L-аспартат в дозировке 3 г в сутки, метилпреднизолон в дозе 4 мг в сутки (от приема гидроксихлорохина пациентка категорически отказывалась). Анамнез представлен на Рисунке 1.

При лабораторном исследовании во время госпитализации обращало на себя внимание наличие нормохромной нормоцитарной анемии с уровнем гемоглобина 72 (120-140) г/л, снижением гематокрита до 28,1 (35-47) %, тромбоцитопенией до 135 (180-320) x10<sup>9</sup>/л, лейкоциты 7,64 (5-9) x10<sup>9</sup>/л; печёночные трансаминазы — в пределах референтных значений. Иммунологические показатели: титр антинуклеарного фактора (АНФ) 1:640 (<1:160), АЦА — положительно.

При компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости — признаки бронхолитита. При эхокардиографии уровень систолического и среднего давления в легочной артерии — в пределах нормы.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости определяется умеренное количество свободной жидкости, диффузные изменения печени по типу цирротических, отек перивезикальной

клетчатки реактивного характера, диффузные изменения поджелудочной железы.

По данным УЗИ околоушных и подчелюстных слюнных желез, выявлены диффузные изменения в виде умеренно неоднородной структуры, аваскуляризации паренхимы.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены признаки варикозного расширения вен пищевода 3 степени (по Шерцингеру), варикозное расширение вен желудка (GOV1/GOV2 по Sarin), эрозивный рефлюкс-эзофагит (отечность слизистой оболочки пищевода с линейными эрозиями, с налетом фибрина

1984	2010	2018	2023	2025
Побеление нескольких пальцев рук		Сухость в глазах	Сухость в глазах	Сухость кожи, зуд, дисфагия, сухой кашель, рот по типу «кисета»
			antiLA-SS >200 Сialogрафия, сialogметрия: диффузные изменения в виде умеренно неоднородной структуры, аваскуляризации паренхимы	АНФ 1:640, АЦА +, АМА + Hb 72 г/л ЭГДС: варикозное расширение вен пищевода 3 степени, желудка (GOV1/GOV2 по Sarin), эрозивный рефлюкс-эзофагит Эластометрия: F4 фиброз по Metavir Капилляроскопия: неравномерное расположение капилляров с их расширением, снижение их плотности с большими участками аваскулярных полей
Синдром Рейно	Постменопаузальный остеопороз		Синдром Шегрена	Синдром Шегрена, системная склеродермия, первичный билиарный холангит
	Деносумаб Витамин D		Метилпреднизолон	Азатиоприн с заменой на гидроксихлорохин Метилпреднизолон Железо, пентоксифиллин, тиоктовая кислота

Рисунок 1. Анамнез заболевания пациентки

Сокращения, представленные на рисунке: АНФ — антиядерный фактор, АЦА — антицентромерные антитела, АМА — антимитохондриальные антитела, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия, Hb — гемоглобин

1984	2010	2018	2023	2025
Whiteness of several fingers		Dry eyes	Сухость	Dry skin, itching, dysphagia, dry cough, mouth type "pouch"
			antiLA-SS >200 Sialography, sialogmetry: diffuse changes in the form of a moderately heterogeneous structure, avascularization of the parenchyma	ANF 1:640, ACA +, AMA + Hb 72 g/l EGDS: grade 3 varicose veins of the esophagus, stomach (GOV1/GOV2 according to Sarin), erosive reflux esophagitis Elastometry: F4 fibrosis by Metavir Capillaroscopy: uneven arrangement of capillaries with their expansion, decrease in their density with large areas of avascular fields
Raynaud's syndrome	Postmenopausal osteoporosis		Sjogren's syndrome	Sjogren's syndrome, systemic scleroderma, primary biliary cholangitis
	Denosumab Vitamin D		Methylprednisolone	Azathioprine replaced with hydroxychloroquine Methylprednisolone Iron, pentoxifylline, thioctic acid

Figure 1. Medical history of the patient

Abbreviations shown in the figure: ANF — antinuclear factor, ACA — anticenter antibodies, AMA — antimitochondrial antibodies, EGDS — esophagogastroduodenoscopy, Hb — hemoglobin

по всем стенкам). В антральном отделе желудка по всем стенкам наблюдаются плоские эрозии до 0,3 см в диаметре с налетом фибрина; в области дна желудка — плоско-приподнятые участки гиперплазии. При эластометрии установлена стадия F4 фиброза по шкале Metavir.

Принимая во внимание длительное наличие у пациентки синдрома Рейно, выполнена капилляроскопия, где отмечалось неравномерное расположение капилляров с их расширением, снижение их плотности с большими участками аваскулярных полей.

Таким образом, учитывая наличие бронхиолита, синдрома Рейно и поражения кожи (плотный индуративный отёк кожи, «кисетный» рот), а также поло-

жительные иммунологические маркёры, у пациентки имеет место течение ССД в рамках overlap-синдрома: ССД+ПБХ+СШ.

Диагноз ССД поставлен на основании классификационных критериев (Таблица 1) ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Systemic Sclerosis classification criteria).

**Клинический диагноз:**

**Основной диагноз:** Overlap-синдром. Системная склеродермия, лимитированная форма, хроническое течение с поражением легких (бронхиолит), сосудов (синдром Рейно, капилляроскопические изменения, телеангиоэктазии), желудочно-кишечного тракта (гипо-

Таблица 1. Классификационные критерии ССД ACR/EULAR 2013 г.

Параметр	Признаки	Баллы
Утолщение кожи пальцев обеих рук, распространяющееся проксимальнее пястно-фаланговых суставов (достаточный критерий)	-	9
Утолщение кожи пальцев (учитывается только максимальный балл)	Плотный отек пальцев	2
	Склеродактилия (дистальнее пястно-фаланговых суставов)	4
Изменения кончиков пальцев (учитывается только максимальный балл)	Язвы кончиков пальцев	2
	Рубцы на кончиках пальцев	3
Телеангиоэктазии	-	2
Изменения капилляров ногового ложа	-	2
Лёгочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких	Повышение давления в лёгочной артерии по данным ЭхоКГ	2
	Признаки интерстициального поражения легких по данным КТ	2
Феномен Рейно	-	3
Аутоантитела, характерные для ССД	Антицентромерные	3
	Антитела к топоизомеразе I	3
	Антитела к РНК-полимеразе III	3
Всего		23 из 30

Примечание. 9 баллов и более — диагноз достоверной ССД. Цветом выделены критерии, имеющиеся у данной пациентки.

Сокращения, представленные в таблице: ЭхоКГ- эхокардиография, КТ — компьютерная томография, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССД — системная склеродермия

Table 1. Classification criteria of the 2013 ACR/EULAR SSD

Parameter	Signs	Scores
Thickening of the skin of the fingers of both hands, extending proximally to the metacarpal joints (sufficient criterion)	-	9
Thickening of the skin of the fingers (only the maximum score is taken into account)	Dense swelling of the fingers	2
	Sclerodactyly (distal to the metacarpophalangeal joints)	4
Fingertip changes (only the maximum score is taken into account)	Ulcers of the fingertips	2
	Scarring on the fingertips	3
Telangiectasia	-	2
Changes in capillaries of the footbed	-	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease	Increased pressure in the pulmonary artery according to EchoCG data	2
	Signs of interstitial lung damage according to CT	2
The Raynaud phenomenon	-	3
Autoantibodies characteristic of SSD	Anti-centromeric	3
	Antibodies to topoisomerase I	3
	Antibodies to RNA polymerase III	3
Total		23 из 30

Note. 9 points or more is a diagnosis of reliable SSD. The criteria available to this patient are highlighted in color.

Abbreviations in the table: EchoCG- echocardiography, CT — computed tomography, RNA — ribonucleic acid, SSD — systemic scleroderma

тония пищевода), кожи (плотный отек кистей, кожный счет по G.P. Rodnan 2 балла), нервной системы (полинейропатия), иммунологическими нарушениями (АНФ+, АЦА+). СШ с поражением слезных желез (ксерофтальмия, сухой кератоконъюнктивит), слюнных желез (паренхиматозный паротит, ксеростомия 3 степени), иммунологическими нарушениями (АНФ+). Первичный билиарный холангит с исходом в цирроз печени, класс В по Чайлд-Пью, АМА М2+.

**Осложнения:** Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 3 степени (по Шерцингеру). Варикозное расширение вен желудка (GOV1/GOV2 по Sarin). Портальная гастропатия. Синдром гиперспленизма: латентная тромбоцитопения. Печеночная энцефалопатия 1 ст. Нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести.

**Сопутствующий диагноз:** Хронический неатрофический гастрит, неассоциированный с *H. pylori*. Полип желчного пузыря. Киста печени. Постменопаузальный остеопороз, Т-критерий = -3,1. Риск остеопоротических переломов по FRAX — 11,6%.

С учётом перекрёста трёх аутоиммунных заболеваний, рекомендована инициация терапии азатиоприном 50 мг в сутки с последующей титрацией дозы, продолжение приёма метилпреднизолона в дозе 4 мг в сутки, добавление к терапии препаратов железа и тиоктовой кислоты, пентоксифиллина.

В июне 2025 года азатиоприн был заменен на гидроксихлорохин в дозе 200 мг в сутки по причине слабости и отсутствия аппетита. При динамическом наблюдении в сентябре 2025 года пациентка чувствует себя удовлетворительно, отмечается регресс судорог, кожного зуда, одышки. В биохимическом анализе крови в сентябре 2025 года наблюдается незначительное повышение уровня аланинаминотрансферазы до 40,5 (0-34) ЕД/л, аспаратаминотрансферазы до 34,5 ЕД/л, гаммаглутамилтрансферазы до 56,4 ЕД/л.

## Обсуждение

Несмотря на то, что диагностика аутоиммунных заболеваний значительно упростилась с появлением возможности определения в сыворотке крови различных аутоантител, верификация overlap-синдрома до сих пор сопряжена со сложностями, что связано с особенностями дебюта и клинического течения данной патологии.

Патогенетические основы сочетания аутоиммунных заболеваний до конца не известны. Предполагают, что важную роль играют дефекты иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом генов и факторами окружающей среды.

СШ является заболеванием, которое часто ассоциируется с другими ревматологическими патологиями. По данным ретроспективного исследования, из 1119 пациентов с СШ у 308 человек (27,5%) был диагностирован ПБХ [13].

Наличие сразу трех аутоиммунных заболеваний встречается редко. Date K. и соавт. описывали случай острого флегмонозного эзофагита, вызванного микроорганизмами рода *Candida spp.*, у пациента с СШ,

первичным билиарным холангитом и аутоиммунным гепатитом [14]. Этот случай демонстрирует важность постоянного наблюдения за пациентами с множественными аутоиммунными патологиями, а также контроля лабораторных показателей для предупреждения развития инфекционных осложнений, что связано с наличием иммунодефицитных состояний у этих пациентов.

Han H.S. и соавт. описывали клинический случай пациентки с ПБХ в сочетании с аутоиммунным гепатитом, у которой впоследствии была диагностирована ССД. Авторы подчеркнули общую патогенетическую основу этих заболеваний [15].

Iikuni N. et al описали клиническое наблюдение пациента с ССД и СШ, на фоне которых развились первичный билиарный цирроз и болезнь Грейвса [16]. В отличие от описанного случая у нашей пациентки первоначальным заболеванием был СШ и ПБХ, а уже впоследствии присоединилась симптоматика ССД. Других пациентов с сочетанием именно этих 3 аутоиммунных патологий в литературе не описано. Это еще раз подтверждает важность расширения диагностического поиска у пациентов с уже установленным диагнозом.

## Заключение

Отличительной особенностью overlap-синдрома является возможность каждого из заболеваний модифицировать признаки другого, что значительно затрудняет своевременную диагностику и назначение терапии. Поэтому в повседневной практике клинициста необходимо помнить о возможной гетерогенности аутоиммунной патологии и наличии у пациента overlap-синдрома.

### Вклад авторов:

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

**Яровой М.Д.:** написание статьи, анализ клинического случая, обзор литературы, перевод на английский язык

**Хачирова Э.А.:** подбор клинического случая, подбор и обработка визуального материала, редактирование текста

**Шеменкова В.С.:** написание статьи, редактирование текста

**Резник Е.В.:** идея, руководство, организация работы, 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

**Iarovoiv M.D.:** article writing, literature review, case study analysis, translation into English

**Khachirova E.A.:** case study selection, selection and processing of the visual materials, text editing.

**V.S. Shemenkova:** article writing, text editing

**Reznik E.V.:** idea, leadership, work organization, edition

### Список литературы / References:


1. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко Д.С., и др. Вариант overlap-синдрома: трансформация болезни Стилла взрослых в ревматоидный артрит. Медицинский алфавит. 2022;15:7-13. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-15-7-13

- Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko D.S., et al Overlap syndrome variant: transformation of adults' Still's disease into rheumatoid arthritis (clinical case). *Medical Alfavit*. 2022;15:7-13. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-15-7-13.
2. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. Смешанное заболевание соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2019;13(1):11-18. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-11-18  
Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P. Mixed connective tissue disease. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(1):11-18. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-11-18.
  3. Permueller P.H. Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease and overlap syndromes in rheumatology. *Mo Med*. 2016;113 (2): 136-40.
  4. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России» Клинические рекомендации по диагностике и лечению системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза). 2013; 1-25  
All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia" Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic scleroderma (progressive systemic sclerosis). 2013; 1-25.
  5. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., et al Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-273. DOI: 10.2147/CLEP.S191418.
  6. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007(7):940-944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068.
  7. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al EUSTAR group. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1897-1905. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
  8. Меньшикова И.В., Собянина А.Н., Прокофьева Ю.А., и др. Сложности диагностики онкологического заболевания при системной склеродермии. *Consilium Medicum*. 2025;27(2):123-128. DOI: 10.26442/20751753.2025.2.203162  
Menshikova I.V., Sobyantina A.N., Prokofieva Yu.A., et al Difficulties in the oncology diagnosis with systemic sclerosis. Case report. *Consilium Medicum*. 2025;27(2):123-128. DOI: 10.26442/20751753.2025.2.203162.
  9. Volkman E.R., Andréasson K., Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304-318. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
  10. Cavazzana I., Vojinovic T., Airo' P. et al Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):412-430. DOI: 10.1007/s12016-022-08946-w.
  11. Ha J.W., Pyo J.Y., Ahn S.S. Et al. Overlap syndrome of systemic sclerosis with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis according to 2022 ACR/EULAR criteria. *Korean J Intern Med*. 2024;39(3):524-536. DOI: 10.3904/kjim.2023.189.
  12. Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Мамченко И.Л. и др. Перекрестный синдром в гепатологии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):135-140. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-17  
Yarmolenko V.A., Malaeva E.G., Mamchenko I.L. et al Cross syndrome in hepatology. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):135-140. DOI: https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-17
  13. Park Y., Lee J.J., Ju J.H., et al Clinical Characterization of Autoimmune Hepatic Involvement in Sjogren's Disease: A Retrospective Cohort Study in Korea. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 15;26(12):5734. doi: 10.3390/ijms26125734.
  14. Date K, Kato T, Takuma Y, Sugiyama K. A Rare Case of Candida-Induced Acute Phlegmonous Esophagitis Complicated by Pericarditis and Myocarditis. *Cureus*. 2025 May 20;17(5):e84447. doi: 10.7759/cureus.84447.
  15. Han H.S., Ahn G.R., Kim H.J., et al Diffuse Systemic Sclerosis in a Patient with Primary Biliary Cirrhosis and Autoimmune

Hepatitis Overlap Syndrome: A Case Report. *Ann Dermatol*. 2020 Feb;32(1):69-73. doi: 10.5021/ad.2020.32.1.69.

16. Iikuni N., Hanzawa M., Ohta S., Nishinarita M. A rare case of systemic sclerosis complicated with multiple autoimmune diseases (Sjögren's syndrome, Graves' disease, and primary biliary cirrhosis). *Mod Rheumatol*. 2004;14(6):476-9. DOI: 10.3109/s10165-004-0342-1.

### Информация об авторах:


**Яровой Максим Дмитриевич**  — студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: jarovojm@max@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>

**Хачирова Эльвира Азреталиевна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, email: elchik09@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2523-8907>

**Шеменкова Виктория Сергеевна** — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет); Заведующая стационаром, врач-кардиолог, UNIKлиник, Москва, E-mail: vshemenkova@mail.ru ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

**Резник Елена Владимировна** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, организатор здравоохранения ГКБ № 31 им. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, email: reznik\_ev@rsmu.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

### About the authors

**Maksim D. Jarovoi**  — a 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, email: jarovojm@max@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4580-8851>

**Elvira A. Khachirova** — MD, PhD, associate professor, Department of Internal disease Propedeutics № 2 Institution of the Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, E-mail: elchik09@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2523-8907>

**Victoria S. Shemenkova** — MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine Propaedeutics No. 2, Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; Moscow, Head of the hospital, cardiologist, UNIClinic, Moscow, E-mail: vshemenkova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

**Elena V. Reznik** — MD, PhD, Head of the Department of Internal disease Propedeutics № 2 of the Institute of Clinical Medicine of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation; Cardiologist of the GBUZ № 31 named after academician G.M. Savelieva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, email: reznik\_ev@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-228-237

УДК 616.1-008.331.1-06:[616.316-004.1+616.5-004.1]-07

EDN: WPHFST



А.А. Ведерников<sup>1</sup>, Е.М. Межонов<sup>1,2</sup>, М.А. Пушникова<sup>1</sup>,  
М.М. Акулов<sup>3</sup>, В.С. Недзельская<sup>1</sup>, В.А. Балина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

<sup>3</sup> — Областная клиническая больница № 2, Тюмень, Россия

## ОТ СИНДРОМА ШЕГРЕНА К СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ТЯЖЕЛОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

A.A. Vedernikov<sup>1</sup>, E.M. Mezhonov<sup>1,2</sup>, M.A. Pushnikova<sup>1</sup>,  
M.M. Akulov<sup>3</sup>, V.S. Nedzelskaya<sup>1</sup>, V.A. Balina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, Russia

<sup>2</sup> — Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

<sup>3</sup> — Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, Russia

## From Sjogrens' Syndrome to Systemic Scleroderma: A Clinical Case of Disease Manifestation with Severe Pulmonary Arterial Hypertension

### Резюме

Своевременное распознавание и лечение такого опасного осложнения системных заболеваний соединительной ткани как легочная артериальная гипертензия имеет крайне важное значение, так как данные пациенты имеют неблагоприятный прогноз.

В данной статье врачи-кардиологи демонстрируют клинический случай развития тяжелой легочной артериальной гипертензии высоко-го функционального класса и перикардального выпота у пациентки 60 лет с подозрением на синдром Шегрена. Была проведена оценка клинического состояния и аутоиммунных маркеров, выполнены эхокардиография, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, коронароангиография и зондирование правых отделов сердца, офтальмологическое тестирование, а также биопсия, ультразвуковое исследование и скинтиграфия слюнных желез. В последующем верифицированы синдром Рейно и склередема, а также специфические иммунологические нарушения, что позволило установить диагноз лимитированной формы системной склеродермии, назначить иммуносупрессивную терапию и установить вторичный характер синдрома Шегрена.

Результаты проведенной диагностики, подтвержденные заключениями курирующих врачей, могут быть обсуждены медицинским сообществом и несут полезный прикладной характер для врачей-кардиологов, которые редко встречаются с ревматологическими заболеваниями в рутинной практике.

**Ключевые слова:** Синдром Шегрена, системная склеродермия, CREST-синдром, легочная артериальная гипертензия, диагностика, клинический случай

### 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

Пациентка дала согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «ОТ СИНДРОМА ШЕГРЕНА К СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ТЯЖЕЛОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 21.01.2026 г.

Одобрена рецензентом 03.04.2026 г.

Принята к публикации 22.04.2026 г.

**Для цитирования:** Ведерников А.А., Межонов Е.М., Пушникова М.А. и др. ОТ СИНДРОМА ШЕГРЕНА К СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МАНИФЕСТАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ТЯЖЕЛОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(3): 228-237. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-228-237. EDN: WPHFST

## Abstract

Timely recognition and treatment of pulmonary arterial hypertension, a dangerous complication of systemic connective tissue diseases, is extremely important, as these patients have a poor prognosis.

In this article, cardiologists present a clinical case of a diagnostic search for the cause of severe pulmonary arterial hypertension of high functional class and pericardial effusion in a 60-year-old female patient with suspected Sjögren's syndrome. An assessment of the clinical status and autoimmune markers was performed, echocardiography, computed tomography and magnetic resonance imaging, coronary angiography and right heart catheterization, ophthalmological testing, as well as biopsy, ultrasound examination and salivary gland scintigraphy were performed. Subsequently, Raynaud's syndrome and scleroderma, as well as specific immunological disorders, were verified, which made it possible to diagnose a limited form of systemic scleroderma, prescribe immunosuppressive therapy, and establish the secondary nature of Sjögren's syndrome.

The diagnostic results, supported by the opinions of the supervising doctors, can be discussed by the medical community and are of practical use for cardiologists, who rarely encounter rheumatological diseases in their routine practice.

**Key words:** *Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, CREST syndrome, pulmonary arterial hypertension, diagnostics, clinical case*

## 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 «From Sjogrens' Syndrome to Systemic Scleroderma: A Clinical Case of Disease Manifestation with Severe Pulmonary Arterial Hypertension» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Article received on 21.01.2026

Reviewer approved 03.04.2026

Accepted for publication on 22.04.2026

**For citation:** Vedernikov A.A., Mezhonov E.M., Pushnikova M.A. et al. From Sjogrens' Syndrome to Systemic Scleroderma: A Clinical Case of Disease Manifestation with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. The Russian Archives of Internal Medicine. 2026; 16(3): 228-237. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-228-237. EDN: WPHFST

АД — артериальное давление, ЗСТ — заболевания соединительной ткани, ИФН — интерферон, КАГ — коронарная ангиография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, СКВ — системная красная волчанка, ССД — системная склеродермия, СШ — синдром Шегрена, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

## Введение

Синдром Шегрена (СШ) — это хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся Т-клеточно-опосредованной гиперактивностью В-клеток и продукцией цитокинов, клинически проявляющееся сухостью во рту и глазах, за счёт очаговой лимфоцитарной инфильтрации, часто сопровождающееся также болью в суставах и усталостью. Заболевание может прогрессировать от бессимптомного поражения желез до системных проявлений или даже лимфомы. Чаще в клинической практике (до 80 % случаев) наблюдается сильная сухость слизистых оболочек, особенно полости рта и глаз, но заболевание может также распространяться на кожу, нос, глотку и влагалище. СШ может проявляться без значительного поражения слюнных желез, вместо этого затрагивая другие экзокринные железы или системные органы. Это состояние известно как экстрагландулярный СШ, оно описано в литературе, и присуще до 20 % пациентов с первичным СШ [1].

Исторически СШ классифицировался на две категории: когда симптомы возникают независимо, это называется первичным СШ; и когда симптомы сосуществуют с другими системными аутоиммунными заболеваниями, это вторичный СШ. Наиболее распространенными заболеваниями, связанными с СШ, являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ) и системная склеродермия (ССД) [2]. В настоящее время клинические исследования в основном

сосредоточены на первичном СШ [3]. На основе наиболее надежных данных крупных популяционных исследований считается, что распространенность первичного СШ находится в диапазоне 0,01 %–0,05 %. Это заболевание преимущественно поражает женский пол, соотношение женщин и мужчин составляет от 9:1 до 28:1. Начало заболевания обычно приходится на возраст от 40 до 50 лет; в случаях, когда диагноз ставится более молодым пациентам, примерно в 35 лет, заболевание зачастую проявляется лихорадкой и лимфаденопатией [4]. Большинство не-HLA генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к первичному СШ, ассоциированы с путем интерферона (ИФН) или генами, стимулируемыми ИФН. Недавние исследования показывают, что специфичная для женщин длинная некодирующая РНК XIST (X-inactive specific transcript) служит уникальным и обильным источником лигандов Toll-подобного рецептора (TLR) 7 и активатором ИФН при СКВ. Это различие, обусловленное полом, может лежать в основе гендерной предрасположенности не только к СКВ, но и к первичному СШ [5].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является одним из редких проявлений СШ и представляет собой значительную причину смертности в таких случаях. При СШ повышенный риск ЛАГ, вероятно, возникает из-за хронического воспаления, сосудистой дисфункции и иммуноопосредованного повреждения эндотелия, что может способствовать повышению давления в легочной артерии и перегрузке правого желудочка [6].

К тому времени, когда проявляются классические симптомы ЛАГ, часто бывает уже слишком поздно, поскольку морфологические и структурные изменения в легочных сосудах уже произошли.

## Клинический случай

Пациентка Н, 60 лет, доставлена с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, а также на усиление одышки в положении лежа на левом боку, на отечность нижних конечностей, на давящие, сжимающие боли за грудиной при физической нагрузке меньше привычной, на сухость в ротовой полости.

**В анамнезе** нет данных о каких-либо неврологических, ревматологических заболеваниях, о судорогах или черепно-мозговых травмах. В семейном анамнезе не было указаний на какие-либо аутоиммунные заболевания. Также отсутствовали данные об использовании каких-либо антихолинергических препаратов. Язвы слизистых, повышение температуры тела, суставной синдром, фотореакцию, тромбозы и тромбозы, выкидыши пациентка отрицала.

Имеет аденому правой доли щитовидной железы, недостаточность кардии, кардиофундальный пролапс, скользящую грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, хронический антральный гастрит, в 2006 г. перенесла холецистэктомию в связи с обострением калькулезного холецистита, также диагностировалась гипертоническая болезнь с максимальными цифрами артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст. Гипотензивные препараты регулярно не принимала. С начала апреля 2025 г. повторяющиеся эпизоды выраженной одышки. В последующем отметила снижение толерантности к физической нагрузке, одышку при ходьбе в обычном темпе. 19.08.2025 г. осмотрена кардиологом по месту жительства, заподозрена ишемическая болезнь сердца. Рекомендовано проведение коронарной ангиографии (КАГ), прием препаратов: торасемид 10 мг, лизиноприл 5 мг,

ивабрадин 2.5 мг 2 раза в день, изосорбида мононитрат 40 мг 2 раза в день. В последующем терапия дополнялась амлодипином, триметазидином. Улучшения в самочувствии на фоне проводимого лечения не отмечала.

В сентябре 2025 г. отмечает нарастание одышки, которая стала появляться при ходьбе в медленном темпе на расстояние до 10 шагов, а также резкое снижение толерантности к физической нагрузке, отечность нижних конечностей и давящие, сжимающие боли за грудиной. Отмечала уменьшение одышки и болей в груди в положении лежа на животе и на правом боку. 27.09.2025 г. проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: признаки умеренного гидроперикарда (выпот до 15 мм), не исключаются участки уплотнения паренхимы по типу «матового стекла», визуализация паренхимы затруднена. На амбулаторном приёме вызвана скорая медицинская помощь, доставлена в приемное отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1».

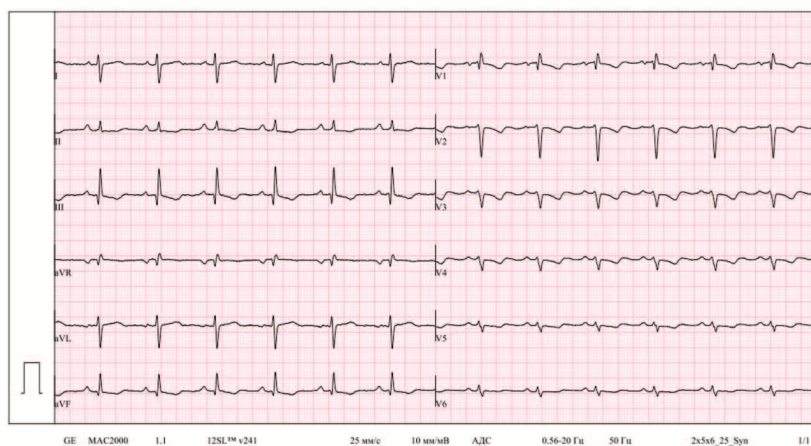
**Объективно:** Сознание ясное. Индекс массы тела 28 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела 36,4 °С. Слизистая ротовой полости чистая, розовая, сухая, дефектов нет. Кожные покровы чистые, бледные. Периферические отеки: выраженные стоп и голеней до колен. Число дыханий в минуту: 20 в мин. Сатурация 94% на инсuffляционной кислородной смеси. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Хрипов нет. Характер одышки: смешанная в покое. Частота сердечных сокращений: 96 в мин. Пульс ритмичный. АД на левой руке 170/90 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, глухие, акцент 2-го тона над легочным стволом. Шумы сердца: не выслушиваются. Язык сухой, равномерно обложен тонким налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Физиологические отправления без особенностей. Гинекологом не осматривалась, однако сухость слизистых половых органов отрицает.

С учетом повышения уровня тропонинового теста (тропонин I 121 нг/л; референс 0,1 — 20,3 нг/л), с целью уточнения анатомии коронарного русла принято решение о проведении КАГ с диагностической целью. КАГ

от 30.09.2025 г.: Коронарные артерии без ангиографически видимой патологии. По электрокардиограмме — синусовый ритм, вертикальная электрическая ось сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, низкий вольтаж в грудных отведениях, S-тип кардиограммы в грудных отведениях, диффузные нарушения процессов реполяризации (**рисунок 1**).

По тяжести состояния госпитализирована в палату интенсивной терапии. В общем анализе крови хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 99 г/л). Антитела к ВИЧ, вирусным гепатитам, респираторным вирусам отрицательные. Особо значимые для дифференциальной диагностики исследования крови представлены в **таблице 1**. Показатели функции щитовидной железы и почек, а также анализы мочи и кала были в норме.

QRS : 94 мс  
QT : QTcBaz : 396 / 451 мс  
PQ : 158 мс  
P : 94 мс  
RR : PR : 766 / 709 мс  
P (QRS) T : 63 / 104 / -41 град.



**Рисунок 1.** Электрокардиограмма от 01.10.2025 г.  
**Figure 1.** Electrocardiogram from October 1, 2025.

Пациентке проведена прямая проба Кумбса — проба положительная, впоследствии осмотрена врачом-ревматологом, обследована на другие аутоиммунные маркеры, выявлены положительные результаты на ANA и La(SSB). В то же время результаты на ревматоидный фактор, антитела к двуцепочечной ДНК, антитела к рибосомальному Р-белку, антицентромерные антитела, антитела к экстрагируемому иммунореактивному фрагменту склеродермии 70 кДа и рибонуклеопротеин были отрицательными (**таблица 2**).

Проведена ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей от 01.10.2025 г.: Внутрисосудистых включений в поверхностных и глубоких венах нижних конечностей не обнаружено. Ультразвуковое исследование брюшной полости от 01.10.2025 г.: Гепато-

мегалия, диффузные изменения печени. Выполнена спирометрия от 08.10.2025 г.: Признаки нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Легкая степень обструкции. Снижение скорости потока на уровне дистальных бронхов. Бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный, прирост по ОФВ1 составляет 1%. Данные эхокардиографии от 30.09.2025 г. представлены в **таблице 3**.

Учитывая направительный диагноз при поступлении, а также в рамках дифференциальной диагностики, с целью исключения онкологического процесса, редких патологий, в том числе интерстициальных заболеваний легких проведена МСКТ легких с контрастированием, результаты представлены на **рисунках 2, 3, 4**.

**Таблица 1.** Показатели крови пациентки от 01.10.2025г.

Исследование	Значение	Референс
Натрийуретический пептид	3 298 пг/мл	0,00–464,20 пг/мл
Прокальцитонин	1,1 нг/мл	0,000–2,000 нг/мл
C-реактивный белок	0,657 мг/дл	< 0,5 мг/дл
Тироксин свободный	12,6 пмоль/л	9–22 пмоль/л
Тиреотропный гормон	0,455 мкМЕ/мл	0,350–5,100 мкМЕ/мл
CA 125	17,9 ЕД/мл	0,0–35,0 ЕД/мл
CA 19-9	14,11 ЕД/мл	0,00–40,00 ЕД/мл
Раковый эмбриональный антиген	1,5 нг/мл	Некурящие 0–5 нг/мл Курящие 0–10 нг/мл

CA 125 — антиген раковый 125, CA 19-9 — антиген раковый 19-9.

**Таблица 2.** Иммунологическое обследование пациентки от 09.10.2025 г.

Исследование	Значение	Референс
Ревматоидный фактор	5,9 МЕ/мл	0,1–14,0 МЕ/мл
Антиядерные антитела-скрининг (ANA)	2,979 Положительный	< 0,9 — Отрицательно (норма)
Антитела к двухспиральной ДНК	9,62 МЕ/мл	0,00–25,00 МЕ/мл
Антитела к SS-A 52	10 МЕ/мл Пограничный (+)	<10 МЕ/мл
Антитела к нуклеосомам	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к антигену Scl-70	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к семейству SS-A/Ro	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к антигенам SS-B (La)	147 МЕ/мл Сильно-положительный (+++)	Отсутствие
Антитела к RNP (рибонуклеопротеинам)	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к антигену Jo-1 (гистидину)	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антицентромерные антитела CENT-B	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Анти-Sm (Smith)	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к гистонам (Histone)	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие
Антитела к рибосомальному белку Р	0,00 МЕ/мл Не выявлено	Отсутствие

**Table 1.** Patient's blood parameters from October 1, 2025.

Test	Meaning	Reference
Sodium uretic peptide	3,298 pg/ml	0.00–464.20 pg/mL
Procalcitonin	1.1 ng/ml	0.000–2.000 ng/mL
C-reactive protein	0.657 mg/dl	< 0.5 mg/dL
Free thyroxine	12.6 pmol/l	9–22 pmol/L
Thyroid-stimulating hormone	0.455 µIU/ml	0.350–5.100 µIU/mL
CA 125	17.9 U/ml	0.0–35.0 U/mL
CA 19-9	14.11 units/ml	0.00–40.00 U/mL
Carcinoembryonic antigen	1.5 ng/ml	Non-smokers 0–5 ng/mL Smokers 0–10 ng/mL

CA 125 — cancer antigen 125, CA 19-9 — cancer antigen 19-9.

**Table 2.** Immunological examination of the patient from October 9, 2025.

Test	Meaning	Reference
Rheumatoid factor	5.9 IU/ml	0.1–14.0 IU/ml
Antinuclear antibody screening (ANA)	2.979 Positive	< 0.9 — Negative (normal)
Anti-double-stranded DNA antibodies	9.62 IU/ml	0.00–25.00 IU/ml
Anti-SS-A 52 antibodies	10 IU/ml Borderline (+)	<10 IU/ml
Anti-nucleosome antibodies	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Anti-Scl-70 antibodies	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Antibodies to the SS-A/Ro family	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Antibodies to SS-B (La) antigens	147 IU/ml Strongly positive (+++)	Absence
Antibodies to RNP (ribonucleoproteins)	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Antibodies to the Jo-1 (histidine) antigen	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Anticentromere antibodies CENT-B	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Anti-Sm (Smith)	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Anti-histone antibodies (Histone)	0.00 IU/ml Not detected	Absence
Antibodies to ribosomal protein P	0.00 IU/ml Not detected	Absence

Таблица 3. Эхокардиография от 30.09.2025г.

Параметры	Значение
Митральный клапан:	створки тонкие, фиброзное кольцо митрального клапана 2,6 см. Регургитация (+): 1 степень.
Восходящая аорта:	стенки уплотнены; Размер основания аорты: 1,9 см; Размер восходящей аорты: 3,6 см
Аортальный клапан:	створки уплотнены, градиент давления 4,5 мм рт.ст.
Трикуспидальный клапан:	створки тонкие, пиковый градиент — 60 мм рт.ст.; Рег. (++ — +++): 2-3 степень, центральная;
Размер легочной артерии:	3,0 см
Легочный клапан:	створки тонкие;
Расчетное СДЛА:	75 мм рт.ст.
Левое предсердие в М режиме:	4,5 см
Объем ЛП в В режиме:	65 мл
КДР:	3,9 см
КСР:	2,6 см
КДО:	64 мл
КСО:	26 мл
УО:	38 мл
Фракция выброса по Simpson:	60%
Толщина МЖП в диастолу:	0,9 см
Толщина задней стенки ЛЖ:	0,8 см
Наличие перикардального выпота:	циркулярно — до 16-18 мм
ПСПЖ:	8 мм
Площадь ПП:	26,0 см <sup>2</sup>
ИОПП:	55 мл/м <sup>2</sup>
Соотношение ПЖ/ЛЖ:	1,3
Индекс формы (эксцентричности) EL:	1,9
TAPSE/рСДЛА:	0,15 мм/мм рт. ст.
Время ускорения кровотока в ВОПЖ:	65 мс
Диаметр НПВ:	2,3 см, спадается менее 30%

**Примечание:** ВОПЖ — выводной отдел правого желудочка; ИОПП — индексированный объем правого предсердия; КДО — конечный диастолический объем; КДР — конечный диастолический размер; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; КСР — конечный систолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ЛП — левое предсердие; МЖП — межжелудочковая перегородка; НПВ — нижняя полая вена; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ПСПЖ — передняя стенка правого желудочка; рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии.

Учитывая жалобы на сухость во рту, проведены исследования на сахарный диабет, который был исключен. Выполнено ультразвуковое исследование слюнных желез от 14.10.2025 г.: Диффузные изменения слюнных желез, умеренное увеличение околоушных желез, гипоехогенные участки не визуализируются. В последующем проведено зондирование правых отделов сердца (ЗПОС), данные представлены в **таблице 4**.

В стационаре получала лечение: дапаглитфлозин 10 мг, спиронолактон 25 мг, карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, преднизолон 5 мг 2 таблетки в 07:00, другие кардиотропные препараты назначены не были так как имелась тенденция к гипотонии. В виду диагностической сложности с целью уточнения тактики дальнейшего ведения данные пациентки были направлены для телемедицинской консультации в НМИЦ им. Е.И. Чазова. Пациентка находилась в стационаре 1,5 месяца, значимого улучшения самочувствия не наблюдалось,

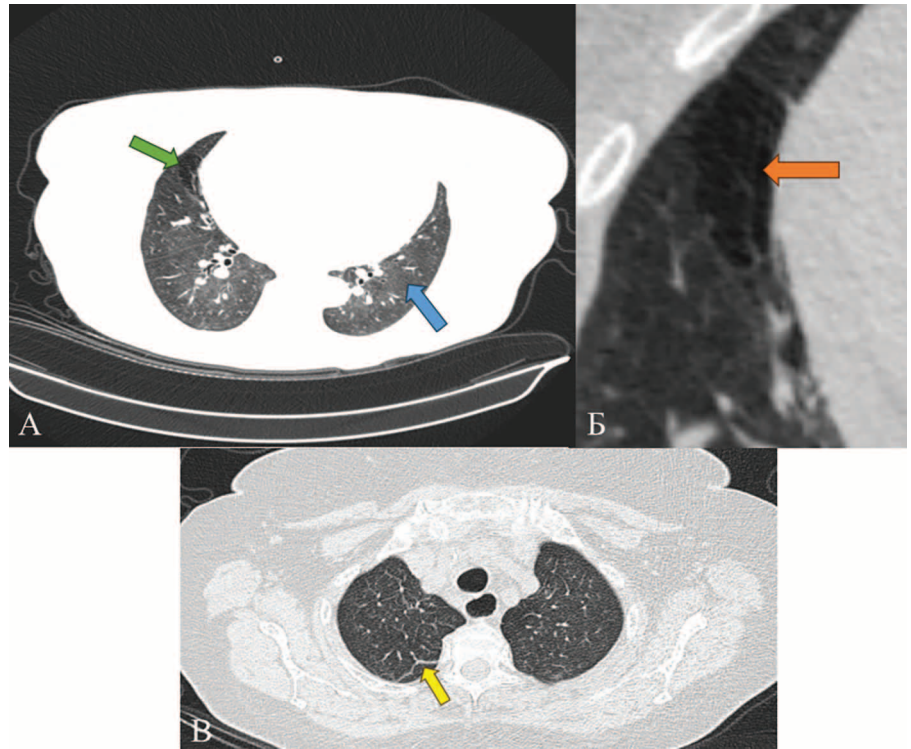
Table 3. Echocardiography dated from September 30, 2025.

Parameters	Value
Mitral valve:	Thin leaflets, mitral valve annulus 2.6 cm. Regurgitation (+): Grade 1.
Ascending aorta:	Walls are thickened; Aortic base size: 1.9 cm; Ascending aorta size: 3.6 cm.
Aortic valve:	Thick leaflets, pressure gradient 4.5 mmHg.
Tricuspid valve:	Thin leaflets, PGr TR — 60 mmHg; Regurgitation (++-+++): Grade 2-3, central;
Pulmonary artery size:	3.0 cm
Pulmonary valve:	The valves are thin;
Estimated PASP:	75 mmHg
Left atrium in M mode:	4.5 cm
LA volume in B mode:	65 ml
LVIDd:	3.9 cm
LVIDs:	2.6 cm
ESV:	64 ml
EDV:	26 ml
SV:	38 ml
Simpson ejection fraction:	60%
IVS thickness in diastole:	0.9 cm
LV posterior wall thickness:	0.8 cm
Presence of pericardial effusion:	circular — up to 16-18 mm
PSV:	8 mm
RA area:	26.0 cm <sup>2</sup>
IRAV:	55 ml/m <sup>2</sup>
RV/LV ratio:	1.3
Shape index (eccentricity) EL:	1.9
TAPSE/ePASP:	0.15 mm/mmHg
RVOT acceleration time:	65 ms
IVC diameter:	2.3 cm, decreases less than 30%

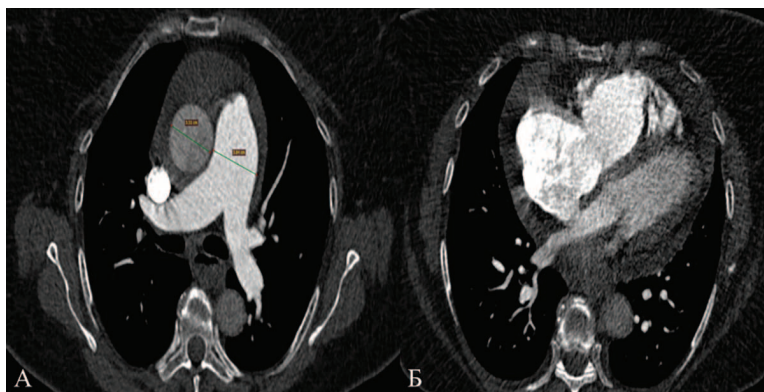
**Note:** EDV — end-diastolic volume; ESV — end-systolic volume; IRAV — indexed right atrial volum; IVC — inferior vena cava; IVS — interventricular septum; LA — left atrium; LV — left ventricle; LVIDd — left ventricular internal dimension in diastole; LVIDs — left ventricular internal dimension in systole; PASP — pulmonary artery systolic pressure; PSV — peak systolic velocity; RA — right atrium; RV — right ventricle; RVOT — right ventricular outflow tract; SV — stroke volume; TAPSE/ePASP — tricuspid annular plane systolic excursion/estimated pulmonary artery systolic pressure.

выписана по собственному желанию из отделения. В последствие было получено заключение консультанта: убедительных данных в пользу хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у больной нет. Обращают на себя внимание иммунологические нарушения, требуется биопсия слюнных желез и проведение офтальмологической пробы с целью исключения СШ. По данным катетеризации правых отделов сердца верифицирована высокая прекапиллярная лёгочная гипертензия (ДЗЛА 10 мм рт.ст.), однако нет указаний об отмене диуретиков. Исходя из представленных данных обследований у больной нельзя исключить наличие лёгочной гипертензии смешанного генеза — комбинарованную пост/прекапиллярную (имеются факторы риска диастолической дисфункции), в том числе лёгочной веноокклюзионной болезни. В настоящее время рекомендуется проведение поддерживающей терапии, назначение ЛАГ-специфической терапии сопряжено с риском жизнеопасных осложнений.

**Рисунок 2.** МСКТ-ангио-пульмонография, нативная фаза сканирования, легочное электронное окно, аксиальная проекция: А — определяется мозаичная плотность легочной ткани, обусловленная наличием участков нормальной (голубая стрелка) и повышенной (зеленая стрелка) воздушности связанная с неравномерным кровотоком. Б — в участке повышенной воздушности видно сужение просвета сосуда (оранжевая стрелка), связанное с обструкцией или гипоксической вазоконстрикцией. В — на уровне верхушечных сегментов с двух сторон видны равномерные утолщения междольковых перегородок (желтая стрелка), связанное с венозным застоем в малом круге кровообращения).



**Figure 2.** MSCT pulmonary angiography, native phase scanning, pulmonary electron window, axial projection: A — mosaic density of lung tissue is determined, caused by the presence of areas of normal (blue arrow) and increased (green arrow) airiness associated with uneven blood flow. B — in the area of increased airiness, narrowing of the vessel lumen is visible (orange arrow), associated with obstruction or hypoxic vasoconstriction. C — at the level of the apical segments on both sides, uniform thickening of the interlobular septa is visible (yellow arrow), associated with venous congestion in the pulmonary circulation.



**Рисунок 3.** МСКТ-ангиопульмонография, фаза контрастирования легочных артерий, мягкотканное электронное окно, аксиальная проекция: А — определяется расширенная главная легочная артерия, а также увеличение соотношения диаметра легочной артерии к диаметру восходящей аорты до 1,1. Б — Правый желудочек и правое предсердие значительно увеличены по сравнению с левыми отделами сердца. Кроме того, наблюдается выпот в полости перикарда в умеренном количестве.

**Figure 3.** MSCT pulmonary angiography, pulmonary artery contrast phase, soft tissue electron window, axial projection: A — a dilated main pulmonary artery is visible, as well as an increase in the ratio of the pulmonary artery diameter to the diameter of the ascending aorta to 1.1. B — The right ventricle and right atrium are significantly enlarged compared to the left chambers of the heart. In addition, a moderate amount of pericardial effusion is observed.



**Рисунок 4.** МСКТ-ангиопульмонография, фаза контрастирования легочных артерий, мягкотканное электронное окно, коронарная проекция с MIP реконструкцией (maximum intensity projection, проекция максимальной интенсивности): признаки острой или хронической тромбоэмболии легочных артерий отсутствуют.

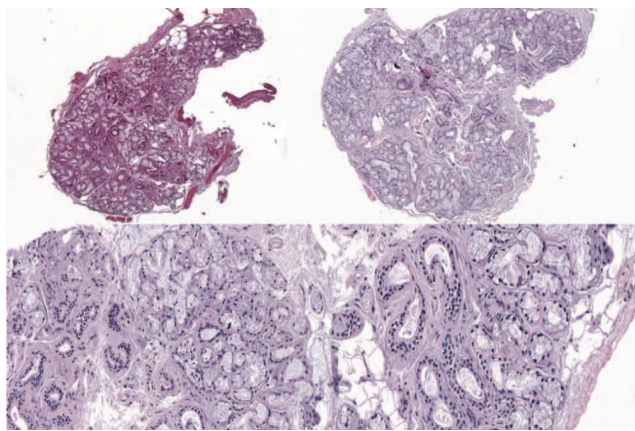
**Figure 4.** MSCT pulmonary angiography, pulmonary artery contrast phase, soft tissue electron window, coronary projection with MIP reconstruction (maximum intensity projection): no signs of acute or chronic pulmonary embolism.

**Таблица 4.** Зондирование правых отделов сердца (Swan-Ganz catheter) от 05.10.2025.

Параметры	Значение
Систолическое АД:	125/80/90 мм рт.ст. (манжета)
Давление ПП:	8/4 (среднее 8) мм рт.ст.
Давление ПЖ:	59/10 (среднее 12) мм рт.ст.
Давление ЛА:	62/31 (среднее 33) мм рт.ст.
ДЗЛА:	среднее 10 мм рт.ст.
Cardiac Output:	0.511 мл/мин
Cardiac Index:	2.88 л/мин*м <sup>2</sup>
SO <sub>2</sub> в ЛА:	69,0%
Легочное сосудистое сопротивление:	361 дин/с*см <sup>2</sup> или 5 Wood Units
Общее легочное сопротивление:	518 дин/с*см <sup>2</sup> или 6 Wood Units
После ингаляции илоprostа 10 мин Произведено измерение и расчет гемодинамических показателей:	
Систолическое АД:	125/85/91 мм рт.ст. (манжета)
Давление ПП:	3/0 (среднее 2) мм рт.ст.
Давление ПЖ:	47/5 (среднее 8) мм рт.ст.
Давление ЛА:	49/24 (среднее 25) мм рт.ст.
ДЗЛА:	среднее 6 мм рт.ст.
Cardiac Output:	0.65 мл/мин
Cardiac Index:	3.67 л/мин*м <sup>2</sup>
SO <sub>2</sub> в ЛА:	76,0%
Легочное сосудистое сопротивление:	234 дин/с*см <sup>2</sup> или 3 Wood Units
Общее легочное сопротивление:	308 дин/с*см <sup>2</sup> или 4 Wood Units

**Примечание:** SO<sub>2</sub> — сатурация; АД — артериальное давление; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛА — легочная артерия; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие.

Пациентка была информирована о полученном заключении консультанта и направлена на дообследование к офтальмологу и стоматологу в амбулаторных условиях. Осмотр глаз выявил положительный результат теста Ширмера (3 мм через 5 минут). Выполнена биопсия поднижнечелюстной железы (**рисунок 5**).



**Рисунок 5.** Микроскопия биопсийного материала слюнных желез. Демонстрируется отсутствие признаков атрофии ацинусов и воспалительной инфильтрации в паренхиме железы. Индекс морфологической активности 0.

**Figure 5.** Microscopy of salivary gland biopsy material. No signs of acinar atrophy or inflammatory infiltration in the gland parenchyma are demonstrated. Morphological activity index 0.

**Table 4.** Right heart catheter probing (Swan-Ganz catheter) from October 5, 2025.

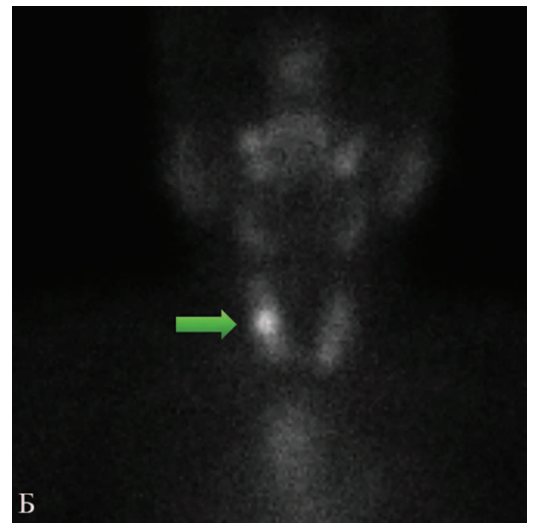
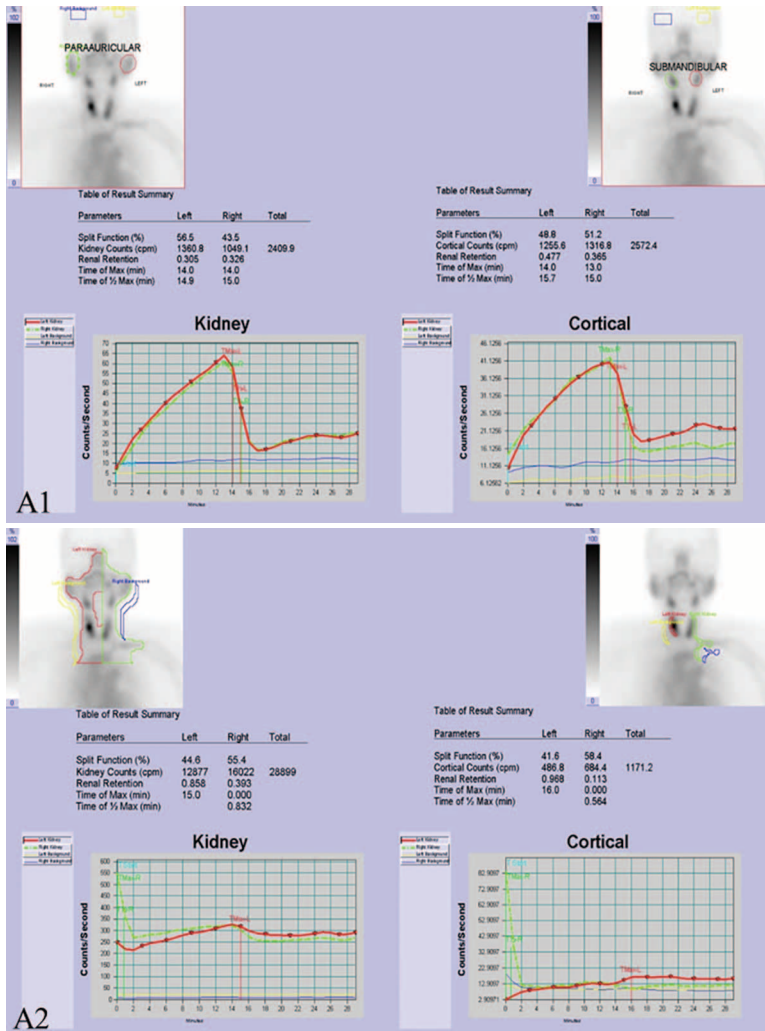
Parameters	Value
Systolic BP:	125/80/90 mmHg (cuff)
RA Pressure:	8/4 (mean 8) mmHg
RV Pressure:	59/10 (mean 12) mmHg
PA Pressure:	62/31 (mean 33) mmHg
PAWP:	mean 10 mmHg
Cardiac Output:	0.511 ml/min
Cardiac Index:	2.88 l/min*m <sup>2</sup>
PA SO <sub>2</sub> :	69.0%
Pulmonary vascular resistance:	361 dynes/s*cm <sup>2</sup> or 5 Wood Units
Total pulmonary resistance:	518 dynes/s*cm <sup>2</sup> or 6 Wood Units
After iloprost inhalation, 10 minutes Hemodynamic parameters were measured and calculated:	
Systolic BP:	125/85/91 mmHg (cuff)
AP Pressure:	3/0 (mean 2) mmHg
RV Pressure:	47/5 (mean 8) mmHg
PA Pressure:	49/24 (mean 25) mmHg
PAWP:	mean 6 mmHg
Cardiac Output:	0.65 ml/min
Cardiac Index:	3.67 l/min*m <sup>2</sup>
PA SO <sub>2</sub> :	76.0%
Pulmonary vascular resistance:	234 dynes/s*cm <sup>2</sup> or 3 Wood Units
Total pulmonary resistance:	308 dynes/s*cm <sup>2</sup> or 4 Wood Units

**Note:** BP — blood pressure; PA — pulmonary artery; PAWP — pulmonary artery wedge pressure; RA — right atrium; RV — right ventricle; SO<sub>2</sub> — saturation.

Также была проведена скитиграфия слюнных желез, которая не показала снижения поглощения радиоактивного индикатора как в околоушных, так и в поднижнечелюстных железах (**рисунок 6**).

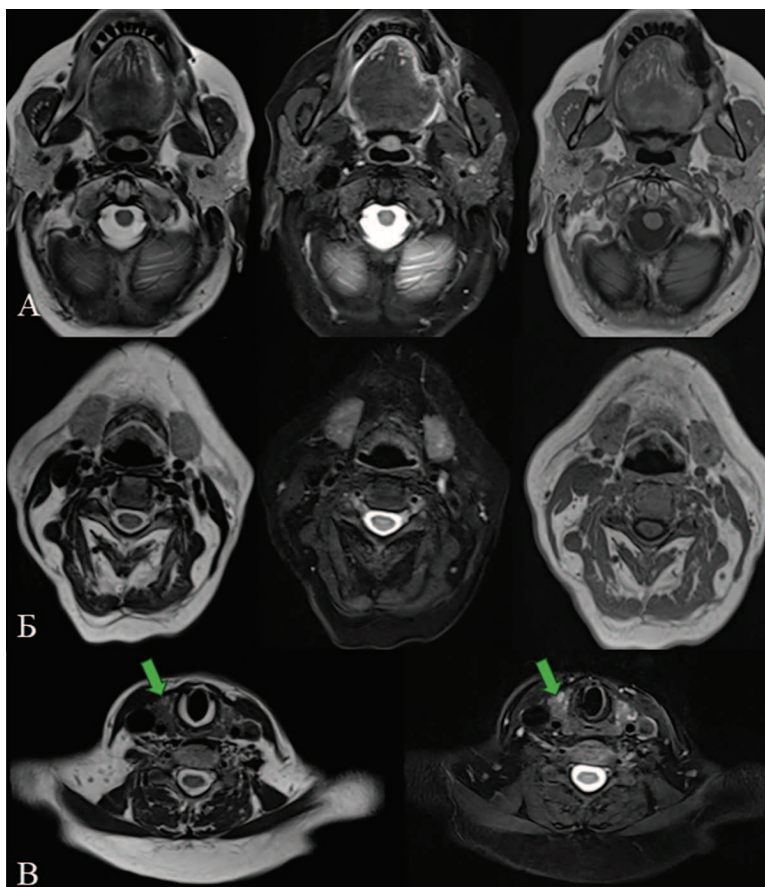
Задержка фармпрепарата выявлена в правой доле щитовидной железы, что согласуется с имеющейся в анамнезе аденомой, пациентка направлена на магнитно-резонансную томографию мягких тканей шеи с целью анатомической детализации и подтверждения результатов биопсии железы, которая может быть ложноотрицательной (**рисунок 7**).

30.12.2025 г. в подъезде дома пациентка потеряла сознание без самопроизвольной дефекации и мочеиспускания, самостоятельно пришла в себя в течение нескольких минут, вызвала скорую медицинскую помощь, доставлена в терапевтический стационар. Пациентка информирует о 8 подобных эпизодах синкопе за последний месяц. Консультирована врачом-неврологом, неврогенный характер синкопе исключен. Учитывая предшествующий анамнез, госпитализирована в ревматологическое отделение. Проведено повторно иммунологическое обследование, выявлены антиядерные антитела, в иммуноблоте положительные антитела к SS-A/Ro, SS-B (La) и антицентромерные антитела CENT-B. Выставлен диагноз системная склеродермия, в частности её ограниченная форма — CREST-синдром, ассоциированные вторичный синдром Шегрена, синдром Рейно, склередема (плотный отек пальцев кистей), гипотония пищевода (дисфагия). Назначена терапия с титрацией доз преднизолонa.



**Рисунок 6.** Сцинтиграфия слюнных желез с нагрузкой лимонным соком. А1,2 — признаков нарушения функции околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез не выявлено. Б — визуализируется очаг гиперфиксации радиофармпрепарата в проекции средней трети правой доли щитовидной железы (зеленая стрелка).

**Figure 6.** Scintigraphy of salivary glands with lemon juice loading. A1,2 — no signs of dysfunction of the parotid and submandibular salivary glands. B — a focus of radiopharmaceutical hyperfixation is visualized in the projection of the middle third of the right lobe of the thyroid gland (green arrow).



**Рисунок 7.** МРТ мягких тканей шеи на уровне околоушных слюнных желез (А), на уровне поднижнечелюстных слюнных желез (Б), на уровне щитовидной железы (В), импульсные последовательности Т2-ВИ, Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и Т1-ВИ, аксиальная проекция: слюнные железы выглядят симметричными, не увеличены, имеют четкие контуры и однородную структуру; определяется гиперинтенсивный узел в правой доле щитовидной железы (зеленая стрелка).

**Figure 7.** MRI of the soft tissues of the neck at the level of the parotid salivary glands (A), at the level of the submandibular salivary glands (B), at the level of the thyroid gland (C), T2-weighted image pulse sequences, T2-weighted image with signal suppression from fat tissue and T1-weighted image, axial projection: the salivary glands appear symmetrical, not enlarged, have clear contours and a uniform structure; a hyperintense nodule is visible in the right lobe of the thyroid gland (green arrow).

## Обсуждение

Overlap-синдром (синдром перекреста) — концепция, описывающая пересечение симптомов нескольких заболеваний у одного человека, которая в данном случае может быть обсуждена. Пациентка действительно соответствует критериям нескольких патологий, в связи с чем возникает сложность в однозначной постановке диагноза. Диагноз СШ ставится пациенту, если его общий балл составляет 4 или выше на основании критериев ACR/EULAR 2016 года, а они актуальны для пациентов, у которых наблюдается хотя бы один признак сухости глаз или рта, определяемый по вопросам AECG, или у которых положительные результаты хотя бы в одном разделе анкеты ESSDAI, указывающие на подозрение на СШ, а также при отсутствии критериев исключения (например, лучевая терапия шеи, гепатит С, ВИЧ, саркоидоз, амилоидоз) [7]. ESSDAI — это индекс активности СШ, разработанный EULAR, и показатель <5 указывает на низкую активность заболевания [8].

У нашей пациентки подозрения на СШ были оправданы, так как помимо сухости слизистых, имеются положительные результаты в нескольких разделах анкеты ESSDAI, а именно: тяжесть поражения легочной системы — 3 балла, гематологической системы — 2 балла, показывающие не низкую активность данного заболевания. По критериям EULAR/ACR 2016 года пациентка набрала 4 балла, не включая не проведенное окрашивание роговицы и конъюнктивы, диагноз СШ правомочен. Однако, учитывая наличие антицентромерных антител CENT-B, синдром Рейно, присутствие склеродемы и дисфункции пищевода, нельзя отрицать вторичный характер СШ на фоне ограниченной формы ССД.

Исследование с использованием французской национальной базы данных здравоохранения показало, что среди заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), связанных с СШ, СКВ составляет 28 %, ревматоидный артрит — 53 %, а ССД — 13 % [9]. При этом замечены некоторые особенности в группах с разными ЗСТ. Лица с СКВ, у которых также имеется СШ, демонстрируют следующие характеристики: относительно поздний возраст начала заболевания, высокая частота синдрома Рейно и суставных симптомов, а также высокая положительная реакция на аутоантитела (особенно антитела к SS-A/SS-B), при этом чаще наблюдаются симптомы язв в полости рта [10].

ССД — это также мультисистемное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся микрососудистым повреждением, нарушением регуляции адаптивного и врожденного иммунитета, а также фиброзом кожи и внутренних органов. К распространенным клиническим признакам ССД относятся синдром Рейно, утолщение кожи, кальциноз, телеангиэктазии, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, артрит, интерстициальное заболевание легких и легочная гипертензия. Среди них синдром Рейно, вазоспазм пальцев, является ранним признаком, который обычно возникает до фиброзных изменений, что указывает на то, что сосудистое заболевание является ранним проявлением и играет роль в раннем патогенезе. Легочная гипертензия обычно явля-

ется более поздним проявлением ССД и обычно проявляется через 10–15 лет после постановки диагноза [11]. Однако в представленном нами случае при первичном поступлении в стационар синдром Рейно у пациентки не был очевиден, а сама больная не предъявляла характерных жалоб. ССД, как и СШ, чаще поражает женщин, чем мужчин, соотношение женского пола к мужскому составляет 3–4:1; однако у мужчин с ССД наблюдаются более тяжелые исходы [12].

ВОЗ классифицирует ЛАГ, ассоциированную с ЗСТ, к 1 группе легочных гипертензий. Среди подтипов 1 группы, ассоциированных с ЗСТ, ССД составляет около 75 % от всех случаев ЛАГ, ассоциированных с ЗСТ [13]. Сообщается, что ЛАГ встречается у 8–12 % пациентов с ССД и является одной из ведущих причин смертности среди лиц с ССД, вместе с легочным фиброзом составляя до 60 % всех смертей, связанных с ССД [14]. Медиана выживаемости составляет около 4 лет. Исследования показали, что сочетание раннего выявления заболевания благодаря усовершенствованию рекомендаций по скринингу и специфических препаратов от ЛАГ улучшает выживаемость среди пациентов с ССД и ЛАГ, имеющих изначально неблагоприятный прогноз [15].

СШ и ССД у нашей пациентки, судя по всему, являются звеньями одного патологического аутоиммунного процесса. Сочетание этих патологических состояний описано в медицинской литературе. Интересным представляется публикация Drosos с соавторами, в которой представлено наблюдение 23 пациентов с CREST-синдромом, которые были клинически, гистопатологически и серологически обследованы на наличие СШ. У 14 из них был выявлен положительный результат. Значимых различий между ними и оставшимися 9 обнаружено не было. Также характеристики пациентов с CREST сравнивались с характеристиками 29 случайно выбранных пациентов с первичным СШ. Увеличение околоушной железы чаще встречалось у последних, чем у первых ( $p < 0,01$ ). Практически ни у одного пациента с CREST и СШ не было обнаружено антител к Ro(SSA)/La(SSB) [16]. Однако в публикации Oddis с соавторами среди 6 пациентов с CREST-вариантом системной склеродермии и признаками СШ у 5 человек были обнаружены антитела к SSA (Ro) в сыворотке крови [17]. Если отвергать наличие СШ у пациентки и говорить о «чистой» форме ССД, но с дебютом в виде висцеральных проявлений, в частности ЛАГ, то данный вариант является редкостью и также представляет практическую ценность для врачей.

## Заключение

Результаты лечения ЛАГ, ассоциированной с ССД, в настоящее время неудовлетворительны по сравнению с пациентами с ССД в целом. В связи с этим необходимы новые подходы к диагностике и лечению. Учитывая значительную роль в патогенезе определенных звеньев иммунной системы, перспективным направлением терапии в будущем, скорее всего, будет сочетание таргетной иммуномодуляции с комбинированной вазодилатацией. Проспективные исследования пациентов с СШ, ССД

и ЛАГ не проводились. Поэтому исследования, посвященные раннему началу терапии, были бы важны для понимания того, могут ли вазодилаторы оказывать модифицирующее действие на течение заболевания и следует ли начинать их применение раньше, не дожидаясь появления признаков повреждения. Клиницистам следует уделять особое внимание и тщательно оценивать возможность наличия как ССД, так и СШ у пациентов с ЛАГ, которые могут остаться не диагностированными при рутинном обследовании. Ошибочно выставленная идиопатическая ЛАГ, лишает возможности пациента с ЗСТ, пройти иммуносупрессивную терапию и получить наиболее удачную комбинацию вазодилаторов.

#### Вклад авторов:

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

**Ведерников А.А.:** концепция статьи, написание, редактирование и утверждение рукописи

**Межонов Е.М.:** написание клинической части, редактирование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания

**Пушникова М.А.:** написание ведения больной, анализ и интерпретация литературных данных, организационное обеспечение публикации

**Акулов М.М.:** создание иллюстративного материала, анализ, презентация данных, написание клинической части

**Недзельская В.С.:** редактирование, написание и интерпретация результатов обследований

**Балина В.А.:** обзор литературы, кооперация авторского коллектива

#### Author Contribution:

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

**Vedernikov A.A.:** article concept, writing, editing, and approval of the manuscript

**Mezhonov E.M.:** writing the clinical section, editing the manuscript, checking for critical intellectual content

**Pushnikova M.A.:** writing the case report, analyzing and interpreting the literature, providing organizational support for the publication

**Akulov M.M.:** creating illustrative material, analyzing and presenting the data, writing the clinical section

**Nedzelskaya V.S.:** editing, writing, and interpreting the examination results

**Balina V.A.:** literature review, collaboration of the author team

#### Список литературы/ References:

- Sharma R, Chaudhari KS, Kurien BT, et al. Sjögren Syndrome without Focal Lymphocytic Infiltration of the Salivary Glands. *J Rheumatol*. 2020;47(3):394-399. doi: 10.3899/jrheum.181443
- Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1218-1225. doi: 10.1093/rheumatology/keaa009
- Felten R, Meyer A, Gottenberg JE. Non-primary Sjögren's Syndrome: Secondary or associated? *Joint Bone Spine*. 2023;90(2):105502. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105502
- Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-1989. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375
- Crawford JD, Wang H, Trejo-Zambrano D, et al. The XIIST lncRNA is a sex-specific reservoir of TLR7 ligands in SLE. *JCI Insight*. 2023;8(20):e169344. Published 2023 Sep 21. doi: 10.1172/jci.insight.169344
- Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, Perricone C, Bartoloni E. Cardiovascular Involvement in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:879516. Published 2022 May 6. doi: 10.3389/fimmu.2022.879516
- Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):269. Published 2017 Dec 6. doi: 10.1186/s13075-017-1475-x
- Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):859-866. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204615
- Seror R, Chiche L, Beydon M, et al. Estimated prevalence, incidence and healthcare costs of Sjögren's syndrome in France: a national claims-based study. *RMD Open*. 2024;10(1):e003591. Published 2024 Feb 2. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003591

- Xu D, Tian X, Zhang W, Zhang X, Liu B, Zhang F. Sjögren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study. *Lupus*. 2010;19(2):197-200. doi: 10.1177/0961203309348235
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Tuhy T, Hassoun PM. Clinical features of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1264906. Published 2023 Sep 27. doi: 10.3389/fmed.2023.1264906
- Rose-Jones LJ, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension: types and treatments. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(1):73-79. doi: 10.2174/1573403x09666131117164122
- Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290-2298. doi: 10.3899/jrheum.100245
- Hassan HJ, Naranjo M, Ayoub N, et al. Improved Survival for Patients with Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: The Johns Hopkins Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(3):312-322. doi: 10.1164/rccm.202204-0731OC
- Drosos AA, Pennec YL, Elisaf M, et al. Sjögren's syndrome in patients with the CREST variant of progressive systemic scleroderma. *J Rheumatol*. 1991;18(11):1685-1688.
- Oddis CV, Eisenbeis CH Jr, Reidbord HE, Steen VD, Medsger TA Jr. Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjögren's syndrome and the CREST syndrome variant. *J Rheumatol*. 1987;14(5):942-948.

#### Информация об авторах:

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

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

**Пушникова Марина Алексеевна** — врач — кардиолог, кардиологического отделения № 2, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5733-5394>, e-mail: pushnikova77@bk.ru

**Акулов Михаил Михайлович** — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4843-6838>, e-mail: akulovmihail@mail.ru

**Недзельская Василина Сергеевна** — врач — кардиолог, кардиологического отделения № 2, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4084-1602>, e-mail: NedzelskayaVS@yandex.ru

**Балина Валентина Александровна** — заведующий отделением кардиологии № 2, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», Тюмень, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2586-9217>, e-mail: bva@tokb.ru

#### Author information

**Artem A. Vedernikov** — cardiologist, Cardiology Department No. 2, Tyumen Regional Clinical Hospital No. 1, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-1297-5035>, e-mail: barterer55@yandex.ru

**Evgeny M. Mezhonov** — MD, Professor, Department of Cardiology and Cardiac Surgery with a Course in Emergency Care, Institute of Clinical Medicine, cardiologist; Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6086-4578>, e-mail: emmrus@mail.ru

**Marina A. Pushnikova** — cardiologist, Cardiology Department No. 2, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5733-5394>, e-mail: pushnikova77@bk.ru

**Mikhail M. Akulov** — Radiologist, Radiology Department, Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4843-6838>, email: akulovmihail@mail.ru

**Vasilina S. Nedzelskaya** — cardiologist, Cardiology Department No. 2, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4084-1602>, email: NedzelskayaVS@yandex.ru

**Valentina A. Balina** — Head of Cardiology Department No. 2, Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-2586-9217>, email: bva@tokb.ru

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-3-238-240  
EDN: XIIGIO



## ERRATUM

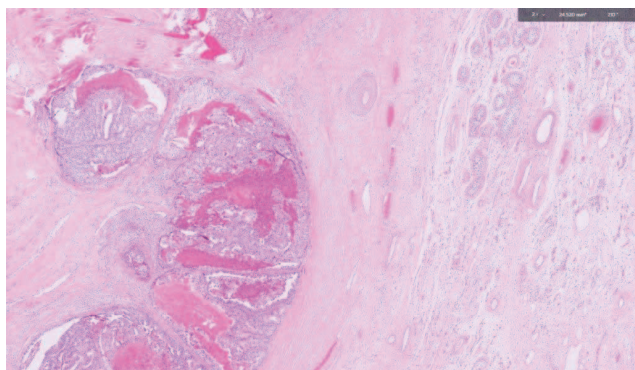
**К статье:** Наджда Салех Бен Гашир, Бабита Алингал Мохамед, Ареф Чехаль и др. ЧИСТАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА С КИШЕЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ЯИЧКА КАК ПЕРВОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ТЕРАТОМЫ ЯИЧКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2026; 16(2): 137-144. DOI: 10.20514/2226-6704-2026-16-2-137-144.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

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

### Исправление от редакции

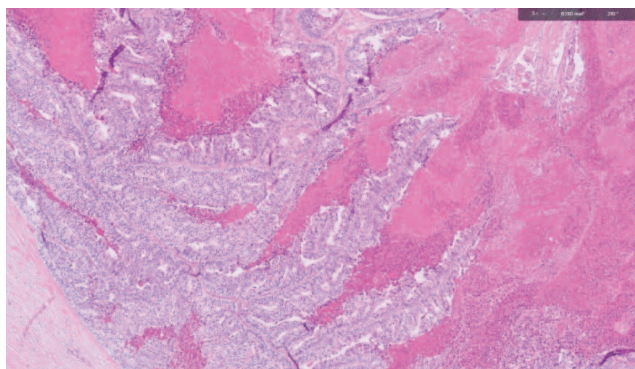
При публикации этой статьи в № 2 журнала за 2026 год по технической причине (при вёрстке номера) были пропущены все панели к рисункам (Панель 1, подпанели 1.A–1.H; Панель 2, подпанели 2.A–2.D.), иллюстрирующие гистоморфологию и иммунопрофиль первичной опухоли яичка и метастатическую аденокарциному в забрюшинном лимфатическом узле. Ниже публикуются недостающие панели с подписями на русском и английском языке. Редакция приносит извинения авторам и читателям.

#### Панель 1. Гистоморфология и иммунологический профиль первичной опухоли яичка Panel 1. Histomorphology and immunoprofile of primary testicular tumor



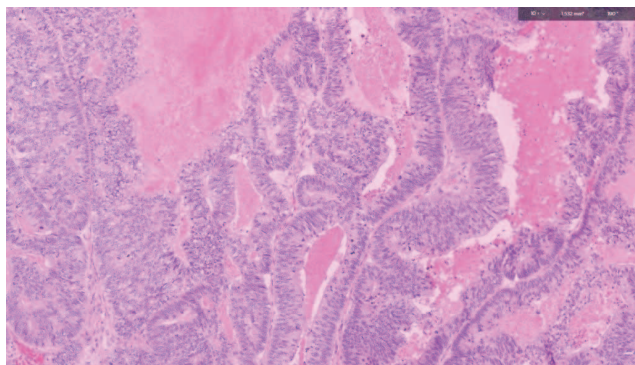
**1.A.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 2$ . Паренхима яичка (справа) и опухоль (слева)

**1.A.** HandE-stained section (X2 magnification) showing testicular parenchyma (right side) and tumor (left side)



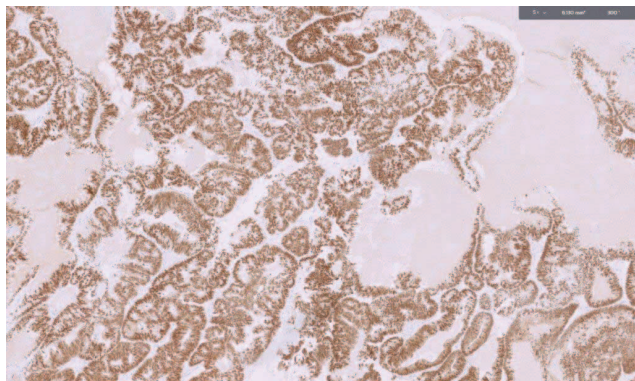
**1.B.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 5$ . Аденокарцинома с обширными участками некроза

**1.B.** HandE-stained section (X5 magnification) showing an adenocarcinoma with extensive necrosis

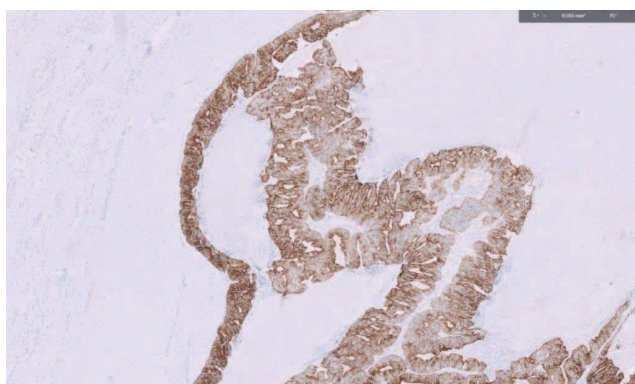


**1.C.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 10$ . Аденокарцинома с кишечной дифференцировкой, представленная цилиндрическими клетками со стратифицированными ядрами, расположенными в тубулоацинарном паттерне

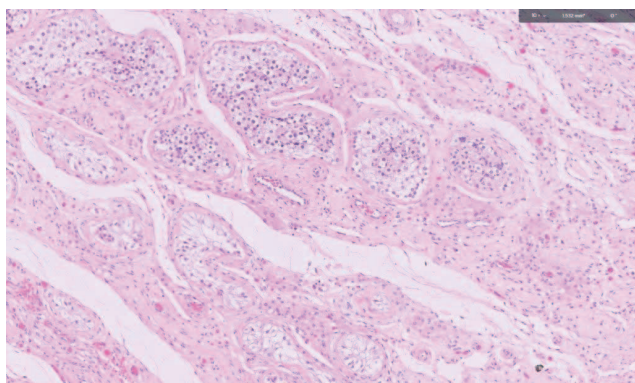
**1.C.** HandE-stained section (X10 magnification) showing an adenocarcinoma with enteric differentiation comprising columnar cells with stratified nuclei, arranged in a tubuloacinar pattern



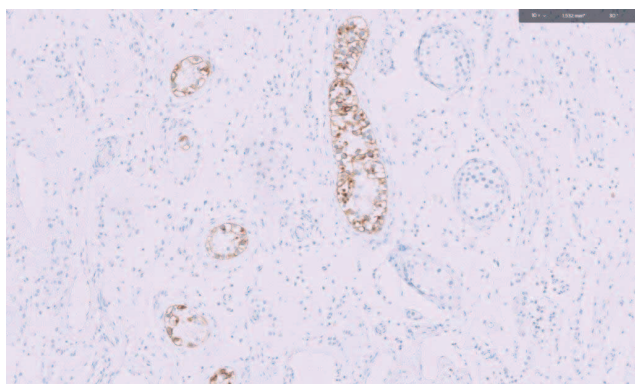
**1.D.** Клетки опухоли демонстрируют сильное и диффузное положительное окрашивание на CDX2, что подтверждает кишечную дифференцировку  
**1.D.** Tumor cells are strongly and diffusely positive for CDX2 supporting enteric differentiation



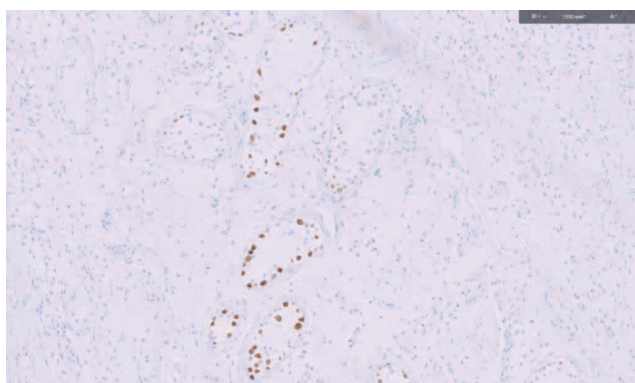
**1.E.** Клетки опухоли демонстрируют положительное окрашивание на CK20, что подтверждает кишечную дифференцировку  
**1.E.** Tumor cells are positive for CK20 supporting enteric differentiation



**1.F.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 10$ . Семенные канальцы с герминогенной неоплазией in situ (GCNIS)  
**1.F.** HandE stained section ( $\times 10$  magnification) showing seminiferous tubules with GCNIS

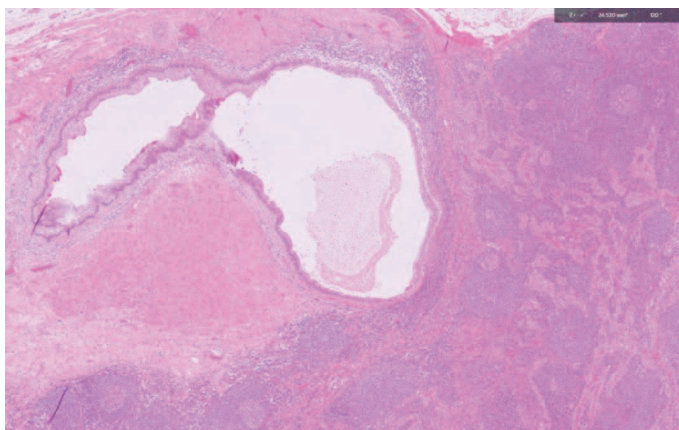


**1.G.** GCNIS иммунореактивна к PLAP (положительное окрашивание)  
**1.G.** GCNIS is immunoreactive for PLAP



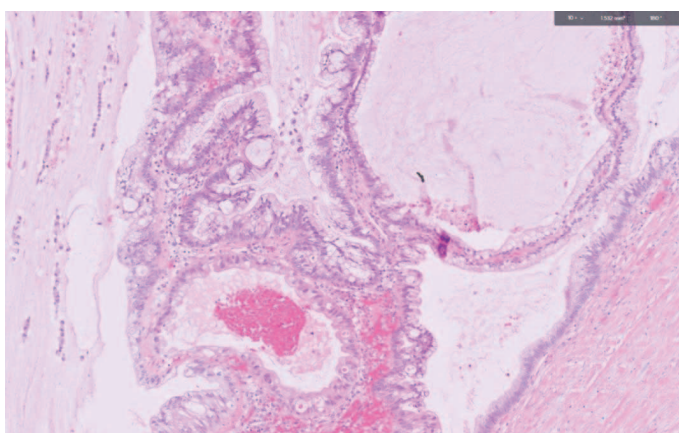
**1.H.** GCNIS иммунопозитивна к OCT4 (положительное окрашивание)  
**1.H.** GCNIS is immunopositive for OCT4

**Панель 2. Метастатическая аденокарцинома в забрюшинном лимфатическом узле**  
**Panel 2. Metastatic adenocarcinoma in retroperitoneal lymph node**



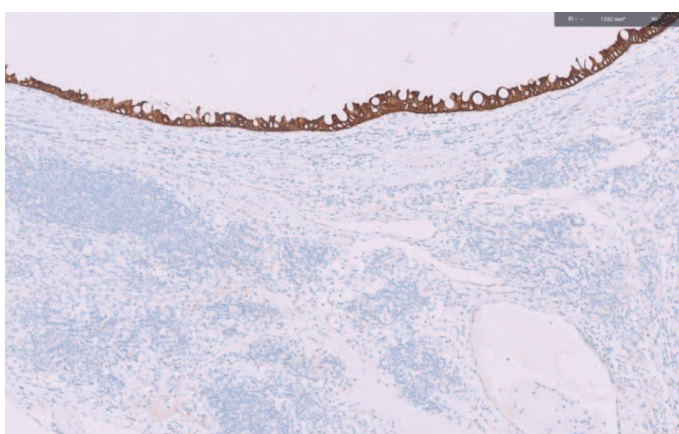
**2.A.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 2$ . Метастатическая аденокарцинома с поражением лимфатического узла

**2.A.** HandE-stained section ( $X2$  magnification) showing metastatic adenocarcinoma involving lymph node



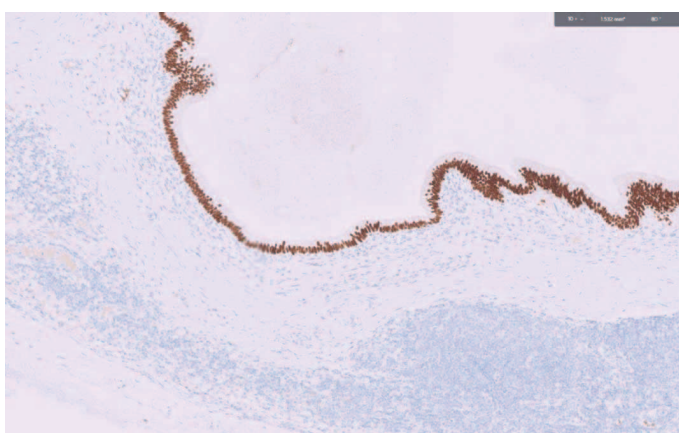
**2.B.** Окраска гематоксилином и эозином (HandE), увеличение  $\times 10$ . Метастатическая аденокарцинома с муцинозными (слизистыми) характеристиками

**2.B.** HandE-stained section ( $X10$  magnification) showing metastatic adenocarcinoma with mucinous features



**2.C.** Метастатическая аденокарцинома иммунореактивна к CK20 (положительное окрашивание)

**2.C.** Metastatic adenocarcinoma immunoreactive for CK20



**2.D.** Метастатическая аденокарцинома иммунопозитивна к CDX2 (положительное окрашивание)

**2.D.** Metastatic adenocarcinoma immunopositive for CDX2



