

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 21
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2026

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal

First published 2006

VOLUME 21
№ 2

ASTRAKHAN – 2026

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2026 Том 21 № 2

Редакционная коллегия

Председатель

С. В. ПОРОЙСКИЙ – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

Заместитель председателя

М. А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Главный редактор

А. Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

- В. А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)
С. С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)
О. А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)
В. В. ВАСИЛЬКОВА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)
А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)
А. П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)
И. Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)
Н. А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
А. А. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. В. ДИКРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Донецк)
Ю. Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
В. В. ЗАВОДОВСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
С. Н. ЗАНЬКО – доктор медицинских наук, профессор (Беларусь)
С. А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
В. А. ЗУРНАДЖЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Б. И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
М. Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)
Н. В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)
Б. Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
М. Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)
У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)
К. П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)
В. Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Д. М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)
И. Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
О. С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
Е. А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
О. В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
М. Х. САЙФУЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)
С. П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)
Е. Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)
С. В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)
И. Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)
А. А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)
М. А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук, профессор (Москва)
В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2026. Сайт <http://www.astmedj.ru>
Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.
Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2026 Volume 21 № 2

Editorial Board

Chairman

S. V. POROYSKIY – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M. A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

A. R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

- V. A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)
S. S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D. V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)
O. A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V. SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)
V. V. VASILKOVA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)
L. P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)
I. L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)
N. A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
A. A. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
A. A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L. V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S. K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Donetsk)
YU. N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B. V. ZAVODOVSKIY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
S. N. ZAN'KO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Belarus)
S. A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
V. A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
B. I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
M. YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)
N. V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
B. N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M. YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)
U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)
C. P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)
V. N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
D. M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
I. N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O. S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
E. A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
O. V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
M. KH. SAYFULIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)
S. P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)
E. N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)
S. V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)
I. N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)
L. A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)
M. A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)
V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2026. Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Андреева М. А., Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П.*
Роль кателицидина LL-37 в патогенезе микробной экземы:
механизмы иммунной дисрегуляции и перспективы терапии8
- Безрукова Д. А., Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Сергиенко Д. Ф.,
Каширская Е. И., Богданьянц М. В., Филипчук А. В., Безруков Т. Д.*
Влияние ожирения на функцию почек18
- Касымова Е. Б., Башкина О. А.*
Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: от молекулярных основ патогенеза
к персонализированным терапевтическим стратегиям.....26
- Москалёв А. В., Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П., Жестков А. В.,
Башкина О. А., Власова Л. Д., Старова Ю. А.*
Субпопуляции Т-хелперов и их биологические эффекты (обзор литературы)35
- Пахнова Л. Р., Воронина Л. П., Пахнов Д. В.*
Кардиореабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью:
современные подходы к отбору пациентов48
- Салий М. Г., Сеидова А. М., Сапуанова Н. А.*
Иммунологические аспекты нарушений репродуктивной функции
при гипоталамо-гипофизарной дисфункции у молодых женщин (обзор литературы)61

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Генатуллина Г. Н., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Поройский С. В.,
Самотруева М. А., Лазько М. В.*
Оценка литической активности вирулентного микобактериофага в отношении
Mycobacterium smegmatis mc²155 на различных питательных средах.....68
- Батурина М. В., Бейер Э. В.*
Влияние моноклональных антител к NMDA рецепторам и их сочетания
с галоперидолом или бромкриптином на изолированные лимфоциты крыс
в тесте розеткообразования с эритроцитами барана76
- Китаева А. В., Михин С. В., Мозговой П. В., Луковсков М. Ю.,
Алейникова Е. С., Строганова Е. П., Лопушков А. В., Михин Е. С.*
Результаты комбинированного малоинвазивного хирургического лечения
и профилактики портальных кровотечений у больных циррозом печени.....85
- Косов В. А., Степаненко И. С., Киценко М. Р., Кузнецов Р. А.*
Региональные особенности циркуляции микроорганизмов представителей порядка
Enterobacterales в неонатологических стационарах99
- Макаров В. С., Шестак Е. В., Старков В. Ю.*
Разработка и тестирование манекена головы новорождённого с анатомически точными
верхними дыхательными путями для испытаний респираторного оборудования
и обучения медицинского персонала.....109

Нуждин О. Ю., Немыкина Е. Н., Кужеливский И. И., Шавловский Я. Э. Изучение дисциплины Анатомия человека посредством контента «Анатомия в цифре»	121
Первишко О. В., Иваненко А. С., Маталаева С. Ю., Молоховская В. В. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей разных возрастных групп	127
Петрова О. В., Джалалова И. Г., Твердохлебова Д. К., Бирюкова Л. А., Шашин С. А., Колесников В. Н. Значение показателей общего анализа крови у кардиохирургических пациентов с COVID-19	135
Рахматуллов Р. Ф., Виноградова О. П. Особенности терапии фибрилляции предсердий у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы	148
Сабирьянов А. Р., Маркина Н. В., Сиунова О. В. Комплексная коррекция гинекологических патологий на фоне латентного инфицирования кишечной микрофлорой: роль гинекологического массажа и пелоидотерапии.....	162
Сергиенко Д. Ф., Голубцова О. И., Енина Е. А. Эффективность и безопасность смены патогенетического препарата в рамках одного МНН (elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor) у детей с муковисцидозом: клинический опыт перехода с Трикафты на Трилексу	173
Шаповальянц С. Г., Болихов К. В., Линденберг А. А., Соловьев Н. С., Носкова Е. М. Возможности применения роботической хирургии в плановом лечении пациентов, перенесших воспалительно-деструктивное осложнение дивертикулярной болезни ободочной кишки: ретроспективный, одноцентровой анализ	184
Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П., Шамгунова Б. А. Современные аспекты иммунопатогенеза лепры: от классических парадигм к новым терапевтическим подходам	194
НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ	
Солёнова Е. А., Барсукова Е. В., Иванова Э. В., Крыцова А. Н., Краснова Т. В., Павлов П. И., Жучкова С. М. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) у пациента при применении амоксициллина с клавулановой кислотой.....	201
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	211

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

Andreeva M. A., Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P. The Role of Cathelicidin LL-37 in the Pathogenesis of Microbial Eczema: Mechanisms of Immune Dysregulation and Therapy Perspectives.....	8
Bezrukova D. A., Dzhumagaziev A. A., Otto N. Yu., Sergienko D. F., Kashirskaya E. I., Bogdanyants M. V., Filipchuk A. V., Bezrukov T. D. The effect of obesity on kidney function.....	18
Kasymova E. B., Bashkina O. A. Epstein-Barr virus infection: from molecular basis of pathogenesis to personalized therapeutic strategies	26
Moskalev A. V., Gumilevskiy B. Yu., Gumilevskaya O. P. Zhestkov A. V., Bashkina O. A., Vlasova L. D., Starova Yu. A. T-helper subpopulations and their biological effects.....	35
Pakhnova L. R., Voronina L. P., Pakhnov D. V. Cardiac rehabilitation of patients with chronic heart failure: modern approaches to patient selection.....	48
Salii M. G., Seidova A. M., Sapuanova N. A. Immunological aspects of reproductive dysfunction in hypothalamic-pituitary dysfunction in young women (a literature review).....	61

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Genatullina G. N., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Poroykiy S. V., Samotrueva M. A., Lazko M. V. Evaluation of the lytic activity of a temperate mycobacteriophage against <i>Mycobacterium smegmatis</i> mc ² 155 on various nutrient media	68
Baturina M. V., Beyer E. V. Effect of monoclonal antibodies to NMDA receptors and their combination with haloperidol or bromocriptine on isolated rat lymphocytes in the rosette formation test with ram erythrocytes	76
Kitaeva A. V., Mikhin S. V., Mozgovoy P. V., Lukovskov M. Yu., Aleinikova E. S., Stroganova E. P., Lopushkov A. V., Mikhin E. S. Results of combined minimally invasive surgical treatment and prevention of portal hemorrhages in patients with liver cirrhosis	85
Kosov V. A., Stepanenko I. S., Kitsenko M. R., Kuznetsov R. A. Regional features of the circulation of micro-organisms of representatives of the order Enterobacterales in neonatology hospitals.....	99
Makarov V. S., Shestak E. V., Starkov V. Yu. Development and testing of a neonatal head manikin with anatomically accurate upper airway for respiratory equipment testing and medical personnel training	109

<i>Nuzhdin O. Yu., Nemykina E. N., Kuzhelivsky I. I., Shavlovsky Ya. E.</i> Studying the discipline of Human Anatomy through the content “Anatomy in Digital”	121
<i>Pervishko O. V., Ivanenko A. S., Matalaeva S. U., Molokhovskaya V. V.</i> Clinical features of gallstone disease in children of different age groups	127
<i>Petrova O. V., Dzhalalova I. G., Tverdokhlebova D. K., Biryukova L. A., Shashin S. A., Kolesnikov V. N.</i> The importance of general blood test indicators in cardiac surgery patients with COVID-19.....	135
<i>Rakhmatullov R. F., Vinogradova O. P.</i> Features of atrial fibrillation therapy in women with vasomotor symptoms after surgical menopause	148
<i>Sabiryanov A. R., Markina N. V., Siunova O. V.</i> Comprehensive correction of gynecological pathologies against the background of latent infection with intestinal microflora: the role of gynecological massage and peloidotherapy	162
<i>Sergienko D. F., Golubtsova O. I., Enina E. A.</i> Efficacy and safety of switching within one international non-proprietary name (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: clinical experience of transition from Trikafta to Trilexa	173
<i>Shapovalyants S. G., Bolikhov K. V., Lindenberg A. A., Solovyov N. S., Noskova E. M.</i> Possibilities of using robotic surgery in the elective sigmoid resections for patients with complicated diverticular disease: retrospective, single-center analysis	184
<i>Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P., Shamgunova B. A.</i> Modern aspects of leprosy immunopathogenesis: from classical paradigms to novel therapeutic approaches	194
OBSERVATION FROM PRACTICE	
<i>Solenova E. A., Barsukova E. V., Ivanova E. V., Krytsova A. N., Krasnova T. V., Pavlov P. I., Zhuchkova S. M.</i> Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in a patient treated with amoxicillin with clavulanic acid.....	201
RULES FOR THE AUTHORS	216

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.518:616.94-008.6:577.112.85

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17>

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

РОЛЬ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

Марина Алексеевна Андреева, Татьяна Николаевна Шелепова,
Антонина Рамазановна Набиева, Людмила Петровна Воронина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Микробная (нуммулярная) экзема представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, патогенез которого тесно связан с нарушением работы врожденного иммунитета и колонизацией *Staphylococcus aureus*. Несмотря на значительные успехи в понимании дерматозов, роль конкретных эффекторных молекул, в частности кателицидина LL-37, в переходе острого процесса в хронический остается недостаточно изученной, а существующие терапевтические подходы не всегда позволяют достичь стойкой ремиссии. **Цель обзора:** провести комплексный анализ молекулярных и клеточных механизмов участия антимикробного пептида кателицидина LL-37 в развитии и хронизации микробной экземы, а также оценить потенциальные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию его активности. **Материалы и методы:** в обзоре проведен систематический анализ данных научной литературы за период 2010–2025 гг., отобранных из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary. Использовались комбинации ключевых слов: «cathelicidin LL-37», «hCAP-18», «антимикробные пептиды», «микробная экзема», «нуммулярный дерматит», «*Staphylococcus aureus*», «патогенез экземы», «врожденный иммунитет кожи». **Результаты.** Установлено, что кателицин LL-37 функционирует как ключевой молекулярный узел, интегрирующий нарушения эпидермального барьера, бактериальную колонизацию и хроническое иммунное воспаление при микробной экземе. Его роль характеризуется глубокой дуалистичностью. С одной стороны, интактный пептид обладает прямой бактерицидной активностью против *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), способствует заживлению ран и поддерживает гомеостаз кожи. С другой стороны, в условиях микробной экземы происходит его патологическая трансформация: протеолитическое расщепление бактериальными и собственными протеазами кожи приводит к генерации провоспалительных фрагментов (KS-30, RK-31), которые через активацию Toll-подобных рецепторов (TLR2/4) и пуринергического рецептора P2X7 индуцируют продукцию интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерферона-гамма и мощный хемотаксис нейтрофилов. Это создает самоподдерживающийся порочный круг воспаления. Дополнительным патогенетическим фактором выступает дисбаланс в системе антимикробных пептидов, в частности, относительный дефицит дермидина и β -дефензинов. **Заключение.** Патогенез микробной экземы существенно зависит от дисрегуляции кателицидина LL-37, который трансформируется из защитного фактора в триггер хронического воспаления. Это смещает парадигму лечения от эмпирической антибиотикотерапии и кортикостероидов к таргетным подходам. Наиболее перспективными представляются стратегии, направленные на ингибирование специфических стафилококковых протеаз, блокаду провоспалительных рецепторов (TLR, P2X7), использование стабильных аналогов LL-37 и коррекцию общего баланса антимикробных пептидов. Разработка и внедрение таких методов может повысить эффективность контроля над резистентными и рецидивирующими формами заболевания.

Ключевые слова: кателицин LL-37, антимикробные пептиды, микробная экзема, нуммулярная экзема, патогенез, иммунная дисрегуляция, *Staphylococcus aureus*, Toll-подобные рецепторы

Для цитирования: Андреева М. А., Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П. Роль кателицидина LL-37 в патогенезе микробной экземы: механизмы иммунной дисрегуляции и перспективы терапии // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 8–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17>.

THE ROLE OF CATHELICIDIN LL-37 IN THE PATHOGENESIS OF MICROBIAL ECZEMA: MECHANISMS OF IMMUNE DYSREGULATION AND THERAPY PERSPECTIVES

**Marina A. Andreeva, Tatyana N. Shelepova,
Antonina R. Nabieva, Ludmila P. Voronina**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Microbial (nummular) eczema is a common chronic inflammatory skin disease, the pathogenesis of which is closely linked to impaired innate immunity and colonization by *Staphylococcus aureus*. Despite significant advances in the understanding of dermatoses, the role of specific effector molecules, particularly cathelicidin LL-37, in the transition from an acute to a chronic process remains insufficiently studied, and existing therapeutic approaches do not always achieve sustained remission. **Aim of the review:** to conduct a comprehensive analysis of the molecular and cellular mechanisms of involvement of the antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 in the development and chronicity of microbial eczema, and to evaluate potential therapeutic strategies aimed at modulating its activity. **Materials and methods:** the review presents a systematic analysis of data from the scientific literature for the period 2010–2025, selected from the databases PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, and eLibrary. Combinations of key words were used: “cathelicidin LL-37”, “hCAP-18”, “antimicrobial peptides”, “microbial eczema”, “nummular dermatitis”, “*Staphylococcus aureus*”, “eczema pathogenesis”, “skin innate immunity”. **Results.** It has been established that cathelicidin LL-37 functions as a key molecular hub integrating epidermal barrier dysfunction, bacterial colonization, and chronic immune inflammation in microbial eczema. Its role is characterized by profound duality. On the one hand, the intact peptide has direct bactericidal activity against *S. aureus*, promotes wound healing, and supports skin homeostasis. On the other hand, under the conditions of microbial eczema, its pathological transformation occurs: proteolytic cleavage by bacterial and intrinsic skin proteases leads to the generation of pro-inflammatory fragments (KS-30, RK-31), which, through the activation of Toll-like receptors (TLR2/4) and the purinergic receptor P2X7, induce the production of interleukin-1 β , interleukin-6, interferon-gamma, and potent neutrophil chemotaxis. This creates a self-sustaining vicious cycle of inflammation. An additional pathogenetic factor is an imbalance in the antimicrobial peptide system, in particular, a relative deficiency of dermcidin and β -defensins. **Conclusion.** The pathogenesis of microbial eczema significantly depends on the dysregulation of cathelicidin LL-37, which transforms from a protective factor into a trigger of chronic inflammation. This shifts the treatment paradigm from empirical antibiotic therapy and corticosteroids to targeted approaches. The most promising strategies appear to be those aimed at inhibiting specific staphylococcal proteases, blocking pro-inflammatory receptors (TLR, P2X7), using stable LL-37 analogs, and correcting the overall balance of antimicrobial peptides. The development and implementation of such methods could improve the efficacy of managing resistant and recurrent forms of the disease.

Keywords: cathelicidin LL-37, antimicrobial peptides, microbial eczema, nummular eczema, pathogenesis, immune dysregulation, *Staphylococcus aureus*, Toll-like receptors

For citation: Andreeva M. A., Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P. The Role of Cathelicidin LL-37 in the Pathogenesis of Microbial Eczema: Mechanisms of Immune Dysregulation and Therapy Perspectives. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 8–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17> (In Russ.).

Введение. Микробная, или нуммулярная, экзема представляет собой хронический рецидивирующий дерматоз, патогенез которого остается предметом активных научных дискуссий [1]. Характерные монетовидные очаги с выраженной экссудацией, корками и частым присоединением вторичной инфекции обуславливают серьезное снижение качества жизни пациентов и терапевтические сложности [2]. Долгое время доминировала точка зрения о вторичности бактериальной колонизации по отношению к первичному экзематозному процессу. Однако современные исследования демонстрируют, что взаимоотношения между кожным барьером, резидентной микробиотой, патогенными микроорганизмами и иммунной системой носят гораздо более сложный и взаимозависимый характер [3]. В этом взаимодействии ключевая роль отводится эффекторным молекулам врожденного иммунитета, среди которых антимикробные пептиды (АМП) выступают первой линией защиты и важными иммуномодуляторами. Человеческий кателицидин LL-37 (продукт гена CAMP, также известный как hCAP-18) является единственным представителем семейства кателицидинов у человека и одним из наиболее изученных АМП кожи [4]. В последнее десятилетие накоплены убедительные данные, свидетельствующие о его центральной, но парадоксальной роли в развитии и хронизации микробной экземы, где он функционирует как молекула «двойного назначения» – защитная и патогенная [5].

Цель данного обзора – детально проанализировать молекулярные механизмы участия LL-37 в формировании порочного круга воспаления при микробной экземе, рассмотреть сопутствующие нарушения в системе АМП и на этой основе оценить новые, научно обоснованные векторы для разработки таргетной терапии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен систематический поиск и анализ научной литературы. Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary за период с 2010 по 2025 г. Использовались комбинации ключевых слов на русском и английском языках: «кателицидин LL-37», «cathelicidin LL-37», «hCAP-18», «антимикробные пептиды», «antimicrobial peptides», «микробная экзема», «microbial eczema», «нуммулярная экзема», «nummular dermatitis», «Staphylococcus aureus», «патогенез», «pathogenesis». Критериями включения были: оригинальные исследования и обзоры, посвященные роли кателицидина LL-37 в иммунитете кожи и воспалительных дерматозах, в частности при экземе и стафилококковой колонизации. Исключались статьи, не рецензированные, а также тезисы конференций и публикации на языках, отличных от русского и английского. Отобранные источники анализировались с позиций доказательной медицины, особое внимание уделялось исследованиям, раскрывающим молекулярные механизмы действия LL-37 и его фрагментов. Обработка и синтез данных проводились описательным методом.

Результаты. Кожа человека представляет собой динамичный и сложный орган, первым встречающий вызовы внешней среды. Одним из ключевых защитников в этой непрерывной борьбе является кателицидин LL-37 – универсальный пептид врождённого иммунитета, чьи функции далеко выходят за рамки простой антимикробной защиты [1]. Его биосинтез, активация и действие в коже – это тонко регулируемый процесс, от которого зависит не только целостность барьера, но и способность тканей к восстановлению.

Производство LL-37 в организме начинается не с активной формы, а с синтеза более крупного предшественника – белка hCAP-18 [2]. Этот предшественник накапливается в секреторных гранулах различных клеток кожи: не только в кератиноцитах [3], но и в нейтрофилах, которые доставляют его к месту вторжения патогенов [4], а также в макрофагах и других иммунных клетках [5]. Сам по себе hCAP-18 не обладает значительной активностью, и его превращение в мощный защитный пептид – критически важный этап. Активация происходит уже вне клеток под действием специфических ферментов, в первую очередь сериновых протеаз, таких как кожный калликреин-5 (KLK5) [6] и протеиназа-3 из нейтрофилов [7]. Данный протеолитический фермент отщепляет от предшественника активный фрагмент, состоящий из 37 аминокислот, с двумя лейцинами в начале цепи, что и дало пептиду его название – LL-37 [8]. Такая двухэтапная система позволяет безопасно накапливать значительные запасы антимикробного пептида и приводить его в действие точно в нужном месте и в нужное время.

Физиологические функции LL-37 в коже поразительно многогранны и взаимосвязаны. Прежде всего, он известен своей прямой способностью уничтожать микробы. Будучи катионным пептидом, LL-37 электростатически притягивается к отрицательно заряженным мембранам бактерий, грибов и оболочек вирусов [9]. Встраиваясь в их липидный бислой, он нарушает его целостность, что приводит к образованию пор, потере жизненно важных компонентов и, в конечном итоге, гибели патогена [10]. Эта активность распространяется на широкий спектр патогенов, включая такие распространённые, как золотистый стафилококк [11].

Однако роль LL-37 не ограничивается непосредственным уничтожением патогена. Он выполняет и важнейшую сигнальную, иммуномодулирующую функцию [12]. Выступая в качестве химического аттрактанта, пептид привлекает к месту инфицирования или повреждения дополнительные силы иммунной системы – нейтрофилы, моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты, связываясь с рецептором FPRL1 на их поверхности [13]. Таким образом, он не только сам атакует, но и организует скоординированную защиту, мобилизуя клетки, которые завершат очистку очага и запустят процессы восстановления. Кроме того, LL-37 способен тормозить избыточное воспаление, связывая бактериальные эндотоксины, такие как липополисахариды (LPS) [14]. Нейтрализуя, эти мощные провокаторы иммунного ответа и блокируя их связывание с рецептором CD14, пептид предотвращает выработку TNF-α и потенциально опасную гиперактивацию защитных систем, которая могла бы повредить собственные ткани организма [15].

Пожалуй, одной из самых удивительных способностей LL-37 является его прямое участие в заживлении ран [1]. Этот пептид действует как мощный стимулятор регенерации. Он побуждает кератиноциты по краям раны активно размножаться и мигрировать, закрывая дефект [2]. Одновременно LL-37 стимулирует пролиферацию и движение эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды,

способствуя росту новых капилляров (ангиогенезу), что жизненно необходимо для питания восстанавливающейся ткани. Он также влияет на фибробласты и ремоделирование внеклеточного матрикса, создавая основу для новой, здоровой кожи. По сути, LL-37 управляет всем каскадом восстановления – от начальной фазы очищения до финальной реэпителизации, и его дефицит наблюдается в ткани длительно не заживающих ран [3].

В норме все эти разнонаправленные функции находятся в строгом равновесии, обеспечивая эффективную защиту без вреда для собственного организма. Экспрессия пептида тонко регулируется, ключевую роль в этом играет витамин D. Однако сбои в этой системе могут приводить к патологиям. Снижение уровня или активности LL-37 ассоциируется с хроническими инфекциями кожи, незаживающими язвами (например, при диабете) и повышенной уязвимостью, как при атопическом дерматите [4–6]. При экземе дефицит собственных антимикробных пептидов человека, включая LL-37, а также защитных веществ от комменсальных бактерий кожи создает условия для дисбиоза и доминирующей колонизации *Staphylococcus aureus*, что усугубляет воспаление [7, 8]. С другой стороны, его избыток или аномальная активность могут стать фактором, поддерживающим хроническое воспаление, как это происходит при псориазе, где LL-37, взаимодействуя с собственной ДНК, запускает аутоиммунный каскад.

Таким образом, кателицидин LL-37 является не просто антибиотиком, а ключевым регулятором в коже [9–11]. Он обеспечивает процессы непосредственной защиты, тонкой иммунной настройки и активного восстановления. Изучение его многосторонней деятельности открывает путь к пониманию процессов регуляции гомеостаза кожного покрова.

При микробной экземе происходит фундаментальное нарушение тонкого баланса врожденного иммунитета кожи. Парадоксальным образом ключевой защитный пептид – кателицидин LL-37 – из главного стража гомеостаза превращается в активного участника патологического процесса. Исследования демонстрируют, что в очагах поражения наблюдается значительное повышение уровня как мРНК, так и самого белка LL-37 по сравнению со здоровой кожей [16]. Однако эта повышенная экспрессия не приводит к эффективному контролю над инфекцией. Напротив, она прямо ассоциируется с усилением тяжести клинического воспаления, создавая видимый парадокс: больше защитного пептида – тяжелее симптомы [17]. Разрешение этого противоречия лежит не в плоскости количества LL-37, а в кардинальном изменении его качества, функциональной состоятельности и конечной локализации. Ключевую роль в этом преобразовании играет микробный фактор. *Staphylococcus aureus*, доминирующий патоген в очагах микробной экземы, экспрессирует обширный арсенал протеаз [18]. Особый интерес представляют две из них: сериновая протеаза V8 (GluV8) и металлопротеаза Aup (Aureolysin). Эти бактериальные ферменты обладают высокой специфичностью к пептидным связям в структуре LL-37 и эффективно расщепляют полноразмерный пептид на более короткие фрагменты, такие как KS-30, KR-20 и RK-31 [19, 20]. Данное протеолитическое расщепление приводит к кардинальной трансформации биологических свойств пептида. Полученные фрагменты теряют прямую, эволюционно закрепленную антимикробную активность в отношении самого *S. aureus*, что лишает кожу одного из основных механизмов защиты. Взамен они приобретают новые, мощные провоспалительные способности, которые могут в десятки раз превышать провоспалительный потенциал интактного LL-37 [21]. Таким образом, бактерия не просто уклоняется от защиты, но и целенаправленно субвертирует молекулу-защитника в оружие против макроорганизма. Образовавшиеся фрагменты начинают функционировать как эндогенные сигналы опасности – дамп-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMP). Они активно взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета на поверхности кератиноцитов и иммунных клеток, запуская и усугубляя каскад провоспалительных реакций. Вместо локализации инфекции и инициации репарации эти пептиды способствуют хронизации воспаления, усилению хемотаксиса нейтрофилов и выработке цитокинов, что клинически проявляется усилением эритемы, эксудации и зуда. Данный механизм представляет собой яркий пример того, как патоген может менять защитную систему хозяина, превращая её в инструмент собственного выживания и усугубления патологии.

Сформированные под действием бактериальных протеаз фрагменты LL-37 приобретают патогенный потенциал, реализуемый через взаимодействие с ключевыми рецепторами врожденного иммунитета. Они действуют как мощные эндогенные агонисты, активируя несколько параллельных провоспалительных сигнальных путей. Провоспалительные фрагменты LL-37 способны напрямую связываться и активировать Toll-подобные рецепторы, в первую очередь TLR2 и TLR4, на поверхности кератиноцитов, дендритных клеток и макрофагов [22]. Это взаимодействие запускает классический внутриклеточный сигнальный каскад, ведущий к ядерной транслокации ключевого фактора транскрипции

NF-κB. Активация NF-κB, в свою очередь, индуцирует массовую транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины (такие как IL-1β, IL-6, TNF-α) и хемокины (например, IL-8/CXCL8), создавая в тканях мощный хемокин-цитокиновый «шторм» [23, 24]. Особую значимость в контексте хронического воспаления имеет способность фрагментов LL-37 взаимодействовать с пуринергическим рецептором P2X7 на макрофагах и кератиноцитах [25]. Эта активация является критическим вторым сигналом для сборки и запуска инфламмасомы NLRP3 – мультибелкового комплекса, функционирующего как молекулярная платформа. Активация NLRP3-инфламмасомы приводит к каспазо-1-зависимому протеолитическому созреванию и секреции интерлейкина-1β (IL-1β) [26]. IL-1β считается одним из наиболее мощных пирогенных и провоспалительных медиаторов, играющих центральную роль в патогенезе микробной экземы и поддержании хронического воспаления [27].

Другим важным последствием образования фрагментов является их способность выступать в роли исключительно сильных хемоаттрактантов для нейтрофилов, превосходя по эффективности полноразмерный пептид [28]. Привлеченные в очаг поражения нейтрофилы формируют массивный клеточный инфильтрат, а их активация сопровождается оксидативным взрывом и дегрануляцией. Клетки высвобождают активные формы кислорода, гранулярные протеазы (эластазу, миелопероксидазу) и формируют нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [29]. Хотя эти механизмы направлены на элиминацию патогенов, в условиях хронического воспаления они вызывают повреждение тканей хозяина, разрушая структурные белки внеклеточного матрикса и эпидермальный барьер, что усугубляет воспаление и потерю барьерной функции [30].

Описанные механизмы интегрируются в единый самоподдерживающийся порочный круг хронического воспаления. Первоначальное повреждение кожного барьера (вследствие атопии, травмы или хронического ксероза) создает входные ворота для адгезии и колонизации *Staphylococcus aureus*. Колонизирующий патоген, а также гиперактивированные эндогенные протеазы кожи (например, калликреин-5, KLK5) расщепляют локально продуцируемый LL-37 с образованием провоспалительных фрагментов. Эти фрагменты, в свою очередь, через активацию TLR и P2X7-рецепторов индуцируют массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) и хемокинов. Развивающееся воспаление повышает сосудистую проницаемость и усиливает рекрутирование новых нейтрофилов в очаг. Активированные нейтрофилы выделяют дополнительные порции протеаз и активных форм кислорода, которые еще больше повреждают эпидермальный барьер и продолжают протеолитическое расщепление оставшегося LL-37. Прогрессирующее разрушение барьера облегчает персистенцию и повторную колонизацию *S. aureus*, что замыкает порочный круг и способствует хронизации и тяжелому течению микробной экземы (рис.).

Важно рассматривать LL-37 не изолированно, а в контексте всей системы АМП кожи. При микробной экземе наблюдается дисбаланс. Дефицит дермцидина (DCD) означает недостаток этого важного АМП, который в норме продуцируется потовыми железами. Поскольку дермцидин обладает не только антимикробной, но и противовоспалительной активностью, его дефицит вызывает два ключевых эффекта: снижение способности уничтожать микробы и потерю способности подавлять TLR-опосредованные сигналы, что приводит к гиперовоспалительному ответу. Снижение его уровня, часто отмечаемое при хронических дерматозах, может лишать кожу важного механизма контроля над провоспалительными эффектами фрагментов LL-37. Изменение профиля β-дефензинов (hBD). Экспрессия человеческих β-дефензинов (hBD-2, hBD-3) также может быть дисрегулирована. В то время как hBD-3 обладает синергической антистафилококковой активностью с LL-37, дисрегуляция их совместной экспрессии может снижать эффективность противомикробной защиты. Этот общий дисбаланс ослабляет синергизм АМП и способствует преобладанию провоспалительного иммунного ответа.

Понимание ключевой роли дисрегуляции LL-37 открывает новые возможности для терапии, выходящие за рамки традиционных топических кортикостероидов и эмпирических антибиотиков. Перспективными являются стратегии, направленные на ингибирование патологического протеолиза путем создания ингибиторов стафилококковых протеаз (V8, Ауp) и блокаторов избыточной активности калликреина-5 (KLK5). Это позволит предотвратить образование провоспалительных фрагментов LL-37, сохранив его антимикробную активность. Другим направлением является блокада провоспалительных сигналов с помощью антагонистов Toll-подобных рецепторов (TLR2/4), ингибиторов рецептора P2X7 и блокаторов инфламмасомы NLRP3, что позволит заблокировать ключевые пути передачи сигнала, инициируемые фрагментами LL-37. Коррекция баланса АМП через индукцию синтеза дермцидина, стабилизацию экспрессии β-дефензинов или применение комбинированных препаратов, содержащих сбалансированные смеси АМП, может восстановить физиологический синергизм. Наконец, применение модифицированных аналогов LL-37, устойчивых к протеолиту

или лишенных провоспалительной активности, способно обеспечить длительную антимикробную защиту без риска усиления воспаления. Особого внимания заслуживает осторожность в отношении применения мощных индукторов экспрессии LL-37, таких как витамин D и его аналоги (кальципотриол). При микробной экземе, характеризующейся активной стафилококковой колонизацией, назначение этих препаратов без предварительной деколонизации теоретически может привести к обострению воспаления. Предполагаемый механизм связан с тем, что иммуносупрессия увеличивает пул белков-субстратов для бактериальных протеаз, что усугубляет повреждение тканей и поддерживает воспалительный процесс. Это подчеркивает необходимость этапного и комбинированного подхода: сначала подавление инфекции и протеолитической активности, затем – коррекция иммунного ответа.

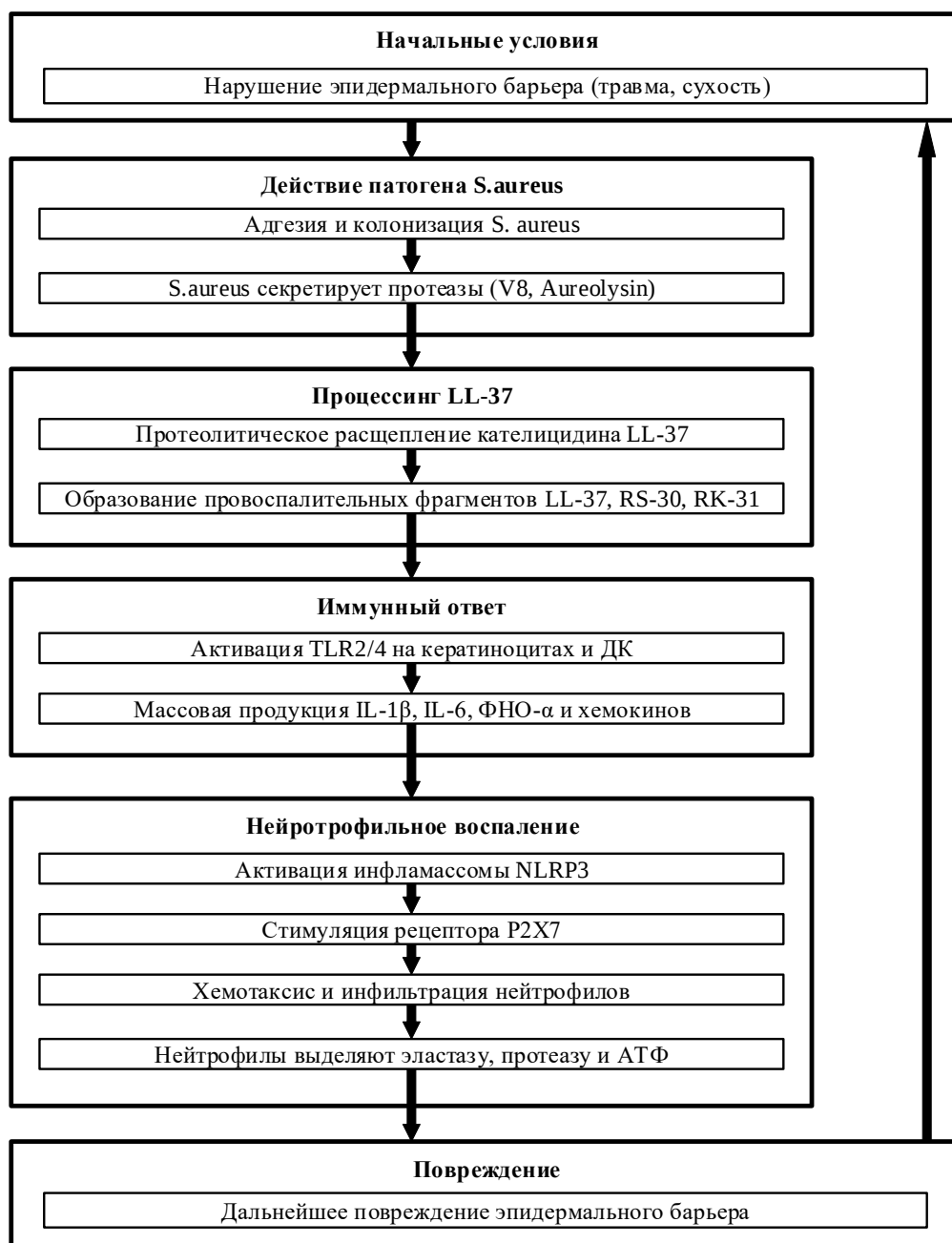


Рисунок. Схема участия кателицидина LL-37 в патогенезе микробной экземы
Figure. Scheme of cathelicidin LL-37 involvement in the pathogenesis of microbial eczema

Заключение. Кателицидин LL-37 является центральной молекулой в патогенезе микробной экземы, чья функция трансформируется от защитника кожи до медиатора хронического воспаления. Эта трансформация опосредована протеолитическим расщеплением пептида в условиях колонизации *Staphylococcus aureus*, что приводит к генерации мощных провоспалительных фрагментов. Последние,

активируя TLR и P2X7-опосредованные пути, инициируют и поддерживают порочный круг, характеризующийся массивной нейтрофильной инфильтрацией, цитокиновым штормом и прогрессирующим повреждением эпидермального барьера. Сопутствующий дисбаланс в системе других антимикробных пептидов усугубляет иммунную дисрегуляцию. Представленные данные смещают фокус в лечении микробной экземы с паллиативного подавления симптомов на таргетную коррекцию глубинных механизмов заболевания. Перспективы связаны с разработкой ингибиторов специфических протеаз, блокаторов провоспалительных рецепторов, стабильных аналогов LL-37 и средств, нормализующих общий баланс антимикробных пептидов. Дальнейшие исследования в этом направлении и проведение клинических испытаний новых препаратов могут существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с резистентными и рецидивирующими формами микробной экземы.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10023). P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
2. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D. H., Kong H. H., Amagai M., Nagao K. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis // *Immunity*. 2015. Vol. 42 (4). P. 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
3. Nakatsuji T., Chen T. H., Narala S., Chun K. A., Two A. M., Yun T., Shafiq F., Kotol P. F., Bouslimani A., Melnik A. V., Latif H., Kim J. N., Lockhart A., Artis K., David G., Taylor P., Streib J., Dorrestein P. C., Grier A., Gill S. R., Zengler K., Hata T. R., Leung D. Y., Gallo R. L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Science Translational Medicine*. 2017. Vol. 9 (378). eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
4. Dürr U. H., Sudheendra U. S., Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2006. Vol. 1758 (9). P. 1408–1425. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.03.030.
5. Braff M. H., Di Nardo A., Gallo R. L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies // *Journal of Investigative Dermatology*. 2005. Vol. 124 (2). P. 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23569.x.
6. Sørensen O. E., Follin P., Johnsen A. H., Calafat J., Tjabringa G. S., Hiemstra P. S., Borregaard N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 // *Blood*. 2001. Vol. 97 (12). P. 3951–3959. doi: 10.1182/blood.v97.12.3951.
7. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R. A., Schechter N. M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R. L. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin // *FASEB Journal*. 2006. Vol. 20 (12). P. 2068–2080. doi: 10.1096/fj.06-6075com.
8. Turner J., Cho Y., Dinh N. N., Waring A. J., Lehrer R. I. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998. Vol. 42 (9). P. 2206–2214. doi: 10.1128/AAC.42.9.2206.
9. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *Journal of Leukocyte Biology*. 2004. Vol. 75 (1). P. 39–48. doi: 10.1189/jlb.0403147.
10. Yang D., Chen Q., Schmidt A. P., Anderson G. M., Wang J. M., Wooters J., Oppenheim J. J., Chertov O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells // *Journal of Experimental Medicine*. 2000. Vol. 192 (7). P. 1069–1074. doi: 10.1084/jem.192.7.1069.
11. De Yang, Chen Q., Chertov O., Oppenheim J. J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *Journal of Leukocyte Biology*. 2000. Vol. 68 (1). P. 9–14.
12. Shaykhiyev R., Beisswenger C., Kändler K., Senske J., Püchner A., Damm T., Behr J., Bals R. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure // *American Journal of*

Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2005. Vol. 289 (5). P. L842–L848. doi: 10.1152/ajplung.00286.2004.

13. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., Weber G., Sørensen O., Borregaard N., Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium // *Journal of Investigative Dermatology*. 2003. Vol. 120 (3). P. 379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x.

14. Nagaoka I., Hirota S., Niyonsaba F., Hirata M., Adachi Y., Tamura H., Heumann D. Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF-alpha by blocking the binding of LPS to CD14+ cells // *Journal of Immunology*. 2001. Vol. 167 (6). P. 3329–3338. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3329.

15. Scott M. G., Davidson D. J., Gold M. R., Bowdish D., Hancock R. E. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses // *Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169 (7). P. 3883–3891. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3883.

16. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R. L., Leung D. Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347 (15). P. 1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481.

17. Gläser R., Meyer-Hoffert U., Harder J., Cordes J., Wittersheim M., Kobliakova J., Fölster-Holst R., Proksch E., Schröder J. M., Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption // *Journal of Investigative Dermatology*. 2009. Vol. 129 (3). P. 641–649. doi: 10.1038/jid.2008.268.

18. Shaw L., Golonka E., Potempa J., Foster S. J. The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus* // *Microbiology (Reading)*. 2004. Vol. 150 (Pt 1). P. 217–228. doi: 10.1099/mic.0.26634-0.

19. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K., Wójcik K., Puklo M., Lupa B., Suder P., Silberring J., Reed M., Pohl J., Shafer W., McAleese F., Foster T., Travis J., Potempa J. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004. Vol. 48 (12). P. 4673–4679. doi: 10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004.

20. Malmsten M., Davoudi M., Schmidtchen A. Bacterial proteases attenuate antimicrobial peptide activity in infected wounds // *Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127 (7). P. 1745–1752. doi: 10.1038/sj.jid.5700783.

21. Braff M. H., Hawkins M. A., Di Nardo A., Lopez-Garcia B., Howell M. D., Wong C., Lin K., Streib J. E., Dorschner R., Leung D. Y., Gallo R. L. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities // *Journal of Immunology*. 2005. Vol. 174 (7). P. 4271–4278. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4271.

22. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichtle A., Yang Y., Cogen A. L., Wu Z. R., Hooper L. V., Schmidt R. R., von Aulock S., Radek K. A., Huang C. M., Ryan A. F., Gallo R. L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury // *Nature Medicine*. 2009. Vol. 15 (12). P. 1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.

23. Kandler K., Shaykhiev R., Kleemann P., Kleszcz F., Lohoff M., Vogelmeier C., Bals R. The anti-microbial peptide LL-37 inhibits the activation of dendritic cells by TLR ligands // *International Immunology*. 2006. Vol. 18 (12). P. 1729–1736. doi: 10.1093/intimm/dx1107.

24. Chamilos G., Gregorio J., Meller S., Lande R., Contis D. A., Gilleron M., Puzo G., Facchetti F., Gilliet M. Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37 // *Blood*. 2012. Vol. 120 (18). P. 3699–3707. doi: 10.1182/blood-2012-01-401364.

25. Elssner A., Duncan M., Gavrillin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release // *Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172 (8). P. 4987–4994. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4987.

26. Kahlenberg J. M., Kaplan M. J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease // *Journal of Immunology*. 2013. Vol. 191 (10). P. 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.

27. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010. Vol. 140 (6). P. 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.

28. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R., Sørensen O. E., Kenne E., Scharffetter-Kochanek K., Eriksson E. E., Herwald H., Agerberth B., Lindbom L. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. Vol. 118 (10). P. 3491–3502. doi: 10.1172/JCI35740.

29. Papayannopoulos V., Metzler K. D., Hakim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2010. Vol. 191 (3). P. 677–691. doi: 10.1083/jcb.201006052.

30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. Vol. 303 (5663). P. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.

References

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387 (10023): 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
2. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D. H., Kong H. H., Amagai M., Nagao K. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015; 42 (4): 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
3. Nakatsuji T., Chen T. H., Narala S., Chun K. A., Two A. M., Yun T., Shafiq F., Kotol P. F., Bouslimani A., Melnik A. V., Latif H., Kim J. N., Lockhart A., Artis K., David G., Taylor P., Streib J., Dorrestein P. C., Grier A., Gill S. R., Zengler K., Hata T. R., Leung D. Y., Gallo R. L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*. 2017; 9 (378): eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
4. Dürr U. H., Sudheendra U. S., Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2006; 1758 (9): 1408–1425. doi: 10.1016/j.bbmem.2006.03.030.
5. Bräff M. H., Di Nardo A., Gallo R. L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124 (2): 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23569.x.
6. Sørensen O. E., Follin P., Johnsen A. H., Calafat J., Tjabringa G. S., Hiemstra P. S., Borregaard N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*. 2001; 97 (12): 3951–3959. doi: 10.1182/blood.v97.12.3951.
7. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R. A., Schechter N. M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R. L. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB Journal*. 2006; 20 (12): 2068–2080. doi: 10.1096/fj.06-6075com.
8. Turner J., Cho Y., Dinh N. N., Waring A. J., Lehrer R. I. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (9): 2206–2214. doi: 10.1128/AAC.42.9.2206.
9. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004; 75 (1): 39–48. doi: 10.1189/jlb.0403147.
10. Yang D., Chen Q., Schmidt A. P., Anderson G. M., Wang J. M., Wooters J., Oppenheim J. J., Chertov O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2000; 192 (7): 1069–1074. doi: 10.1084/jem.192.7.1069.
11. De Yang, Chen Q., Chertov O., Oppenheim J. J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2000; 68 (1): 9–14.
12. Shaykhiyev R., Beisswenger C., Kändler K., Senske J., Püchner A., Damm T., Behr J., Bals R. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005; 289 (5): L842–L848. doi: 10.1152/ajplung.00286.2004.
13. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., Weber G., Sørensen O., Borregaard N., Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003; 120 (3): 379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x.
14. Nagaoka I., Hirota S., Niyonsaba F., Hirata M., Adachi Y., Tamura H., Heumann D. Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF- α by blocking the binding of LPS to CD14+ cells. *Journal of Immunology*. 2001; 167 (6): 3329–3338. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3329.
15. Scott M. G., Davidson D. J., Gold M. R., Bowdish D., Hancock R. E. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *Journal of Immunology*. 2002; 169 (7): 3883–3891. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3883.
16. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R. L., Leung D. Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347 (15): 1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481.
17. Gläser R., Meyer-Hoffert U., Harder J., Cordes J., Wittersheim M., Kobliakova J., Fölster-Holst R., Proksch E., Schröder J. M., Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (3): 641–649. doi: 10.1038/jid.2008.268.
18. Shaw L., Golonka E., Potempa J., Foster S. J. The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus*. *Microbiology (Reading)*. 2004; 150 (Pt 1): 217–228. doi: 10.1099/mic.0.26634-0.
19. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K., Wójcik K., Puklo M., Lupa B., Suder P., Silberring J., Reed M., Pohl J., Shafer W., McAleese F., Foster T., Travis J., Potempa J. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48 (12): 4673–4679. doi: 10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004.
20. Malmsten M., Davoudi M., Schmidtchen A. Bacterial proteases attenuate antimicrobial peptide activity in infected wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 127 (7): 1745–1752. doi: 10.1038/sj.jid.5700783.

21. Braff M. H., Hawkins M. A., Di Nardo A., Lopez-Garcia B., Howell M. D., Wong C., Lin K., Streib J. E., Dorschner R., Leung D. Y., Gallo R. L. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *Journal of Immunology*. 2005; 174 (7): 4271–4278. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4271.
22. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichtle A., Yang Y., Cogen A. L., Wu Z. R., Hooper L. V., Schmidt R. R., von Aulock S., Radek K. A., Huang C. M., Ryan A. F., Gallo R. L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature Medicine*. 2009; 15 (12): 1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.
23. Kandler K., Shaykhiev R., Kleemann P., Kleszcz F., Lohoff M., Vogelmeier C., Bals R. The anti-microbial peptide LL-37 inhibits the activation of dendritic cells by TLR ligands. *International Immunology*. 2006; 18 (12): 1729–1736. doi: 10.1093/intimm/dx1107.
24. Chamilos G., Gregorio J., Meller S., Lande R., Contis D. A., Gilleron M., Puzo G., Facchetti F., Gilliet M. Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37. *Blood*. 2012; 120 (18): 3699–3707. doi: 10.1182/blood-2012-01-401364.
25. Elssner A., Duncan M., Gavrillin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release. *Journal of Immunology*. 2004; 172 (8): 4987–4994. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4987.
26. Kahlenberg J. M., Kaplan M. J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *Journal of Immunology*. 2013; 191 (10): 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.
27. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140 (6): 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
28. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R., Sørensen O. E., Kenne E., Scharffetter-Kochanek K., Eriksson E. E., Herwald H., Agerberth B., Lindbom L. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118 (10): 3491–3502. doi: 10.1172/JCI35740.
29. Papayannopoulos V., Metzler K. D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2010; 191 (3): 677–691. doi: 10.1083/jcb.201006052.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303 (5663): 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.

Информация об авторах

М. А. Андреева, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0003-4908-3492, e-mail: a.marinaalekseevna@yandex.ru;

Т. Н. Шелепова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovtn@yandex.ru;

А. Р. Набиева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

Л. П. Воронина, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Andreeva, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0003-4908-3492, e-mail: a.marinaalekseevna@yandex.ru;

T. N. Shelepova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovtn@yandex.ru;

A. R. Nabieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

L. P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 22.12.2025; approved after reviewing 25.02.2026; accepted for publication 01.06.2026.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616-056.2-053.2:616.61

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-18-25>

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

Дина Анваровна Безрукова, Анвар Абдрашитович Джумагазиев,
Наталья Юрьевна Отто, Диана Фикретовна Сергиенко,
Елена Игоревна Каширская, Мая Владимировна Богданьянц,
Анатолий Владиславович Филипчук, Тимур Дамирович Безруков
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Статья раскрывает механизмы нарушения функции почек у детей с конституционально-экзогенным ожирением. Состояние пациентов с ожирением надо рассматривать под призмой хронического воспаления неинфекционного генеза, вызванным нарушением регуляции в системе лептин-адипонектин и сопровождающееся иммунной гиперпродукцией медиаторов воспаления, с развитием дисфункции почек – повышением микроальбуминурии и протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением уровня креатинина.

Ключевые слова: дети, ожирение, снижение клубочковой фильтрации, креатинин

Для цитирования: Безрукова Д. А., Джумагазиев А. А., Отто Н. Ю., Сергиенко Д. Ф., Каширская Е. И., Богданьянц М. В., Филипчук А. В., Безруков Т. Д. Влияние ожирения на функцию почек // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 18–25. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-18-25>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE EFFECT OF OBESITY ON KIDNEY FUNCTION

Dina A. Bezrukova, Anvar A. Dzhumagaziev,
Natalya Yu. Otto, Diana F. Sergienko,
Elena I. Kashirskaya, Maya V. Bogdanyants,
Anatoliy V. Filipchuk Timur D. Bezrukov
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The article describes the mechanisms of renal dysfunction in children with constitutional exogenous obesity. The condition of obese patients should be considered under the prism of chronic inflammation of non-infectious origin, caused by dysregulation in the leptin-adiponectin system and accompanied by excessive production of inflammatory mediators, with the development of kidney dysfunction – increased microalbuminuria and proteinuria, decreased glomerular filtration rate and increased creatinine levels.

Key words: children, obesity, decreased glomerular filtration rate, creatinine

For citation: Bezrukova D. A., Dzhumagaziev A. A., Otto N. Yu., Sergienko D. F., Kashirskaya E. I., Bogdanyants M. V., Filipchuk A. V., Bezrukov T. D. The effect of obesity on kidney function. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 18–25. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-18-25> (In Russ.).

Введение. Ожирение во всем мире продолжает набирать темпы, как у взрослого населения планеты, так и у детей [1, 2]. За последние десятилетия возросла распространенность ожирения, что стало серьезной проблемой для здравоохранения. Так, с 1975 г. число людей с ожирением во всем мире увеличилось почти в три раза. Выводы последнего отчета Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), основанного на результатах шестого раунда исследования,

проводимого в рамках Европейской инициативы ВОЗ по надзору за детским ожирением (COSI) свидетельствуют, что «распространенность избыточного веса и ожирения в странах Европейского региона ВОЗ остается высокой, что способствует развитию диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и других опасных для жизни неинфекционных заболеваний. В то же время родители детей с избыточной массой тела или ожирением склонны недооценивать вес своих детей» [3].

Несмотря на углубленные научные исследования в данной области, проблема далека от разрешения и создания комплексной профилактической программы. В связке с конституционально-экзогенным ожирением тянется шлейф разнообразной патологии, захватывающей практически все органы и ткани, в том числе и почки. Заболевание почек, связанное с ожирением, характеризуется гломеруломегалией, которая часто сопровождается очаговыми и сегментарными поражениями в виде гломерулосклероза. В настоящее время в нефрологии общепризнана новая нозологическая единица – гломерулопатия, связанная с ожирением [4]. Данный диагноз правомочен при исключении клинических или гистопатологических признаков других патологий почек у людей с индексом массы тела (ИМТ) более 30. Гломерулопатия при ожирении реализуется несколькими путями: ауто- и паракринным воздействием гормонов и цитокинов жировой ткани [5], влиянием инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии, нарушением системной и почечной гемодинамики, формированием относительной олигонефронии с внутриклубочковой гипертензией [6]. Ведущим механизмом поражения почек, индуцируемого адипокинами, является общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков [7, 8]. Гормоны, вырабатываемые жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), являются связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек [8–10]. Так, рецепторы к лептину расположены в клетках канальцевого эпителия, лептин индуцирует продукцию коллагена 1 типа мезенгиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [10].

Ожирение может как напрямую predispose к хронической болезни почек (ХБП), поскольку оно связано с гистопатологическими изменениями в клубочках, вызванными ожирением, и косвенно – через такие широко известные осложнения, как атеросклероз, гипертония и диабет 2-го типа. Биохимические и эндокринные продукты жировой ткани способствуют патофизиологическим процессам, таким как воспаление, окислительный стресс, дисфункция эндотелия и протеинурия. Профилактика и лечение ожирения могут иметь решающее значение для предотвращения развития ХБП.

Ожирение само по себе является независимым фактором риска развития ХБП, патофизиология которой сложна и включает в себя нарушение гемодинамики, гиперактивацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выработку адипокинов, приводящих к воспалению и фиброзу. Ожирение способствует и прогрессированию ХБП. Механизмы этого процесса включают гемодинамические изменения, воспаление, окислительный стресс и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Заболевание почек, связанное с ожирением, характеризуется гломеруломегалией, которая часто сопровождается очаговыми и сегментарными поражениями в виде гломерулосклероза. У таких пациентов ранние симптомы нетипичны: основным клиническим проявлением является микропротеинурия, а нефротический синдром встречается редко [11].

Заболевания почек, связанные с ожирением, включают в себя как гломерулопатию, так и жировую болезнь печени (ЖБП). Гломерулопатия, связанная с ожирением, является также следствием гиперfiltrации клубочков и часто проявляется субнефротической протеинурией, а при патологоанатомическом исследовании – гломеруломегалией с очаговым гломерулосклерозом или без него. ЖБП рассматривается как результат отложения эктопического жира в почках, способствующего развитию хронической болезни почек [12].

Кроме того, показатели абдоминального ожирения, такие как окружность талии, обычно связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью у людей, находящихся на поддерживающем гемодиализе [13]. В ходе лонгитюдного скринингового исследования, проведенного в Великобритании в рамках первичной медико-санитарной помощи, было обнаружено, что более 40 % людей, имеющих ХБП, не были своевременно диагностированы. Это говорит о необходимости более тщательного скринингового наблюдения для диагностики заболевания, которое часто протекает бессимптомно на ранних стадиях [14]. В исследовании, проведенном в Австралии, более высокий индекс массы тела (ИМТ) был связан с более низкой ожидаемой продолжительностью жизни в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин. Самый высокий риск наблюдался у людей в возрасте от 20 до 39 лет, у которых ожидаемая продолжительность жизни составляла 8–10 лет [15].

Избыточный вес и ожирение чаще проявляются у людей с моногенной, олигогенной или полигенной предрасположенностью, и существует ряд генов, участвующих в развитии наследственного фенотипа, приводящего к ожирению [16]. Точная оценка генетического вклада в наследственное ожирение отсутствует. Однако метаанализ 25 семейных исследований показал, что наследуемость ИМТ составляет от 24 до 81 % [17]. Несиндроматические моногенные причины ожирения, хотя и встречаются редко, тесно связаны с гомозиготными мутациями в генах, участвующих в формировании оси «мозг – жировая ткань». К ним относятся мутации, приводящие к потере функции, в генах, кодирующих компоненты лептин-меланокортинового пути, такие как лептин (LEP), рецептор лептина (LEPR), рецептор меланокортина 4 (MC4R), проконвертаза 1 (PCSK1) и проопиомеланокортин (POMC), что приводит к тяжёлому, раннему и прогрессирующему ожирению [18]. Лептин играет ключевую роль в оповещении мозга о потреблении энергии. Это вызывающий чувство насыщения полипептид, вырабатываемый в основном адипоцитами, регулирует потребление пищи, энергетический гомеостаз и массу тела. Олигогенные варианты ожирения развиваются из-за дефектов в этих генах, если они наследуются в гетерозиготной форме, и характеризуются большей вариативностью в спектре ожирения, а также большей зависимостью от факторов окружающей среды. Олигогенное ожирение составляет примерно 3 % случаев ожирения у взрослых и детей [19].

В основе подавляющего большинства случаев «обычного» ожирения, которое потенциально наследуется, речь идёт о полигенном ожирении [19]. В этом случае совокупный вклад нескольких локусов в сочетании с эпигенетической модуляцией и, что важно, образом жизни, и окружающей средой, способствующими набору веса, приводит к увеличению количества жировой ткани и повышению ИМТ [18]. Например, ген FTO был выявлен первым с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), как известный и важный фактор полигенного ожирения на популяционном уровне. Однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в первом интроне этого гена, расположенный на хромосоме 16, демонстрирует значительную связь с возникновением СД2 и повышением ИМТ [20].

Использование технологии GWAS позволило лучше понять патофизиологию полигенного ожирения за счет выделения сотен новых полиморфизмов, которые сильно влияют на ИМТ, хотя текущие идентичности могут объяснить часть общей дисперсии [21]. Аналогичным образом некоторые гены, связанные с моногенным ожирением, также демонстрируют вариации, которые влияют на ИМТ и повышают риск развития полигенного ожирения [22].

Избыток жировой ткани у людей с ожирением может быть связан с неблагоприятным гормональным и цитокиновым профилем, эктопическим накоплением липидов и нарушением почечной гемодинамики, что приводит к нефротоксичности и гломерулосклерозу. Однако у значительной части пациентов с избыточным весом, ожирением и/или компонентами метаболического синдрома ХБП не развивается, и причины такой дифференциации рисков неясны. Вероятно, в будущем станут доступными генетические, эпигенетические и фенотипические знания о том, почему некоторые люди могут быть более склонны к развитию почечной недостаточности, вызванной этими метаболическими нарушениями, а также изучать другие потенциальные механизмы повреждения почек.

Ожирение ухудшает работу почек из-за прямого воздействия жировой ткани на почки, а также косвенно из-за системных осложнений ожирения, включая сахарный диабет, атеросклероз и гипертонию. Ожирение может напрямую повреждать почечные клубочки из-за изменений гемодинамики, в первую очередь из-за расширения афферентной артериолы и увеличения реабсорбции солей в проксимальных канальцах. Эти изменения вызывают гиперфильтрацию клубочков и в конечном итоге протеинурию [23]. Гломерулопатия при ожирении характеризуется гломеруломегалией, которая проявляется сама по себе или в сочетании со вторичным очаговым сегментарным гломерулосклерозом, часто обнаруживаемым в перитубулярной области клубочков [24]. При биопсии выявляются структурные изменения, включающие гломеруломегалию, снижение плотности подоцитов и увеличение ширины подоцитарных ножек [24], увеличение объёма клубочков с соответствующим снижением плотности подоцитов, увеличение мезангиального матрикса, мезангиальный склероз и утолщение базальной мембраны клубочков [25]. Клинические проявления, возникающие в результате этих нарушений, включают постепенное прогрессирование протеинурии в субнефротическом диапазоне (менее 3,5 г/сут), которая может проявляться отдельно или в сочетании с более выраженной почечной недостаточностью [24]. Явный нефротический синдром встречается редко [19].

Инсулинорезистентность является независимым фактором риска и предиктором развития и прогрессирования почечной патологии, включая уrolитиаз, кистозную болезнь почек и опухоли почек [26]. Это связано со свойствами инсулина - способностью индуцировать дилатацию афферентной

артериолы клубочка, приводя к повышению внутриклубочкового давления и через активацию синтеза факторов роста (ИФР-1, ИФР-2) и фиброгенеза участвовать в гипертрофии клубочков и гломерулосклерозе [8]. У детей с висцеральным ожирением предикторами развития патологии почек являются гиперлептинемия, повышение атерогенности сыворотки крови за счет снижения липопротеидов высокой плотности и увеличения липопротеидов низкой плотности [27]. В доступной литературе сведений по креатинину у детей с ожирением очень мало. Одна из немногочисленных работ, в рамках которой исследовался креатинин в моче, посвящена исследованию таких мочевых маркеров повреждения почек при ожирении у детей, таких как KIM-1 (человеческая молекула повреждения почек-1 методом иммуноферментного анализа), NGAL (человеческий липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, известный как липокалин 2 – маркер острого повреждения почек), IL-18 (интерлейкин-18). В этой работе также рекомендуется определение растворимых рецепторов лептина для выявления групп риска повреждения почек при ожирении у детей [28, 29].

Дислипидемия и перегрузка свободными жирными кислотами – это еще одна причина поражения почек и развития эндотелиальной дисфункции вследствие форсированного образования активных форм кислорода. Накоплению свободных жирных кислот в клетке способствуют низкий уровень адипонектина, лептинорезистентность и цитокины, которые препятствуют захвату свободных жирных кислот митохондриями и ингибируют их окисление [30]. Гиперлипидемия ведёт к прогрессированию почечной недостаточности, так как механизм повреждения мезангиальных и эпителиальных клеток почечных клубочков липидами аналогичен образованию атеросклеротической бляшки в сосудах [31].

В нефрологии в настоящее время выделяют так называемые мочевые маркеры повреждения почек, к которым относят KIM-1 (молекула повреждения почек-1), NGAL (липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой), IL-18 (интерлейкин-18), β 2-m (бета-2-микроглобулин). Они описаны как потенциально значимые для обструктивных уropатий, тубуло-интерстициальных повреждений почек у детей [32]. В единичных работах установлено диагностическое значение содержания в моче KIM-1 [33], NGAL, KIM-1, IL-18 [34], оценка которых рекомендуется для выявления раннего повреждения почек у детей с экзогенно-конституциональным ожирением.

Заключение. По результатам проведенного анализа можно сделать вывод, что конституционально-экзогенное ожирение ассоциируется прежде всего с хроническим нарушением функции почек. Это подтверждает описанную в литературе роль ожирения в развитии хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности и позволяет рекомендовать детям с ожирением проведение углубленного обследования функции почек. Таким образом, статус пациентов с ожирением надо рассматривать под призмой хронического воспаления неинфекционного генеза, вызванного нарушением регуляции в системе лептин-адипонектин, сопровождающимся иммунной гиперпродукцией воспалительных медиаторов [35]. Данное состояние можно охарактеризовать, как метавоспаление на фоне высококалорийного питания и малоподвижного образа жизни [36]. Важно понимать механизмы, лежащие в основе болезней почек, связанных с ожирением, чтобы разработать новые подходы к профилактике этих заболеваний [11].

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions. The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Source of financing. The authors declare no external funding to conduct the research and publish the article.

Список источников

1. Джумагазиев А. А., Конь И. Я., Безрукова Д. А., Богданьянц М. В., Акмаева Л. М., Усаева О. В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия // Вопросы детской диетологии. 2018. Т. 16, № 3. С. 49–56. doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56.

2. Джумагазиев А. А., Брысина Н. Р., Лихачева Н. С., Безрукова Д. А., Богданьянц М. В., Акмаева Л. М., Усаева О. В. Динамика распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей города Астрахани // Актуальные вопросы современной медицины. Астрахань: Астраханский гос. мед. ун-т, 2016. С. 84–85.
3. Childhood obesity and overweight remain a major concern across the Region, new WHO report finds 4 November 2025. News release. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/04-11-2025-childhood-obesity-and-overweight-remain-a-major-concern-across-the-region--new-who-report-finds>.
4. Кутырина И. М. Гломерулопатия, ассоциированная с ожирением: механизмы развития, клиническое течение // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 6. С. 97–101. doi: 10.17116/terarkh201789697-101.
5. Cullberg K. B., Christiansen T., Paulsen S. K., Bruun J. M., Pedersen S. B., Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects // Obesity (Silver Spring). 2013. T. 21, no. 3. P. 454–60. doi: 10.1002/oby.20060. PMID: 23401397.
6. Шишкова Ю. Н., Миняйлова Н. Н., Ровда Ю. И., Казакова Л. М. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы) // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. Т. 2, № 73. С. 9–15.
7. Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Красиков С. И., Зорин И. В., Кулагина Е. П., Николаева С. Н. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы) // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С. 24–33.
8. Вялкова А. А., Лебедева Е. Н., Афонина С. Н., Чеснокова С. А., Куценко Л. В., Лукерина Е. В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы) // Нефрология. 2017. Т. 21, № 3. С. 25–38.
9. Смирнова Н. Н., Куприенко Н. Б. Инсулинорезистентность и нефропатия при ожирении у детей // Нефрология. 2016. Т. 20, № 3. С. 28–34.
10. Kovesdy C. P., Furth S. and Zoccali C. Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic // Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2017. Vol. 28. P. 241–252. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.202776>.
11. Jiang Z., Wang Y., Zhao X., Cui H., Han M., Ren X., Gang X., Wang G. Obesity and chronic kidney disease // American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2023. Vol. 324, no. 1. P. E24–E41. doi: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
12. Hti Lar Seng N. S., Lohana P., Chandra S., Jim B. The Fatty Kidney and Beyond: A Silent Epidemic // American Journal of Medicine. 2023. Vol. 136, no. 10. P. 965–974. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.06.025.
13. Nawaz S., Chinnadurai R., Al-Chalabi S., Evans P., Kalra P. A., Syed A. A., Sinha S. Obesity and chronic kidney disease: A current review // Obesity Science & Practice. 2023. Vol. 9, no. 2. P. 61–74. doi: 10.1002/osp4.629.
14. Hirst J. A., Hill N. R., O'Callaghan C. A., Lasserson D., McManus R. J., Ogburn E., Ordóñez J. M. Mena, Shine B., Taylor C. J., Vazquez-Montes M. D., Yang Y., Hobbs R., Richard F. D. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study // British Journal of General Practice. 2020. Vol. 70, no. 693. P. 285–293. doi: 10.3399/bjgp20X708245.
15. Lung T., Jan S., Tan E. J., Killedar A., Hayes A. Impact of overweight, obesity and severe obesity on life expectancy of Australian adults // International Journal of Obesity. 2019. Vol. 43, no. 4. P. 782–789. doi: 10.1038/s41366-018-0210-2.
16. Khera A. V., Chaffin M., Wade K. H., Zahid S., Brancale J., Xia R., Distefano M., Senol-Cosar O., Haas M. E., Bick A., Aragam K. G., Lander E. S., Smith G. D., Mason-Suares H., Fornage M., Lebo M., Timpson N. J., Kaplan L. M., Kathiresan S. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood // Cell. 2019. Vol. 177, no. 3. P. 587–596. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
17. Elks C. E., Hoed M. D., Zhao J. H., Sharp S. J., Wareham N. J., Loos R. J. F., Ong K. K. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression // Frontiers in Endocrinology. 2012. Vol. 3, no. 29. doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
18. Rohde K., Keller M., la Cour Poulsen L., Blüher M., Kovacs P., Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity // Metabolism. 2019. Vol. 92. P. 37–50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
19. Huvenne H., Dubern B., Clément K., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016 // Obesity Facts. 2016. Vol. 9, № 3. P. 158–173. doi: 10.1159/000445061.
20. Spoto B. G., Mattace-Raso F. U. S., Sijbrands E. J. G., Mallamaci F., Leonardis D., Aucella F., Testa A., Gesuete A., Sanguedolce M. C., D'Arrigo G., Parlongo R. M., Pisano A., Torino C., Enia G., Tripepi G., Postorino M., Zoccali C. The fat-mass and obesity-associated gene (FTO) predicts mortality in chronic kidney disease of various severity // Nephrology Dialysis Transplantation. 2012. Vol. 27, no. 4. P. 58–62. doi: 10.1093/ndt/gfs550.
21. Yengo L., Sidorenko J., Kempner K. E., Zheng Z., Wood A. R., Weedon M. N., Frayling T. M., Hirschhorn J., Yang J., Visscher P. M. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry // Human Molecular Genetics. 2018. Vol. 27, no. 20. P. 3641–3649. doi: 10.1093/hmg/ddy271.
22. Vázquez-Moreno M., Locia-Morales D., Valladares-Salgado A., Sharma T., Perez-Herrera A., Gonzalez-Dzib R., Rodríguez-Ruiz F., Wacher-Rodarte N., Cruz M., Meyre D. The MC4R p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity dependent and independent effects // Scientific Reports. 2021. Vol. 11, no. 1. P. 3097. doi: 10.1038/s41598-021-82728-w.

23. D'Agati V. D., Chagnac A., de Vries A. P., Levi M., Porrini E., Herman-Edelstein M., Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis // *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12, no. 8. P. 453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
24. Yang S., Cao C., Deng T., Zhou Z. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention // *Kidney and Blood Pressure Research*. 2020. Vol. 45, no. 4. P. 510–522. doi: 10.1159/000507784.
25. Pommer W. Preventive nephrology: the role of obesity in different stages of chronic kidney disease // *Kidney Disease*. 2018. Vol. 4, no. 4. P. 199–204. doi: 10.1159/000490247.
26. Тюзиков И. А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек // *Сахарный диабет*. 2014. Т. 17, № 1. С. 47–56. <https://doi.org/10.14341/DM2014147-56>.
27. Исмаилов С. И., Мунинова С. У. Роль дислипидемии в развитии нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы) // *Международный эндокринологический журнал*. 2019. Т. 15, № 8. С. 644–648. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191689.
28. Чубаров Т. В., Гребенникова И. В., Жданова О. А., Шаршова О. Г., Бузулукина И. Н. Патологические особенности гормональной активности жировой ткани при ожирении у детей // *Вестник новых медицинских технологий*. 2023. № 3. С. 82–86.
29. Чубаров Т. В. Эпидемиология, клиничко-метаболические особенности течения и профилактика ожирения у детей воронежской области. Воронеж, 2023. 26 с.
30. Смирнова Н. Н., Купrienko Н. Б., Жестянникова Е. И. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т. 4, № 2. С. 35–41.
31. Федорова Е. Ю., Кутырина И. М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2006. Т. 8, № 2. С. 102–111.
32. Greenberg J. H., Kakajiwal A., Chirag R., Furth S. Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children // *Pediatric Nephrology*. 2018. Vol. 33, № 6. P. 925–933. doi: 10.1007/s00467-017-3701-9.
33. Ding W., Mak R. H. Early markers of obesity-related renal injury in childhood // *Pediatric Nephrology*. 2015. Vol. 30, no. 1. P. 1–4. doi: 10.1007/S00467-014-2976-3.
34. Настаушева Т. Л., Чубаров Т. В., Хан А. В., Кулакова Е. Н., Волосовец Г. Г., Чичуга Е. М., Николаев А. О. Новые маркеры повреждения почек у детей с ожирением // *Нефрология и диализ*. 2021. Т. 23, № 4. С. 499–507.
35. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S. E. Obesity and immune status in children // *Current Opinion in Pediatrics*. 2020. Vol. 32, no. 6. P. 805–815.
36. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection // *Immunity*. 2019. Vol. 51, no. 5. P. 794–811.

References

1. Dzhumagaziev A. A., Kon I. Ya., Bezrukova D. A., Bogdanyants M. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V. Obesity in children: prevalence, possible causes and consequences. *Voprosy detskoj dietologii = Questions of children's dietetics*. 2018; 16 (3): 49–56. doi: 10.20953/1727-5784-2018-3-49-56 (In Russ.).
2. Dzhumagaziev A. A., Brysina N. R., Likhacheva N. S., Bezrukova D. A., Bogdanyants M. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V. Dynamics of prevalence of overweight and obesity in children of Astrakhan. *Aktualnye voprosy sovremennoy meditsiny = Current Issues in Modern Medicine*. Astrakhan: Asrtakhan State Medical University; 2016 : 84–85 (In Russ.).
3. World Health Organization. Childhood obesity and overweight remain a major concern across the Region, new WHO report finds. News release. 4 Nov 2025. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/04-11-2025-childhood-obesity-and-overweight-remain-a-major-concern-across-the-region--new-who-report-finds>.
4. Kutyryna I. M. Obesity-associated glomerulopathy: mechanisms of development and clinical course. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017; 89 (6): 97–101. doi: 10.17116/terarkh201789697-101 (In Russ.).
5. Cullberg K. B., Christiansen T., Paulsen S. K., Bruun J. M., Pedersen S. B., Richelsen B. Effect of weight loss and exercise on angiogenic factors in the circulation and in adipose tissue in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (3): 454–460. doi: 10.1002/oby.20060.
6. Shishkova Yu. N., Minyaylova N. N., Rovda Yu. I., Kazakova L. M. Mechanisms of kidney damage in obesity and metabolic syndrome. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass*. 2018; (73): 9–15 (In Russ.).
7. Vyalkova A. A., Lebedeva E. N., Krasikov S. I., Zorin I. V., Kulagina E. P., Nikolaeva S. N. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity. *Nefrologiya = Nephrology*. 2014; 18 (3): 24–33 (In Russ.).
8. Vyalkova A. A., Lebedeva E. N., Afonina S. N., Chesnokova S. A., Kutsenko L. V., Lukerina E. V. Kidney disease and obesity: molecular relationships and new diagnostic approaches. *Nefrologiya = Nephrology*. 2017; 21 (3): 25–38 (In Russ.).
9. Smirnova N. N., Kuprienko N. B. Insulin resistance and nephropathy in obese children. *Nefrologiya = Nephrology*. 2016; 20 (3): 28–34 (In Russ.).
10. Kovesdy C. P., Furth S., Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2017; 28: 241–252. doi: 10.4103/1319-2442.202776.

11. Jiang Z., Wang Y., Zhao X., Cui H., Han M., Ren X., Gang X., Wang G. Obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2023; 324 (1): E24–E41. doi: 10.1152/ajpendo.00179.2022.
12. Hti Lar Seng N. S., Lohana P., Chandra S., Jim B. The fatty kidney and beyond: a silent epidemic. *American Journal of Medicine*. 2023; 136 (10): 965–974. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.06.025.
13. Nawaz S., Chinnadurai R., Al-Chalabi S., Evans P., Kalra P. A., Syed A. A., Sinha S. Obesity and chronic kidney disease: a current review. *Obesity Science & Practice*. 2023; 9 (2): 61–74. doi: 10.1002/osp4.629.
14. Hirst J. A., Hill N. R., O'Callaghan C. A., Lasserson D., McManus R. J., Ogburn E., Ordóñez-Mena J. M., Shine B., Taylor C. J., Vazquez-Montes M. D., Yang Y., Hobbs R., Richards F. D. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen: a UK population-based cohort study. *British Journal of General Practice*. 2020; 70 (693): 285–293. doi: 10.3399/bjgp20X708245.
15. Lung T., Jan S., Tan E. J., Killedar A., Hayes A. Impact of overweight, obesity and severe obesity on life expectancy of Australian adults. *International Journal of Obesity*. 2019; 43 (4): 782–789. doi: 10.1038/s41366-018-0210-2.
16. Khera A. V., Chaffin M., Wade K. H., Zahid S., Brancale J., Xia R., Distefano M., Senol-Cosar O., Haas M. E., Bick A., Aragam K. G., Lander E. S., Smith G. D., Mason-Suares H., Fornage M., Lebo M., Timpson N. J., Kaplan L. M., Kathiresan S. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. *Cell*. 2019; 177 (3): 587–596. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
17. Elks C. E., Hoed M., Zhao J. H., Sharp S. J., Wareham N. J., Loos R. JF., Ong K. K. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Frontiers in Endocrinology*. 2012; 3: 29. doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
18. Rohde K., Keller M., la Cour Poulsen L., Blüher M., Kovacs P., Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019; 92: 37–50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
19. Huvenne H., Dubern B., Clément K., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments. *Obesity Facts*. 2016; 9 (3): 158–173. doi: 10.1159/000445061.
20. Spoto B., Mattace-Raso F., Sijbrands E., Mallamaci F., Leonardis D., Aucella F., Testa A., Gesuete A., Sanguedolce M. C., D'Arrigo G., Parlongo R. M., Pisano A., Torino C., Enia G., Tripepi G., Postorino M., Zoccali C. The fat-mass and obesity-associated gene (FTO) predicts mortality in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 27 (4): 58–62. doi: 10.1093/ndt/gfs550.
21. Yengo L., Sidorenko J., Kemper K. E., Zheng Z., Wood A. R., Weedon M. N., Frayling T. M., Hirschhorn J., Yang J., Visscher P. M. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*. 2018; 27 (20): 3641–3649. doi: 10.1093/hmg/ddy271.
22. Vázquez-Moreno M., Locia-Morales D., Valladares-Salgado A., Sharma T., Perez-Herrera A., Gonzalez-Dzib R., Rodríguez-Ruiz F., Wachter-Rodarte N., Cruz M., Meyre D. The MC4R p.Ile269Asn mutation confers a high risk for type 2 diabetes in the Mexican population via obesity-dependent and independent effects. *Scientific Reports*. 2021; 11: 3097. doi: 10.1038/s41598-021-82728-w.
23. D'Agati V. D., Chagnac A., de Vries A. P.J., Levi M., Porrini E., Herman-Edelstein M., Praga M. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12 (8): 453–471. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
24. Yang S., Cao C., Deng T., Zhou Z. Obesity-related glomerulopathy: a latent change in obesity requiring more attention. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2020; 45 (4): 510–522. doi: 10.1159/000507784.
25. Pommer W. Preventive nephrology: the role of obesity in different stages of chronic kidney disease. *Kidney Disease*. 2018; 4 (4): 199–204. doi: 10.1159/000490247.
26. Tyuzikov I. A. Insulin resistance as a systemic factor in kidney disease pathogenesis. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2014; 17 (1): 47–56. doi: 10.14341/DM2014147-56. (In Russ.).
27. Ismailov S. I., Muminova S. U. Role of dyslipidemia in development of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiiy zhurnal = International Endocrinological Journal*. 2019; 15 (8): 644–648. doi: 10.22141/2224-0721.15.8.2019.191689 (In Russ.).
28. Chubarov T. V., Grebennikova I. V., Zhdanova O. A., Sharshova O. G., Buzulukina I. N. Pathophysiological features of hormonal activity of adipose tissue in obese children. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Bulletin of New Medical Technologies*. 2023; (3): 82–86 (In Russ.).
29. Chubarov T. V. Epidemiologiya, kliniko-metabolicheskie osobennosti techeniya i profilaktika ozhireniya u detey Voronezhskoy oblasti = Epidemiology and clinical-metabolic features of obesity in children of the Voronezh region. *Voronezh*; 2023 (In Russ.).
30. Smirnova N. N., Kuprienko N. B., Zhestyannikova E. I. Endothelial dysfunction in obese children. *Medsina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice*. 2019; 4 (2): 35–41 (In Russ.).
31. Fedorova E. Yu., Kutyryna I. M. Mechanisms of progression of kidney damage in obesity. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2006; 8 (2): 102–111 (In Russ.).
32. Greenberg J. H., Kakajiwala A., Chirag R., Furth S. Emerging biomarkers of chronic kidney diseases in children. *Pediatric Nephrology*. 2018; 33 (6): 925–933. doi: 10.1007/s00467-017-3701-9.
33. Ding W., Mak R. H. Early markers of obesity-related renal injury in childhood. *Pediatric Nephrology*. 2015; 30 (1): 1–4. doi: 10.1007/S00467-014-2976-3.

34. Nastaushcheva T. L., Chubarov T. V., Khan A. V., Kulakova E. N., Volosovets G. G., Chichuga E. M., Nikolaev A. O. New biomarkers of kidney damage in obese children. *Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis*. 2021; 23 (4): 499–507 (In Russ.).

35. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children. *Current Opinion in Pediatrics*. 2020; 32 (6): 805–815.

36. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*. 2019; 51 (5): 794–811.

Информация об авторах

Д. А. Безрукова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6819-5797 e-mail: dina-bezrukova@mail.ru;

А. А. Джумагазиев, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-7202-5501, e-mail: anver_d@mail.ru;

Н. Ю. Отто, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 000-0003-4249-2226, e-mail: natalia.otto@yandex.ru;

Д. Ф. Сергиенко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

Е. И. Каширская, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4271-543X, e-mail: kmn2001@mail.ru;

М. В. Богданьянц, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4130-4006, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru;

А. В. Филипчук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-1081-5687, e-mail: filipchuk777797@yandex.ru;

Т. Д. Безруков, ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-6557-9872, e-mail: pockeymon@mail.ru.

Information about the authors

D. A. Bezrukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6819-5797, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru;

A. A. Dzhumagaziev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-7202-5501, e-mail: anver_d@mail.ru;

N. Yu. Otto, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 000-0003-4249-2226, e-mail: natalia.otto@yandex.ru;

D. F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

E. I. Kashirskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4271-543X, e-mail: kmn2001@mail.ru;

M. V. Bogdanyants, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4130-4006, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru;

A. V. Filipchuk, Assistant Professor of the Department, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-1081-5687, e-mail: filipchuk777797@yandex.ru;

T. D. Bezrukov, Assistant Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-6557-9872, e-mail: pockeymon@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 30.04.2025; одобрена после рецензирования 02.04.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 30.04.2025; approved after reviewing 02.04.2026; accepted for publication 01.06.2026.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.022.6-085:578.76

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34>

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОСНОВ ПАТОГЕНЕЗА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ СТРАТЕГИЯМ

Екатерина Башировна Касимова, Ольга Александровна Башкина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Вирус Эпштейна-Барр, инфицирующий более 95 % населения мира, представляет значительную угрозу для здоровья детей, являясь триггером широкого спектра патологий: от инфекционного мононуклеоза до онкологических и аутоиммунных заболеваний. В данном обзоре проанализированы современные эпидемиологические тенденции, демонстрирующие выраженную социоэкономическую зависимость динамики сероконверсии, которая проявляется феноменом «отсроченного инфицирования» в развитых странах, ассоциированным с повышенным риском манифестных форм. Детально освещены молекулярные механизмы персистенции и патогенеза вируса Эпштейна-Барр, включая стратегии иммунного ускользания и манипуляции сигнальными путями клетки-хозяина (NF-κB, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR), а также роль генетической предрасположенности в определении исходов инфекции. Особое внимание уделено современным и перспективным подходам к диагностике и терапии: количественному определению вирусной нагрузки, иммунофенотипированию, применению моноклональных антител (ритуксимаб, брентуксимаб ведотин), адоптивному трансферу вирус-специфических Т-лимфоцитов и ингибиторам сигнальных киназ (Syk, BTK, JAK, mTOR). Подчеркнута необходимость разработки профилактических вакцин на основе современных платформ (мРНК, наночастицы). Обоснован интегративный персонализированный подход к ведению пациентов, сочетающий вирусологический, иммунологический и генетический мониторинг для стратификации риска и выбора оптимальной стратегии вмешательства.

Ключевые слова: вирус Эпштейна-Барр, дети, эпидемиология, иммунопатогенез, персонализированная терапия, инфекционный мононуклеоз, онкогенные вирусы, вирус-ассоциированные лимфопролиферативные заболевания, иммунотерапия, вакцинация, биомаркеры, предиктивная медицина

Для цитирования: Касимова Е. Б., Башкина О. А. Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр: от молекулярных основ патогенеза к персонализированным терапевтическим стратегиям // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 26–34. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION: FROM MOLECULAR BASES OF PATHOGENESIS TO PERSONALIZED THERAPEUTIC STRATEGIES

Ekaterina B. Kasymova, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Epstein-Barr virus, which infects more than 95 % of the world's population, poses a significant threat to the health of children, being a trigger for a wide range of pathologies - from infectious mononucleosis to cancer and autoimmune diseases. This review analyzes modern epidemiological trends that demonstrate a pronounced socioeconomic dependence of the dynamics of seroconversion, which is manifested by the phenomenon of “delayed infection” in developed countries, associated with an increased risk of manifest forms. The molecular mechanisms of Epstein-Barr virus persistence and pathogenesis are covered in detail, including immune evasion strategies and manipulation of host cell signaling pathways (NF-κB, JAK/STAT, PI3K/Akt/mTOR), as well as the role of genetic predisposition in determining the outcome of infection. Particular attention is paid to modern and promising approaches to diagnostics and therapy: quantitative determination of viral load, immunophenotyping, the use of monoclonal

antibodies (rituximab, brentuximab vedotin), adoptive transfer of virus-specific T-lymphocytes and inhibitors of signaling kinases (Syk, BTK, JAK, mTOR). The need to develop preventive vaccines based on modern platforms (mRNA, nanoparticles) is emphasized. An integrative personalized approach to patient care is substantiated, combining virological, immunological and genetic monitoring for risk stratification and selection of the optimal intervention strategy.

Key words: Epstein-Barr virus, children, epidemiology, immunopathogenesis, personalized therapy, infectious mononucleosis, oncogenic viruses, virus-associated lymphoproliferative diseases, immunotherapy, vaccination, biomarkers, predictive medicine

For citation: Kasymova E. B., Bashkina O. A. Epstein-Barr virus infection: from molecular basis of pathogenesis to personalized therapeutic strategies. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 26–34. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-26-34> (In Russ.).

Введение. Глобальная распространенность вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) достигает поразительных показателей, охватывая более 95 % взрослого населения мира [1–6], при этом первичное инфицирование в детском возрасте представляет собой сложную иммунологическую и диагностическую проблему [7–10], требующую междисциплинарного подхода, поскольку традиционное представление о ВЭБ как о возбудителе инфекционного мононуклеоза значительно уступает по своей актуальности современному пониманию его роли в канцерогенезе, аутоиммунных процессах и формировании хронической иммунной дисфункции, что особенно ярко проявляется в педиатрической практике, где незрелость иммунной системы и генетические предрасположенности создают уникальные условия для персистенции вируса и развития жизнеугрожающих осложнений [11–14].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия демонстрируют парадоксальную динамику сероконверсии в различных популяциях: в развивающихся странах инфицирование происходит практически повсеместно уже к трехлетнему возрасту, протекая преимущественно бессимптомно, тогда как в развитых странах наблюдается выраженный феномен «отсроченного инфицирования», при котором до 30–50 % подростков остаются серонегативными, что при первичном заражении в этой возрастной группе приводит к манифестации инфекционного мононуклеоза в 70–75 % случаев, причем течение заболевания часто характеризуется более тяжелыми формами [15, 16], создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения [15, 17].

Молекулярные механизмы вирусного патогенеза раскрывают «изохренную» стратегию персистенции, основанную на сложной манипуляции клеточными сигнальными путями [18–20]. Ключевую роль в этом играют латентные мембранные белки LMP1 и LMP2A, которые функционально имитируют активированный рецептор CD40 и В-клеточный рецептор соответственно [19–22]. Это приводит к постоянной активации канонического и неканонического путей NF-κB, JAK/STAT и PI3K/Akt/mTOR, что индуцирует пролиферацию, блокирует программируемую клеточную смерть через регуляцию семейства белков Bcl-2 и изменяет метаболический профиль инфицированной клетки в сторону аэробного гликолиза, создавая таким образом фенотип, устойчивый к иммунному надзору и предрасположенный к злокачественной трансформации при накоплении дополнительных генетических повреждений [23, 24].

Вирусные онкопротеины EBNA3A, EBNA3C и EBNA1 осуществляют тонкую эпигенетическую регуляцию, модулируя гистоновые модификации и ДНК-метилирование промоторных областей ключевых опухолевых супрессоров (таких как p16INK4A и BIM) и клеточных онкогенов [25, 26]. В то же время вирусные микроРНК кластера BART участвуют в посттранскрипционном подавлении иммунных медиаторов и проапоптотических факторов, создавая многоуровневую систему иммунного ускользания [27–30].

Иммунный ответ при первичной инфекции характеризуется экстенсивной экспансией вирус-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов, составляющих до 40–50 % периферического лимфоцитарного пула при остром инфекционном мононуклеозе, однако вирус выработал эффективные механизмы противодействия, включая подавление экспрессии молекул HLA класса I через действие белка BNLF2a, ингибирующего TAP комплекс, экспрессию вирусного интерлейкина-10 (vIL-10), подавляющего функцию дендритных клеток и макрофагов, и селективную экспрессию латентных антигенов с ограниченным иммуногенным потенциалом, что в совокупности обеспечивает формирование пожизненной персистенции в памяти В-лимфоцитов [31, 32].

Генетическая архитектура хозяина играет определяющую роль в исходах инфекции, где полиморфизмы в локусах главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02) ассоциированы с повышенным риском развития рассеянного склероза [33–36], в то время как аллельные варианты генов иммунного ответа (IL10RA, TNFα) модулируют тяжесть острой инфекции, и моногенные дефекты в генах, кодирующих перфорин (PRF1), регуляторы апоптоза (XIAP/BIRC4) или

компоненты дегрануляции (UNC13D, STX11) предрасполагают к развитию гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза и семейных лимфопролиферативных синдромов, требующих ранней диагностики и проведения агрессивной иммуносупрессивной терапии [37, 38].

Диагностический алгоритм при подозрении на ВЭБ-ассоциированную патологию должен включать комплексное серологическое тестирование с определением авидности IgG к вирусному капсидному антигену, количественное определение вирусной нагрузки в крови методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, расширенное иммунофенотипирование лимфоцитов с оценкой активационных маркеров (CD38, HLA-DR) и субпопуляций В-клеток, а при наличии показаний – молекулярно-генетическое тестирование для исключения первичных иммунодефицитов, поскольку своевременная идентификация пациентов с наследственными дефектами иммунитета позволяет коренным образом изменить тактику ведения и улучшить прогноз [2, 39–41].

Современные терапевтические стратегии эволюционируют от симптоматической терапии к целенаправленным вмешательствам, среди которых моноклональные антитела, нацеленные на CD20 (ри-туксимаб), демонстрируют высокую эффективность при В-клеточных лимфопролиферативных заболеваниях, уменьшая вирусную нагрузку на 2–3 log10, однако их применение сопряжено с риском длительной В-лимфопении, в то время как блокада CD30 рецептора конъюгированными антителами (брентуксимаб ведотин) показала многообещающие результаты при ВЭБ-ассоциированных лимфомах [42–44].

Высокая эффективность адоптивного трансфера вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, манифестирующаяся общей частотой ответа 80–90 % и развитием длительных ремиссий, обуславливает его переход в категорию терапевтических вмешательств первой линии для лечения рефрактерной хронической активной ВЭБ-инфекции и посттрансплантационных лимфопролиферативных осложнений, при том что генерация данных клеточных продуктов *ex vivo*, направленных против широкого спектра латентных антигенов, остается прерогативой высокоспециализированных центров, что ограничивает его широкое клиническое применение [45].

Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей открывают новые перспективы для таргетной терапии: ингибиторы киназ Syk (селезеночной тирозинкиназы; фостаматиниб) и ВТК (тирозинкиназы Брутона; ибрутиниб) эффективно блокируют пролиферацию инфицированных В-клеток в доклинических моделях [46, 47], ингибиторы JAK (Янус-киназа; руксолитиниб) демонстрируют клиническую пользу при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, модулируя цитокиновый шторм [48], а ингибиторы mTOR (мишени рапамицина у млекопитающих; сиролимус) показали способность подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз в ВЭБ-трансформированных клетках [49].

Разработка профилактической вакцины остается приоритетным направлением, при этом современные платформы, включая вакцины на основе матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), кодирующие gp350 и gB гликопротеины, наночастицы, несущие мультимерные антигены, и рекомбинантные вирусные векторы, экспрессирующие Т-клеточные эпитопы латентности, индуцируют мощный гуморальный и клеточный иммунный ответ в доклинических исследованиях, хотя их эффективность в предотвращении инфицирования или развития заболевания еще предстоит оценить в масштабных клинических исследованиях [50–52].

Персонализированный подход к ведению пациентов требует разработки интегрированных диагностических алгоритмов, сочетающих определение вирусной нагрузки, иммунологического статуса и генетического профиля, что позволит стратифицировать пациентов по риску развития осложнений и выбрать оптимальную стратегию вмешательства – от тактики активного наблюдения при низком риске до аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при идентификации летальных генетических дефектов.

Заключение. Современное понимание инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в педиатрии представляет собой динамично развивающуюся область, где интеграция вирусологии, иммунологии, генетики и трансляционной медицины создает беспрецедентные возможности для перехода от симптоматического лечения к предиктивно-превентивной модели (основанной на прогнозировании и предупреждении) управления этим многоликим патогеном, способной коренным образом изменить долгосрочный прогноз и качество жизни пациентов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection // *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 343, no. 7. P. 481–492. doi: 10.1056/NEJM200008173430707
2. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr Virus // *Microbiology Spectrum*. 2016. Vol. 4, no. 3. P. 11–28. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015
3. Jenson H. B. Epstein-Barr virus // *Pediatrics in Review*. 2011. Vol. 32, no. 9. P. 375–384. doi: 10.1542/pir.32-9-375
4. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Зулькарнеев Р. Ш. Динамика герпесвирусных инфекций у детей Астраханской области по данным ПЦР-диагностики // *Астраханский медицинский журнал*. 2012. Т. 7, № 2. С. 116–119.
5. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Енгибарян К. Ж., Кантемирова Б. И. Клинико-эпидемиологические аспекты Эпштейн-Барр вирусной инфекции // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т/ 12, № 3. С. 6–12.
6. Соломай Т. В. Многолетняя динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019. Т. 63, № 4. С 186–192. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192
7. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М. Ключевые вопросы диагностики и лечения инфекционного мононуклеоза // *Астраханский медицинский журнал*. 2016. Т. 11, № 3. С. 38–44.
8. Касымова Е. Б., Башкина О. А., Галимзянов Х. М., Неталиева С. Ж. Инфекционный мононуклеоз у детей, ассоциированный с вирусами герпеса 4-го и 5-го типов // *Инфекционные болезни*. Москва, 2012. Т. 10, № 2. С. 44–47.
9. Тянь Н. С., Бабаченко И. В., Голева О. В., Орлова Е. Д., Безверхая Н. С., Калинин Р. С., Цай В. В., Пинковская Е. В., Крылов А. В., Кусакина А. В., Эйсмонт Ю. А., Мукомолова А. Л., Базиян Е. В. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6 – этиологии у детей // *Детские инфекции*. 2023. Т. 22, № 4. С. 34–38.
10. Суздальцева Н. А. Хроническая Эпштейна-Барр вирусная инфекция: патогенетические особенности при респираторной патологии, ассоциированной с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов. Уфа, 2022. 24 с.
11. Borghol A. H., Bitar E. R., Hanna A., Naim G., Rahal E. A. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases // *Critical Reviews in Microbiology*. 2025. Vol. 51, no. 2. P. 296–316. doi: 10.1080/1040841X.2024.2344114
12. Morawiec N., Adamczyk B., Spyra A., Herba M., Boczek S., Korbel N., Polechoński P., Adamczyk-Sowa M. The Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases // *Medicina (Kaunas)*. 2025. Vol. 61, no. 7. P. 1148. doi: 10.3390/medicina61071148.
13. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer // *Cancer Science*. 2019. Vol. 110, no. 4. P. 1132–1139. doi: 10.1111/cas.13954.
14. Li H., Lee C. Y., Delecluse H. J. Epstein-Barr virus lytic replication and cancer // *Current Opinion in Virology*. 2025. Vol. 70. P. 101438. doi: 10.1016/j.coviro.2024.101438.
15. Куликова М. М., Соломай Т. В. Оценка эпидемической ситуации при диагностике инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, у лиц 15 лет и старше с описанием клинического случая // *Санитарный врач*. 2020. № 2. С. 20–27.
16. Ding B., Zhang Y., Wu Y., Li Y. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection // *Journal of Medical Virology*. 2024. Vol. 96, no. 10. P. 29960. doi: 10.1002/jmv.29960.
17. Bencina G., Oliver E., Meiwald A., Hughes R., Morais E., Weston G., Sundström K. Global burden and economic impact of vaccine-preventable cancer mortality // *Journal of Medical Economics*. 2024. Vol. 27. P. 9–19. doi: 10.1080/13696998.2024.2350877.
18. Young L. S., Yap L. F., Murray P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises // *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16, no. 12. P. 789–802. doi: 10.1038/nrc.2016.92.

19. Huang J., Zhang X., Nie X., Zhang X., Wang Y., Huang L., Geng X., Li D., Zhang L., Gao G., Gao Pu Assembly and activation of EBV latent membrane protein 1 // *Cell*. 2024. Vol. 187, no. 18. P. 4996–5009. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.021
20. Yao Y., Kong W., Yang L., Ding Y., Cui H. Immunity and Immune Evasion Mechanisms of Epstein-Barr Virus // *Viral Immunology*. 2023. Vol. 36, no. 5. P. 303–317. doi: 10.1089/vim.2022.0200.
21. Rensing M. E., van Gent M., Gram A. M., Hooykaas M. J., Piersma S. J., Wiertz E. J. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015. Vol. 391. P. 355–381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_12.
22. Kalla M., Hammerschmidt W. Human B cells on their route to latent infection--early but transient expression of lytic genes of Epstein-Barr virus // *European Journal of Cell Biology*. 2012. Vol. 91, no. 1. P. 65–69. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.01.014.
23. Brune M. M., Juskevicius D., Haslbauer J., Dirnhofer S., Tzankov A. Genomic Landscape of Hodgkin Lymphoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, no. 4. P. 682. doi: 10.3390/cancers13040682.
24. Alabiad M. A., Said W. M. M., Saad R. H. F., Balata R., Mahmoud A. A., Metwally E. A., Shalaby A. M., Samy W., Yehia A. M., Yahia A. I. O., Alorini M., Abdelrahman D. I. Epstein-Barr Virus Promotes Tumorigenicity and Worsens Hodgkin Lymphoma Prognosis by Activating JAK/STAT and NF- κ B Signaling Pathways // *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2024. Vol. 49, no. 2. P. 88–100. doi: 10.30476/IJMS.2023.97287.2896.
25. Kang M. S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes // *Experimental and Molecular Medicine*. 2015. Vol. 47, no. 1. P. 131. doi: 10.1038/emm.2014.84.
26. McGeoch D. J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains // *Virology*. 2007. Vol. 359, no. 1. P. 1–5. doi: 10.1016/j.virol.2006.10.009.
27. De Re V., Caggiari L., De Z. M., Fanotto V., Miolo G., Puglisi F., Cannizzaro R., Canzonieri V., Steffan A., Farruggia P., Lopci E., d'Amore S. G. E., Burnelli R., Mussolin L., Mascarini M. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV-associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer // *Infectious Agents and Cancer*. 2020. Vol. 15. P. 42. doi: 10.1186/s13027-020-00307-6.
28. Verhoeven R. J., Tong S., Zhang G., Zong J., Chen Y., Jin D. Y., Chen M. R., Pan J., Chen H. NF- κ B Signaling Regulates Expression of Epstein-Barr Virus BART MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Nasopharyngeal Carcinoma // *Journal of Virology*. 2016. Vol. 90, no. 14. P. 6475–6488. doi: 10.1128/JVI.00613-16.
29. Iizasa H., Kim H., Kartika A. V., Kanehiro Y., Yoshiyama H. Role of Viral and Host microRNAs in Immune Regulation of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases // *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. P. 367. doi: 10.3389/fimmu.2020.00367.
30. Hui K. F., Leung Y. Y., Yeung P. L., Middeldorp J. M., Chiang A. K. Combination of SAHA and bortezomib up-regulates CDKN2A and CDKN1A and induces apoptosis of Epstein-Barr virus-positive Wp-restricted Burkitt lymphoma and lymphoblastoid cell lines // *British Journal of Haematology*. 2014. Vol. 167, no. 5. P. 639–650. doi: 10.1111/bjh.13089.
31. Liu S., Wang X., Shu J., Zhao Z., Sun Z., Luo B. Sequence analysis of EBV immune evasion gene BNLF2a in EBV associated tumors and healthy individuals from nasopharyngeal carcinoma endemic and non-endemic regions of China // *Journal of Medical Virology*. 2015. Vol. 87, no. 11. P. 1946–1952. doi: 10.1002/jmv.24254.
32. Horst D., Favaloro V., Vilardi F., Leeuwen H. C., Garstka M. A., Hislop A. D., Rabu C., Kremmer E., Rickinson A. B., High S., Dobberstein B., Rensing M. E., Wiertz E. J. H. EBV protein BNLF2a exploits host tail-anchored protein integration machinery to inhibit TAP // *Journal of Immunology*. 2011. Vol. 186, no. 6. P. 3594–3605. doi: 10.4049/jimmunol.1002656.
33. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F. A., Ruprecht K. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis // *European Journal of Immunology*. 2021. Vol. 51, no. 9. P. 2348–2350. doi: 10.1002/eji.202149179.
34. Vietzen H., Berger S. M., Kühner L. M., Furlano P. L., Bsteh G., Berger T., Rommer P., Puchhammer-Stöckl E. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis // *Cell*. 2023. Vol. 186, no. 26. P. 5705–5718. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.015.
35. Hernández-Salomón L. F. Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos [Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms] // *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2025, Vol. 63, no. 2. P. 6391. doi: 10.5281/zenodo.14617124.
36. Сениута Н. Б., Болдырева М. Н., Гончарова Е. В., Максимович Д. М., Щербак Л. Н., Душенькина Т. Е., Гурцевич В. Э. Распределение генов HLA II у больных раком носоглотки, ассоциированным с вирусом Эпштейна-Барр, и другими опухолями ротовой полости в России // *Успехи молекулярной онкологии*. 2018. Т. 5, № 1. С. 43–52.
37. Zhizhuo H., Junmei X., Yuelin S. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatric Blood and Cancer*. 2012. Vol. 58, no. 3. P. 410–414. doi: 10.1002/pbc.23216.
38. Yang X., Miyawaki T., Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatrics International*. 2012. Vol. 54, no. 4. P. 447–454. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03683.x.

39. Hue S. S., Oon M. L., Wang S., Tan S. Y., Ng S. B. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach // *Pathology*. 2020. Vol. 52, no. 1. P. 111–127. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011.
40. Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B. B., Sınırtas M., Göral G. Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi [Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein-Barr virus infections] // *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2012. Vol. 46, no. 4. P. 594–606.
41. Janols H., Bredberg A., Thuvesson I., Janciauskiene S., Grip O., Wullt M. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders // *BMC Infectious Diseases*. 2010. Vol. 10. P. 205. doi: 10.1186/1471-2334-10-205.
42. Smith M. R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance // *Oncogene*. 2003. Vol. 22, no. 47. P. 7359–7368. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
43. Jazirehi A. R., Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, no. 13. P. 2121–2143. doi: 10.1038/sj.onc.1208349.
44. Fanale M. A., Horwitz S. M., Forero-Torres A., Bartlett N. L., Advani R. H., Pro B., Chen R. W., Davies A., Illidge T., Huebner D., Kennedy D. A., Shustov A. R. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study // *Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 32, no. 28. P. 3137–3143. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2456.
45. Beers S. A., Chan C. H., French R. R., Cragg M. S., Glennie M. J. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies // *Semin Hematology*. 2010. Vol. 47, no. 2. P. 107–114. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.001.
46. Hatton O., Phillips L. K., Vaysberg M., Hurwich J., Krams S. M., Martinez O. M. Syk activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt prevents HtrA2-dependent loss of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) to promote survival of Epstein-Barr virus+ (EBV+) B cell lymphomas // *Journal of Biological Chemistry*. 2011. Vol. 286, no. 43. P. 37368–37378. doi: 10.1074/jbc.M111.255125.
47. Kim J. H., Kim W. S., Hong J. Y., Ryu K. J., Kim S. J., Park C. Epstein-Barr virus EBNA2 directs doxorubicin resistance of B cell lymphoma through CCL3 and CCL4-mediated activation of NF-κB and Btk // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, no. 3. P. 5361–5370. doi: 10.18632/oncotarget.14243.
48. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 614704. doi: 10.3389/fimmu.2021.614704.
49. Dancsey J. E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2005. Vol. 14, no. 3. P. 13–328. doi: 10.1517/13543784.14.3.313.
50. Cui X., Snapper C. M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases // *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471.
51. Chakravorty S., Afzali B., Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 1059133. doi: 10.3389/fimmu.2022.1059133.
52. Barbier A. J., Jiang A. Y., Zhang P., Wooster R., Anderson D. G. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies // *Nature Biotechnology*. 2022. Vol. 40, no. 6. P. 840–854. doi: 10.1038/s41587-022-01294-2.

References

1. Cohen J. I. Epstein-Barr virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343 (7): 481–492. doi: 10.1056/NEJM200008173430707.
2. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4 (3): 11–28. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
3. Jenson H. B. Epstein-Barr virus. *Pediatrics in Review*. 2011; 32 (9): 375–384. doi: 10.1542/pir.32-9-375.
4. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Zulkarneev R. Sh. Dynamics of herpesvirus infections in children of the Astrakhan region according to PCR diagnostics. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 116–119 (In Russ.).
5. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Engibaryan K. Zh., Kanterimova B. I. Clinical and epidemiological aspects of Epstein-Barr virus infection. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (3): 6–12 (In Russ.).
6. Solomay T. V. Long-term dynamics of morbidity and territorial distribution of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation*. 2019; 63 (4): 186–192. doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-192 (In Russ.).
7. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Key issues of diagnosis and treatment of infectious mononucleosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (3): 38–44 (In Russ.).
8. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Netalieva S. Zh. Infectious mononucleosis in children associated with herpes viruses type 4 and 5. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*. 2012; 10 (2): 44–47 (In Russ.).
9. Tian N. S., Babachenko I. V., Goleva O. V., Orlova E. D., Bezverkhaia N. S., Kalinin R. S., Tsai V. V., Pinkovskaya E. V., Krylov A. V., Kusakina A. V., Eismont Yu. A., Mukomolova A. L., Baziyan E. V. Clinical, laboratory

- and virological features of infectious mononucleosis of EBV and HHV-6 etiology in children. *Detskii infektsii = Children's Infections*. 2023; 22 (4): 34–38 (In Russ.).
10. Suzdaltseva N. A. Chronic Epstein-Barr virus infection: pathogenetic features in respiratory pathology associated with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ufa, 2022. 24 p. (In Russ.).
 11. Borghol A. H., Bitar E. R., Hanna A., Naim G., Rahal E. A. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases. *Critical Reviews in Microbiology*. 2025; 51 (2): 296–316. doi: 10.1080/1040841X.2024.2344114.
 12. Morawiec N., Adamczyk B., Spyra A., Herba M., Boczek S., Korbel N., Polechoński P., Adamczyk-Sowa M. The Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61 (7): 1148. doi: 10.3390/medicina61071148.
 13. Kanda T., Yajima M., Ikuta K. Epstein-Barr virus strain variation and cancer. *Cancer Science*. 2019; 110 (4): 1132–1139. doi: 10.1111/cas.13954.
 14. Li H., Lee C. Y., Delecluse H. J. Epstein-Barr virus lytic replication and cancer. *Current Opinion in Virology*. 2025; 70: 101438. doi: 10.1016/j.coviro.2024.101438.
 15. Kulikova M. M., Solomay T. V. Assessment of the epidemic situation in the diagnosis of Epstein-Barr virus infection in persons aged 15 years and older with a description of a clinical case. *Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor*. 2020; (2): 20–27 (In Russ.).
 16. Ding B., Zhang Y., Wu Y., Li Y. Analysis of the epidemiology and clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2024; 96 (10): 29960. doi: 10.1002/jmv.29960.
 17. Bencina G., Oliver E., Meiwald A., Hughes R., Morais E., Weston G., Sundström K. Global burden and economic impact of vaccine-preventable cancer mortality. *Journal of Medical Economics*. 2024; 27: 9–19. doi: 10.1080/13696998.2024.2350877.
 18. Young L. S., Yap L. F., Murray P. G. Epstein-Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer*. 2016; 16 (12): 789–802. doi: 10.1038/nrc.2016.92.
 19. Huang J., Zhang X., Nie X., Zhang X., Wang Y., Huang L., Geng X., Li D., Zhang L., Gao G., Gao P. Assembly and activation of EBV latent membrane protein 1. *Cell*. 2024; 187 (18): 4996–5009. doi: 10.1016/j.cell.2024.06.021.
 20. Yao Y., Kong W., Yang L., Ding Y., Cui H. Immunity and Immune Evasion Mechanisms of Epstein-Barr Virus. *Viral Immunology*. 2023; 36 (5): 303–317. doi: 10.1089/vim.2022.0200.
 21. Rensing M. E., van Gent M., Gram A. M., Hooykaas M. J., Piersma S. J., Wiertz E. J. Immune Evasion by Epstein-Barr Virus. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015; 391: 355–381. doi: 10.1007/978-3-319-22834-1_12.
 22. Kalla M., Hammerschmidt W. Human B cells on their route to latent infection--early but transient expression of lytic genes of Epstein-Barr virus. *European Journal of Cell Biology*. 2012; 91 (1): 65–69. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.01.014.
 23. Brune M. M., Juskevicius D., Haslbauer J., Dirnhofer S., Tzankov A. Genomic Landscape of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (4): 682. doi: 10.3390/cancers13040682.
 24. Alabiad M. A., Said W. M. M., Saad R. H. F., Balata R., Mahmoud A. A., Metwally E. A., Shalaby A. M., Samy W., Yehia A. M., Yahia A. I. O., Alorini M., Abdelrahman D. I. Epstein-Barr Virus Promotes Tumorigenicity and Worsens Hodgkin Lymphoma Prognosis by Activating JAK/STAT and NF-κB Signaling Pathways. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2024; 49 (2): 88–100. doi: 10.30476/IJMS.2023.97287.2896.
 25. Kang M. S., Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Experimental and Molecular Medicine*. 2015; 47 (1): 131. doi: 10.1038/emm.2014.84.
 26. McGeoch D. J., Gatherer D. Lineage structures in the genome sequences of three Epstein-Barr virus strains. *Virology*. 2007; 359 (1): 1–5. doi: 10.1016/j.virol.2006.10.009.
 27. De Re V., Caggiari L., De Zorzi M., Fanotto V., Miolo G., Puglisi F., Cannizzaro R., Canzonieri V., Steffan A., Farruggia P., Lopci E., d'Amore S. G. E., Burnelli R., Mussolin L., Mascarin M. Epstein-Barr virus BART microRNAs in EBV- associated Hodgkin lymphoma and gastric cancer. *Infectious Agents and Cancer*. 2020; 15: 42. doi: 10.1186/s13027-020-00307-6.
 28. Verhoeven R. J., Tong S., Zhang G., Zong J., Chen Y., Jin D. Y., Chen M. R., Pan J., Chen H. NF-κB Signaling Regulates Expression of Epstein-Barr Virus BART MicroRNAs and Long Noncoding RNAs in Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Virology*. 2016; 90 (14): 6475–6488. doi: 10.1128/JVI.00613-16.
 29. Iizasa H., Kim H., Kartika A. V., Kanehiro Y., Yoshiyama H. Role of Viral and Host microRNAs in Immune Regulation of Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 367. doi: 10.3389/fimmu.2020.00367.
 30. Hui K. F., Leung Y. Y., Yeung P. L., Middeldorp J. M., Chiang A. K. Combination of SAHA and bortezomib up-regulates CDKN2A and CDKN1A and induces apoptosis of Epstein-Barr virus-positive Wp-restricted Burkitt lymphoma and lymphoblastoid cell lines. *British Journal of Haematology*. 2014; 167 (5): 639–650. doi: 10.1111/bjh.13089.
 31. Liu S., Wang X., Shu J., Zhao Z., Sun Z., Luo B. Sequence analysis of EBV immune evasion gene BNLF2a in EBV associated tumors and healthy individuals from nasopharyngeal carcinoma endemic and non-endemic regions of China. *Journal of Medical Virology*. 2015; 87 (11): 1946–1952. doi: 10.1002/jmv.24254.

32. Horst D., Favaloro V., Vilardi F., Leeuwen H. C., Garstka M. A., Hislop A. D., Rabu C., Kremmer E., Rickinson A. B., High S., Dobberstein B., Rensing M. E., Wiertz E. J. H. EBV protein BNLF2a exploits host tail-anchored protein integration machinery to inhibit TAP. *Journal of Immunology*. 2011; 186 (6): 3594–3605. doi: 10.4049/jimmunol.1002656.
33. Menegatti J., Schub D., Schäfer M., Grässer F. A., Ruprecht K. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*. 2021; 51 (9): 2348–2350. doi: 10.1002/eji.202149179.
34. Vietzen H., Berger S. M., Kühner L. M., Furlano P. L., Bsteh G., Berger T., Rommer P., Puchhammer-Stöckl E. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*. 2023; 186 (26): 5705–5718. doi: 10.1016/j.cell.2023.11.015.
35. Hernández-Salomón L. F. Multiple sclerosis and the Epstein-Barr Virus: Current perspectives on their pathogenic mechanisms [Esclerosis múltiple y el virus de Epstein-Barr: perspectivas actuales sobre sus mecanismos patogénicos]. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2025; 63 (2): 6391. doi: 10.5281/zenodo.14617124.
36. Senyuta N. B., Boldyreva M. N., Goncharova E. V., Maksimovich D. M., Shcherbak L. N., Dushenkina T. E., Gurtsevich V. E. Distribution of HLA class II genes in patients with nasopharyngeal cancer associated with Epstein-Barr virus and other oral tumors in Russia. *Uspekhi molekulyanoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5 (1): 43–52 (In Russ.).
37. Zhizhuo H., Junmei X., Yuelin S. Screening the PRF1, UNC13D, STX11, SH2D1A, XIAP, and ITK gene mutations in Chinese children with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood and Cancer*. 2012; 58 (3): 410–414. doi: 10.1002/pbc.23216.
38. Yang X., Miyawaki T., Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics International*. 2012; 54 (4): 447–454. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03683.x.
39. Hue S. S., Oon M. L., Wang S., Tan S. Y., Ng S. B. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020; 52 (1): 111–127. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011.
40. Karadağ Geçgel S., Ersoy A., Sevinir B. B., Sınırtaş M., Göral G. Evaluation of PCR results in the diagnosis of Epstein-Barr virus infections [Epstein-Barr Virus Enfeksiyonlarının Tanısında PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi]. *Mikrobiyoloji Bulteni*. 2012; 46 (4): 594–606.
41. Janols H., Bredberg A., Thuveson I., Janciauskiene S., Grip O., Wullt M. Lymphocyte and monocyte flow cytometry immunophenotyping as a diagnostic tool in uncharacteristic inflammatory disorders. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 205. doi: 10.1186/1471-2334-10-205.
42. Smith M. R. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7359–7368. doi: 10.1038/sj.onc.1206939.
43. Jazirehi A. R., Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene*. 2005; 24 (13): 2121–2143. doi: 10.1038/sj.onc.1208349.
44. Fanale M. A., Horwitz S. M., Forero-Torres A., Bartlett N. L., Advani R. H., Pro B., Chen R. W., Davies A., Illidge T., Huebner D., Kennedy D. A., Shustov A. R. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (28): 3137–3143. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2456.
45. Beers S. A., Chan C. H., French R. R., Cragg M. S., Glennie M. J. CD20 as a target for therapeutic type I and II monoclonal antibodies. *Semin Hematology*. 2010; 47 (2): 107–114. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.001.
46. Hatton O., Phillips L. K., Vaysberg M., Hurwich J., Krams S. M., Martinez O. M. Syk activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt prevents HtrA2-dependent loss of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) to promote survival of Epstein-Barr virus+ (EBV+) B cell lymphomas. *Journal of Biological Chemistry*. 2011; 286 (43): 37368–37378. doi: 10.1074/jbc.M111.255125.
47. Kim J. H., Kim W. S., Hong J. Y., Ryu K. J., Kim S. J., Park C. Epstein-Barr virus EBNA2 directs doxorubicin resistance of B cell lymphoma through CCL3 and CCL4-mediated activation of NF-κB and Btk. *Oncotarget*. 2017; 8 (3): 5361–5370. doi: 10.18632/oncotarget.14243.
48. Keenan C., Nichols K. E., Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 614704. doi:10.3389/fimmu.2021.614704
49. Dancey J. E. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2005; 14 (3): 313–328. doi: 10.1517/13543784.14.3.313.
50. Cui X., Snapper C. M. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12: 734471. doi: 10.3389/fimmu.2021.734471.
51. Chakravorty S., Afzali B., Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 1059133. doi: 10.3389/fimmu.2022.1059133.
52. Barbier A. J., Jiang A. Y., Zhang P., Wooster R., Anderson D. G. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies. *Nature Biotechnology*. 2022; 40 (6): 840–854. doi: 10.1038/s41587-022-01294-2.

Информация об авторах

Е. Б. Касимова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Information about the authors

E. B. Kasymova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5694-5394, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru;

O. A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 19.09.2025; одобрена после рецензирования 13.04.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 19.09.2025; approved after reviewing 13.04.2026; accepted for publication 01.06.2026.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья
УДК 612.017:612.112
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47>

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)
3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Александр Витальевич Москалёв¹, Борис Юрьевич Гумилевский¹,
Оксана Петровна Гумилевская¹, Александр Викторович Жестков²,
Ольга Александровна Башкина⁴, Любовь Денисовна Власова³,
Юлия Александровна Старова²

¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

³Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Рассмотрены биологические особенности субпопуляции Т-хелперов: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, фолликулярных Т-лимфоцитов. Охарактеризованы соответствующие транскрипционные факторы, сигнальные пути, участвующие в биологических эффектах CD4⁺Т-лимфоцитов и секретируемые ими интерлейкины, влияющие на развитие иммунного ответа. Эффективность созревания, дифференцировка Т-хелперов зависят от адгезионных молекул и гуморальных факторов. Th1-типа критически важны в развитии первичных иммунодефицитных состояний, гомозиготных мутаций, с которыми связаны рецепторы IFN- γ , IL-12 и сигнальные белки STAT1. В биологической активации Th2-типа участвуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса. В созревании и дифференцировке Т-лимфоцитов принимают участие JAK-3, STAT1-6, T_H-BET, GATA-3. Отклонения в функционировании перечисленных молекул приводят к изменениям биологических эффектов Th1-типа и Th2-типа. Таким образом, биологические эффекты субпопуляции Т-хелперов имеют большое значение в реализации реакций врожденного и приобретенного иммунитета, безусловно актуальными представляются новые исследования в этой области.

Ключевые слова: гены, интерлейкины, рецепторы, хемокины, транскрипционные факторы, Т-лимфоциты

Для цитирования: Москалёв А. В., Гумилевский Б. Ю., Гумилевская О. П., Жестков А. В., Башкина О. А., Власова Л. Д., Старова Ю. А. Субпопуляции Т-хелперов и их биологические эффекты (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 35–47. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

T-HELPER SUBPOPULATIONS AND THEIR BIOLOGICAL EFFECTS

Alexander V. Moskalev¹, Boris Yu. Gumilevskiy¹, Oksana P. Gumilevskaya¹,
Alexander V. Zhestkov², Olga A. Bashkina⁴,
Lyubov D. Vlasova³, Yuliya A. Starova²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

²Medical University Reaviz, Samara, Russia

³Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The biological features of a subpopulation of T helper cells: Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, follicular T lymphocytes are considered. The corresponding transcription factors, signaling pathways involved in the biological effects of CD4⁺T lymphocytes, and interleukins secreted by them, which influence the development of the immune

response, are characterized. The maturation efficiency and differentiation of T-helper cells depend on adhesion molecules and humoral factors. Th1-type are critically important in the development of primary immunodeficiency states, homozygous mutations associated with IFN- γ , IL-12 receptors, and STAT1 signaling proteins. IL-25, IL-33, and thymus stromal lymphopoietin are involved in the biological activation of Th2-type. JAK-3, STAT1-6, T_H-BET, and GATA-3 are involved in the maturation and differentiation of T-lymphocytes. Deviations in the functioning of these molecules lead to changes in the biological effects of Th1-type and Th2-type. Thus, the biological effects of the T-helper subpopulation are of great importance in the implementation of innate and acquired immune responses, and new research in this area is certainly relevant.

Key words: genes, interleukins, receptors, chemokines, transcription factors, T-lymphocytes

For citation: Moskalev A. V., Gumilevskiy B. Yu., Gumilevskaya O. P., Zhestkov A. V., Bashkina O. A., Vlasova L. D., Starova Yu. A. T-helper subpopulations and their biological effects. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 35–47. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-35-47> (In Russ.).

Введение. Т-лимфоциты обладают многогранными биологическими эффектами в защите макроорганизма от внутриклеточно и внеклеточно паразитирующих микроорганизмов. Они задействованы в опухолеассоциированных процессах. Необходимо учитывать, что Т-лимфоциты, как и другие факторы иммунной системы (ИС) прошли многочисленные эволюционные процессы, что способствовало повышению эффективности клеточно-опосредованного иммунного ответа (ИО). Нарушения, дисфункции в различных звеньях клеточно-опосредованного иммунитета приводят к увеличению частоты инфекционных заболеваний, опухолеассоциированных процессов и аллергических реакций. Биологические эффекты Т-лимфоциты осуществляют, секретируя цитокины, играющие важнейшую роль в активации иммунокомпетентных клеток и механизмах фагоцитоза, способствуют секреции антител плазматическими. Эффективность функционирования Т-хелперов зависит от других субпопуляций лимфоцитов. Однако их роль в развитии механизмов противоинфекционной защиты изучена недостаточно [1–3].

Цель: изучить отечественную и зарубежную литературу, отражающую механизмы активации Т-лимфоцитов и формирование возможных иммунных дисфункций.

Эффективность микробицидных эффектов Т-хелперов во многом связана с адгезионными молекулами, хемокинами, обеспечивающими миграционные процессы. Такими молекулами являются очень поздние антигены-4,-5 (very late antigens-4,-5 – VLA-4 и -5), связывающиеся с фибронектином внеклеточного матрикса. Адгезионная молекула CD44, экспрессируемая активированными Т-лимфоцитами, связывается с гиалуронатом. Хемокиновые рецепторы Т-лимфоцитов связываются с тканевыми хемокинами. Эти адгезионные и хемотаксические эффекты способствуют удержанию антиген-специфических Т-лимфоцитов во внесосудистых участках. Антиген-неспецифические Т-лимфоциты, мигрировавшие в очаг воспаления, как правило, погибают в тканях или мигрируют в кровеносное русло [4]. Т-лимфоциты-памяти, мигрирующие в периферические ткани, задействуют те же молекулы адгезии и хемокиновые рецепторы, что и эффекторные клетки. Из периферических лимфоидных органов в лимфоидные фолликулы мигрируют фолликулярные Т-лимфоциты (T-follicular helper – Tfh), способствующие секреции антител В-лимфоцитами различными изотипами высокоаффинных антител [5].

При клеточно-опосредованных иммунных реакциях Т-лимфоциты распознают представленные микробные антигены, что сочетается с активацией фагоцитов. Это впервые было показано при изучении развития клеточно-опосредованного ИО к внутриклеточно паразитирующей *Listeria monocytogenes*. У мышей, инфицированных сублетальной дозой листерий, формировался иммунитет, обеспечивающий защиту от более высоких доз, вызывающих летальный исход у неинфицированных животных. Поэтому при введении таких Т-лимфоцитов неинфицированным мышам, именно они будут обеспечивать иммунную защиту, а не антитела. Эти результаты были представлены как фундаментальная концепция противоинфекционного иммунитета при бактериальных инфекциях, вызванных внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами.

Однако патогены, использующие внутриклеточный тип паразитирования, фагоцитируются активированными макрофагами (Мф), но без участия Т-лимфоцитов фагоцитоз нередко бывает незавершенным [6, 7].

Фагоциты активируются CD4⁺Т-клетками за счет взаимодействия поверхностных молекул CD40–CD40L и вырабатываемых цитокинов. В популяцию эффекторных CD4⁺Т-лимфоцитов входят Th1-, Th2- и Th17-типов, секретирующие цитокины с различными биологическими эффектами. Tfh-лимфоциты опосредуют гуморальный иммунитет, а регуляторные Т-лимфоциты, не являющиеся эффекторными клетками, не допускают развитие иммунных реакций на аутоантигены.

Таким образом, Т-хелперы участвуют в развитии иммунологических реакций против патогенов различной природы. Различия биологических эффектов субпопуляций Т-хелперов определяются секретируемыми ими цитокинами (Th1 – IFN γ ; Th2 – интерлейкины (IL) – 4, 5, 13; Th17 – IL-17 и IL-22), экспрессируемыми ими факторами транскрипции, экспрессией рецепторов для хемокинов и белковых молекул. Для обеспечения своей миграции в очаги воспаления Th1-типа экспрессируют хемокиновые рецепторы CXCR3, CCR5 и лиганды для Е- и Р-селектинов. Th2-типа экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR3, CCR4, CCR8, что связано с развитием аллергических реакций. Th17-лимфоциты экспрессируют CCR6, связывающий хемокин CCL20, секретируемый макрофагами и клетками различных тканей при бактериальных и грибковых инфекциях. Уникальным явилось открытие, что именно Tfh-лимфоциты зародышевых центров вторичных лимфоидных органов, способствуют секреции плазматическими различными изотипов антител, а не Th1- и Th2-типов [8, 9].

Изучение субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-типов позволило во многом понять их физиологические характеристики, которые отличались многообразием. Причем далеко не все эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты обладают типичными характеристиками Т-хелперов. Так, некоторые CD4⁺-лимфоциты секретируют комбинации цитокинов или только некоторые из них, характерные для определенного типа клеток. При некоторых воспалительных реакциях отдельные Т-лимфоциты могут секретировать как IFN- γ , так и IL-17. И, наоборот, отдельные лимфоциты секретируют цитокины, не характерные ни для одной из трех подгрупп (IL-9), или цитокины, секретируемые конкретным типом Т-хелперов. Эти исследования секреции цитокинов привели к расширению номенклатуры Т-хелперов (Th9, Th22 и т. д.).

Однако по-прежнему остается неясным, являются ли эти лимфоциты со смешанным или ограниченным набором цитокинов промежуточными звеньями развития классических эффекторных Т-хелперов или эти клетки являются фиксированными популяциями. Важным в характеристике Т-хелперов является и то, что некоторые из этих эффекторных клеток могут изменять профили цитокинов в ответ на изменение условий активации. Поэтому дальнейшее изучение физиологических эффектов этих клеток, их пластичности, стабильности дифференцированных эффекторных Т-лимфоцитов является актуальной задачей и предметом активных исследований [10, 11].

CD4⁺ эффекторные Т-лимфоциты – основные источники различных цитокинов в иммунных реакциях, но эти же цитокины могут секретироваться и другими типами клеток, такими как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells – ILC). Так, ILC секретируют многие из тех же цитокинов, что и эффекторные CD4⁺ Т-лимфоциты. В результате появилась концепция, отражающая, что цитокинзависимая защита организма и патологические реакции на ранних стадиях иммунновоспалительного процесса опосредуются скоординированными эффектами ILC, а на поздних стадиях – эффекторными CD4⁺ Т-лимфоцитами. Такие реакции можно рассматривать как варианты или типы ИО: иммунитет 1-го типа обеспечивается ILC1-, натуральными киллерами (NK) и Th1-лимфоцитами; иммунитет 2-го типа – ILC2- и Th2-типа; а иммунитет 3-го типа – ILC3- и Th17-типа [5, 7].

Стадии дифференцировки Т-хелперов связаны с сигналами от антигенпрезентирующих клеток (АПК), которые получают «наивные» Т-лимфоциты для их дифференцировки в эффекторные клетки и последующей секреции цитокинов определенного профиля. Эти этапы дифференцировки и созревания приводят к формированию субпопуляций Т-лимфоцитов, секретирующих различные наборы цитокинов. Установлены важные особенности дифференциации субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, на характер дифференцировки лимфоцитов и формирование доминирующей субпопуляции Т-хелперов влияют не только цитокины, но и аффинность Т-клеточного рецептора (ТКР) к антигену, количество этого антигена, а также природа АПК.

К сожалению, отдельный вклад этих факторов в развитие субпопуляций Т-хелперов в большинстве иммунных реакций остается неизвестным. Еще один важнейший фактор, с которым связаны особенности и характер дифференцировки Т-хелперов – генетическая структура организма. У отдельных штаммов инбредных мышей развиваются реакции Th2-типа на те же микробные антигены, которые стимулируют дифференцировку Th1-типа у большинства других штаммов. Штаммы мышей, у которых развивается Th2-доминантная реакция, восприимчивы к внутриклеточным инфекциям. Вероятно, что и у людей также, в зависимости от унаследованных генов, могут преимущественно развиваться реакции по Th1-, Th2- или Th17-типу [8, 12, 13].

Факторы транскрипции контролируют цитокиновые профили дифференцирующихся Т-хелперов, активируют экспрессию генов цитокинов, модификацию хроматина, что влияет на доступность этих факторов для промоторов и регуляторных элементов генов цитокинов. А сами транскрипционные факторы активируются сигналами ТКР, универсальных рецепторов врожденного иммунитета, костимуляторов и рецепторов цитокинов. Каждая субпопуляция Т-хелперов экспрессирует

индивидуальный характерный набор факторов транскрипции. По мере поляризации Т-хелперов локусы генов, кодирующие характерные цитокины этих клеток, подвергаются гистоновым модификациям (метилирование и ацетилирование), а также процессам ремоделирования хроматина. Благодаря этим механизмам обеспечивается доступность данных локусов для РНК-полимеразы и факторов транскрипции. Локусы цитокинов, которые не секретируются этой субпопуляцией, находятся в недоступном для хроматина состоянии [10, 14–16].

Таким образом, гены цитокинов, характерные для конкретной субпопуляции, становятся чувствительными к антигену, тогда как гены, кодирующие цитокины, не продуцируемые этой субпопуляцией, остаются неактивными. Описанные явления передаются по наследству потомству пролиферирующих клеток, а эффекторные Т-лимфоциты стабильно вовлекаются в выработку определенного набора цитокинов.

Каждая субпопуляция дифференцированных эффекторных клеток секретирует цитокины, которые способствуют ее собственному развитию и подавляют развитие других подгрупп. Так, IFN- γ , секретируемый Th1-типа, стимулирует дальнейшую дифференцировку Th1-типа и ингибирует образование Th2- и Th17-типов, а IL-4, секретируемый Th2-типа, наоборот, способствует дифференцировке Th2-типа. Таким образом, как только иммунный ответ развивается по одному эффекторному пути, он становится все более поляризованным в этом направлении. Наиболее выраженная поляризация наблюдается при хронических инфекциях или при хроническом воздействии антигенов окружающей среды. Дифференцировке и последующей клеточной поляризации способствуют и сами микроорганизмы, что отражает способность иммунной системы оптимально реагировать на микробную инвазию [17, 18].

Th1-типа обеспечивают защиту макроорганизма от патогенов, использующих внутриклеточный тип паразитирования. Их дифференцировка обусловлена, преимущественно цитокинами IL-12 и IFN- γ , секретируемыми дендритными клетками (ДК), макрофагами, НК-лимфоцитами, в ответ на активацию микобактериями, листериями, лейшманиями, вирусами, риккетсиями и др. Эти микроорганизмы способствуют развитию реакций врожденного иммунитета, связанных с секрецией IL-12, IL-18 и IFN I типа. Все они способствуют развитию иммунного ответа по Th1-типу, а IL-12, вероятно, является наиболее мощным стимулятором. Эти же микробы активируют НК-лимфоциты к секреции IFN- γ , способствующий дифференцировке «наивных» Т-лимфоцитов в Th1-типа, а также активируют дендритные клетки и макрофаги, вызывая повышенную секрецию IL-12. Также IFN- γ ингибирует дифференцировку «наивных» CD4⁺ Т-лимфоцитов в субпопуляции Th2- и Th17-типов, способствуя, таким образом, поляризации иммунного ответа в одном направлении. Т-лимфоциты могут дополнительно усиливать выработку цитокинов ДК и Мф благодаря тому, что CD40L активированных Т-лимфоцитов взаимодействует с CD40 АПК и стимулирует секрецию IL-12 [19–22].

В активации дифференцировки «наивных» Т-хелперов в Th1-типа, кроме IFN- γ и IL-12, участвуют транскрипционные факторы Т-BET, STAT1 и STAT4. Интересно, что Т-BET, секретируемый «наивными» CD4⁺ Т-лимфоцитами является представителем семейства транскрипционных факторов Т-box и также участвует в дифференцировке в ответ на стимуляцию антигеном и IFN- γ . Кроме того, секреция IFN- γ способствует преобразователю сигнала и активатору транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription 1 – STAT1), стимулирующему экспрессию Т-BET. Т-BET, в свою очередь, стимулирует секрецию IFN- γ посредством комбинированных эффектов активации транскрипции гена *IFNG* и ремоделирования хроматина промоторной области *IFNG*. Поэтому стимулирование экспрессии Т-BET IFN- γ способствует тому, что Т-BET усиливает транскрипцию IFN- γ , создает положительную петлю амплификации, стимулирующую дифференцировку Т-клеток в направлении фенотипа Th1-типа. IL-12 способствует дифференцировке Th1-типа посредством связывания с рецепторами CD4⁺ Т-клеток и активирует транскрипционный фактор STAT4, который дополнительно усиливает выработку IFN- γ [9, 14, 23, 24].

Основная функция Th1-клеток – активация Мф и развитие реакций гиперчувствительности, которые характерны для многих воспалительных процессов, чаще всего сопровождающихся гранулематозным воспалением и хроническим течением. IFN- γ , секретируемый CD4⁺ Th1-клетками, ILCLs, НК-клетками и CD8⁺ Т-клетками в ответ на экспрессию лиганд на поверхности инфицированных или стрессовых клеток-хозяев, – является основным цитокином, активирующим Мф. Мф секретируют IFN- γ в ответ на стимулирующие эффекты IL-12; в этих условиях IFN- γ функционирует как медиатор врожденного иммунитета.

При адаптивном ИО при распознавании антигена Т-клетки секретируют IFN- γ , а в этих условиях секреция IL-12 и IL-18 усиливается [22, 25]. Рецептор для IFN- γ образован двумя структурно гомологичными полипептидами – IFN γ R1 и IFN γ R2, поэтому IFN- γ , связываясь с двумя рецепторными

цепями, индуцирует их димеризацию. Это приводит к активации связанных JAK1- и JAK2-киназ и, в конечном счете, к фосфорилированию и димеризации STAT1, что стимулирует транскрипцию нескольких генов. Гены, активируемые IFN- γ , кодируют множество молекул, опосредующих биологическую активность этого цитокина. Кроме того, IFN- γ способствует секреции фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF), который привлекает в очаг воспаления другие клетки и усиливает воспаление. Как ни странно, Th1-типа также являются источниками IL-10, ингибирующего активность ДК и Мф и, таким образом, подавляющего активацию Th1-типа. Это пример отрицательной обратной связи в развитии ИО Т-клеток [14, 17].

Классическая активация Мф опосредована Th1 и осуществляется контактно-опосредованными сигналами взаимодействия CD40L-CD40 и IFN- γ , обеспечивающих дифференцировку Мф в M1-макрофаги. В результате сигналы CD40 активируют фактор ядерной транскрипции κB (nuclear factor κB – NF- κB), активационный белок 1 (activation protein 1 – API), что способствует активации IFN- γ фактора транскрипции STAT1. Эти факторы транскрипции совместно индуцируют экспрессию генов, кодирующих несколько ферментов, локализующихся в фаголизосомах Мф. Активация Мф способствует накоплению фермента фагоцитарной оксидазы в мембране фаголизосом, индуцирующего выработку активных форм кислорода (АФК) (хотя это менее заметно, чем у нейтрофилов). Взаимодействие молекул CD40 макрофагов и CD40L Т-клеток обеспечивает, что Мф, представляющие антигены Т-клеткам, также будут наиболее эффективно активироваться Т-лимфоцитами. В итоге, активированные Мф лизуют фагоцитированные микробы за счет микробицидных эффектов NO, АФК и лизосомальных ферментов. Однако необходимо учитывать, что эти молекулы могут попадать в соседние ткани, где они не только нейтрализуют внеклеточно паразитирующие микробы, но и повреждают нормальные ткани [5, 16, 23].

Кроме того, Th1-клетки критически важны в развитии наследственных иммунодефицитов, связанных с развитием клеточно-опосредованного ИО против внутриклеточных патогенов. Эти иммунодефициты сопровождают развитие возможных дефектов в развитии Th1-клеток. Пациенты с этими наследственными мутациями подвержены заражению *M. tuberculosis*, другими низковирулентными микобактериями *Mycobacterium bovis*, вакциной bacillus Calmette-Guerin (БЦЖ). Такие индивидуумы подвержены заражению сальмонеллами, склонны к паразитарным инвазиям, что подтверждает важную роль Th1-клеток в защите от внутриклеточных патогенов. Индивидуумы с мутациями в CD40L (X-сцепленный гипер-IgM-синдром), а также мыши, у которых гены *CD40* или *CD40L* нокаутированы, восприимчивы к внутриклеточным патогенам и к *Pneumocystis jiroveci*. Для нейтрализации этих микроорганизмов необходима активация Мф. Однако иммунные реакции с участием Th1-клеток при вариабельных хронических воспалительных процессах, как правило, сопровождаются повреждениями тканей [15, 26].

Th2-лимфоциты активируют защитные реакции против патогенов, использующих внеклеточный тип паразитирования. Также они играют важную роль в развитии реакций гиперчувствительности, кроме того, Th2-клетки участвуют в восстановлении тканей. Дифференцировка Th2-типа связана с IL-4, являющимся продуктом Th2-клеток, антиген-стимулированных Т-лимфоцитов, тучных клеток и, возможно, ILC2, в активации которых принимают участие IL-25, IL-33.

Установлено, что IL-4 могут секретировать и другие клетки, которые располагаются вблизи активированных Т-клеток. Также в созревании и дифференцировке Th2-лимфоцитов участвуют IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса, которые секретируются эпителиальными и другими клетками. Таким образом, IL-4 стимулирует дифференцировку Th2-типа, при этом активирует транскрипционный фактор STAT6, который, получая сигналы от ТКР, индуцирует экспрессию GATA3, необходимого для секреции IL-4, IL-5 и IL-13. GATA3 взаимодействует с промоторами генов этих цитокинов, вызывает перестройку хроматина, что открывает доступ к локусу и другим факторам транскрипции. Описанный механизм схож с тем, как T-BET участвует в экспрессии IFN- γ . С GATA3 связана стабильная привязка дифференцирующихся клеток к фенотипу Th2-типа. Важно и то, что GATA3 подавляет экспрессию сигнальной цепи рецептора IL-12 и, тем самым, блокирует дифференцировку Th1-типа. У мышей с «нокаутом» IL-4, STAT6 или GATA3 нарушены реакции Th2-типа [8, 16, 17, 27].

IL-4 – основной цитокин Th2-лимфоцитов, является как индуктором, так и эффектором этих клеток. Он относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа, связанных с γ с-цепью, разделяемой другими цитокиновыми рецепторами. Рецептор IL-4R α с транслирует сигналы по пути JAK-STAT, включающему JAK1, JAK3 и STAT6. Активированный STAT6 способствует транскрипции генов, отвечающих за эффекты IL-4 [20, 21, 25].

Продуцируемые Th1-лимфоцитами IL-4 и IL-13 обеспечивают переключение тяжелой цепи иммуноглобулинов В-лимфоцитов на синтез изотипа IgE. IL-4 также усиливает секрецию IgG4, однако механизм этой роли IL-4 неизвестен, так как субизотипы IgG не связываются с Fc-рецепторами нейтрофилов и не активируют комплемент. IL-4 и IL-13 усиливают экспрессию адгезионных молекул эндотелиальными клетками и секрецию хемокинов, контактирующих с эозинофильными рецепторами. Удивительно, но IL-4 и IL-13 способствуют альтернативной форме активации Мф, отличающейся от активации IFN- γ . Эти цитокины супрессируют классическую активацию макрофагов. Кроме того, IL-4 и IL-13 стимулируют перистальтику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сам IL-13 способствует увеличению секреции слизи эпителиальными клетками дыхательных путей и кишечника. Оба эффекта способствуют микробицидным факторам на поверхности эпителия [8, 17, 27].

IL-13, так же как IL-4, относится к семейству четырех- α -спиральных цитокинов I типа, поэтому структурно и функционально схож с ним. IL-13 секретируется преимущественно Th2-лимфоцитами, однако ILC2 также могут секретировать этот цитокин. Рецептор IL-13 является гетеродимером цепи IL-4R α и цепи IL-13R α 1. Этот комплекс с высокой аффинностью связывает IL-4 и IL-13, а также передает сигналы по JAK1, JAK3 и STAT6-путям. Этот рецептор экспрессирует широкий спектр клеток: В-лимфоциты, Мф, нейтрофилы, ДК, эозинофилы, базофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки бронхов. Иммунопатогенетические эффекты IL-13 и IL-4 близки, однако некоторые эффекты IL-13 перекрывают действия IL-4, а другие отличаются. IL-13 и IL-4 активируют В-лимфоциты и обеспечивают их переключение на синтез IgE и другие изотипы IgG, рекрутируют лейкоциты и как было показано выше, оба участвуют в альтернативной активации Мф. IL-13 стимулирует выработку слизи эпителиальными клетками дыхательных путей, что является важным компонентом развития реакций гиперчувствительности. Однако IL-13, в отличие от IL-4, не участвует в дифференцировке Th2-типа [16, 17].

IL-5, активируя эозинофилы, является важнейшим связующим звеном между активацией Т-клеток и эозинофильным воспалением. Он преимущественно секретируется Th2-лимфоцитами и ILC2s. Рецептор IL-5 – гетеродимер, формируемый уникальной α -цепью и общей β -цепью (β c), которая также является частью рецепторов IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – GM-CSF). Сигнальный маршрут IL-5 включает JAK2 и STAT3. Основные биологические эффекты IL-5 включают активацию и дифференцировку эозинофилов. Эозинофилы экспрессируют Fc-рецепторы, специфичные для IgA и некоторых изотипов IgG, и, таким образом, могут связываться с гельминтами, которые покрыты этими антителами [18, 20, 27].

IL-4 и IL-13 в результате альтернативной активации Мф способствуют их дифференцировке в M2-клетки, синтезу коллагена и развитию фиброза. Цитокины, секретируемые M2-Мф, прекращают воспаление и инициируют восстановление поврежденных тканей. M2-Мф, Th2-лимфоциты индуцируют образование рубцов, секретируют факторы роста, стимулирующие пролиферацию фибробластов (тромбоцитарный фактор роста), синтез коллагена (IL-13, трансформирующий фактор роста- β – transforming growth factor β – TGF- β) и ангиогенез (фибробластный фактор роста). Таким образом, Мф обладают биологической гетерогенностью, но M1- и M2-Мф, скорее всего, не являются стабильными субпопуляциями, так как известны и другие субпопуляции [23, 25].

Th17-типа преимущественно привлекают нейтрофилы и, в меньшей степени, моноциты к очагам инфекции и воспаления. Цитокины, секретируемые Th17-типа, обеспечивают целостность эпителиальных барьеров и вносят значительный вклад в иммунопатогенез хронических воспалительных процессов. Развитие лимфоцитов Th17-типа стимулируется IL-6, IL-1, IL-23, вырабатываемыми в ответ на бактериальные и грибковые инвазии. Взаимодействие дектина-1 с ДК является сигналом для секреции этих цитокинов. IL-6 и IL-1 стимулируют ранние стадии дифференцировки Th17-типа, а IL-23 обеспечивает пролиферацию и биологические эффекты дифференцированных Th17-типа. Важным аспектом дифференцировки Th17-типа является то, что TGF- β , секретируемый различными типами клеток, совместно с IL-6 или IL-1, способствует развитию Th17-типа. Дифференцировка Th17-типа ингибируется IFN- γ и IL-4; таким образом, биологические эффекты Th1-типа и Th2-типа, как правило, подавляют развитие Th17-типа [11, 28–31].

Дифференцировку и созревание Th17-типа контролируют транскрипционные факторы ROR γ t и STAT3. TGF- β , IL-6, IL-1 индуцируют экспрессию ROR γ t, относящегося к семейству рецепторов ретиноевой кислоты. ROR γ t – белок, кодируемый геном RORC, поэтому иногда этот белок называют RORc. IL-6 активирует STAT3, который совместно с ROR γ t влияет на эффекты Th17-типа. Th17-типа, по-видимому, в большом количестве присутствуют в слизистых оболочках ЖКТ, что позволяет

предположить, что данная тканевая среда, по всей видимости, влияет на образование Th17-типа, способствуя образованию высоких локальных концентраций TGF- β и провоспалительных цитокинов. Данное наблюдение дает основания полагать, что Th17-типа особенно важны в борьбе с кишечными инфекциями и в развитии воспалительных процессов в ЖКТ. Созревание и дифференцировка Th17-типа в ЖКТ зависят от микробиоты кишечника, в первую очередь от микроорганизмов, относящихся к роду *Clostridium*, являющихся мощными индукторами Th17-типа [10, 29, 32].

Th17-типа уничтожают внеклеточно паразитирующие бактерии и грибы, индуцируя нейтрофильное воспаление. Важность этой роли Th17-типа отражена в иммунопатогенезе синдрома Джоба (Job's syndrome), вызванного мутациями в STAT3 и приводящего к дефектному развитию Th17-типа, что сопровождается повышенной чувствительностью к бактериальным и грибковым агентам. Нарушение функций Th17-типа также связано с хроническим кожно-слизистым кандидозом. У пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом регистрируется повышенный уровень антител к IL-17, что способствует развитию у них кандидоза. У пациентов с мутациями в гене *RORC*, кодирующем ROR γ t (фактор транскрипции Th17), установлены дефекты не только в секреции IL-17, но и в продукции FFN- γ , классического цитокина Th1-типа [12, 20, 31].

Установлено, что Th17-типа задействованы в иммунопатогенезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и рассеянного склероза. Поэтому препараты, блокирующие дифференцировку и созревание Th17-типа, эффективны в лечении псориаза, но не помогают при болезни Крона, воспалительных заболеваниях кишечника, несмотря на обилие клеток Th17-типа в кишечнике. Скорее всего, роль этих клеток при болезни Крона остается неопределенной. Таким образом, IL-17 и IFN- γ способствуют воспалению при некоторых хронических воспалительных процессах. Оба цитокина секретируются Th17-типа или совместно Th17-типа и Th1-типа в очагах поражения [21].

IL-17 – необычный цитокин, поскольку ни он, ни его рецептор не гомологичны ни одной другой известной паре цитокин-рецептор. В семейство IL-17 включено шесть структурно родственных белков, среди них наиболее гомологичными являются IL-17A и IL-17F, а иммунологические эффекты цитокинов этого семейства опосредуются преимущественно IL-17A. IL-17A секретируется Th17-типа, ILC3s и некоторыми $\gamma\delta$ CD8⁺-Т-лимфоцитами. IL-17 и рецептор к нему являются мультимерными и экспрессируются большим количеством клеток с последующей активацией NF- κ B и других факторов транскрипции. IL-17 – важное связующее звено между адаптивным иммунитетом, опосредованным Т-лимфоцитами, и острой воспалительной реакцией. При активации Th17-типа эти реакции протекают более тяжело и длительно, чем при реакциях, когда Т-лимфоциты не задействованы. С IL-17 связаны важнейшие функции: активация нейтрофилов, стимуляция секреции IL-8, TNF, которые привлекают нейтрофилы и моноциты к месту активации Т-лимфоцитов. IL-17 усиливает секрецию G-CSF и экспрессию его рецепторов, а также дефензинов различными клетками [18, 22].

IL-22 относится к семейству цитокинов II типа, секретируется активированными Th17-типа, NK-клетками и ILC. IL-22, секретируемый Th17-типа в эпителиальных тканях, особенно кожи и ЖКТ, поддерживает целостность эпителия, усиливая его барьерные функции, стимулирует репаративные реакции и индуцирует дефензины. Рецептор IL-22 – гетеродимер, в котором одна из цепей также является компонентом рецептора IL-10. IL-22 свои биологические эффекты осуществляет через JAK1, TYK2 и STAT3. Однако IL-22 также способствует воспалению, стимулируя секрецию эпителием некоторых хемокинов и может быть причастен к повреждению тканей при воспалительных реакциях [17].

IL-21 секретируется активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами, включая Th17-типа и Tfh-лимфоциты. С этим цитокином связан широкий спектр эффектов на В-, Т- и NK-лимфоциты. В частности, он активирует сигнальный путь JAK-STAT, в котором STAT3 играет особенно важную роль. IL-21 стимулирует секрецию антител, особенно в реакциях, протекающих в зародышевых центрах, стимулирует дифференцировку Tfh. IL-21 также усиливает пролиферацию, дифференцировку и эффекторные функции CD8⁺ и NK-лимфоцитов [33].

Как видим, среди Т-хелперов наиболее изучены и описаны биологические характеристики Th1-, Th2- и Th17-типов. Однако установлены и другие субпопуляции, из которых одни относятся к CD4⁺ Т-лимфоцитам, а другие не относятся ни к линии CD4, ни к линии CD8 молекул.

Так, активация CD4⁺ Т-лимфоцитов в присутствии TGF- β и IL-4 приводит к образованию популяции эффекторных клеток (Th9), секретирующих преимущественно IL-9. Th9 преимущественно локализуется в коже и слизистых, активируют тучные клетки и задействованы в развитии реакций гиперчувствительности, включая атопический дерматит и астму. Еще одна субпопуляция CD4⁺ Т-лимфоцитов – Th22-типа, которые преимущественно секретируют IL-22, функции которого рассмотрены выше. Однако роль этих лимфоцитов в защите макроорганизма от инфекций или в

иммунологических дисфункциях четко не установлена. Возможно, это связано с тем, что уникальная транскрипционная сигнатура этих лимфоцитов установлена недостаточно точно и, скорее всего, существует вероятность того, что они являются переходными состояниями при дифференцировке в другие стабильные субпопуляции [11].

Существуют и другие субпопуляции Т-лимфоцитов, которые не относятся ни к $CD4^+$ - ни к $CD8^+$ -клеткам. Им свойственны отличительные характеристики, и они выполняют специализированные функции по защите макроорганизма. Наиболее типичными из этих клеток являются $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, Т-киллеры (natural killer T – NKT) и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosa-associated invariant T – MAIT). Всем трем типам лимфоцитов присущи характеристики, отличающие их от $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов. Они распознают широкий спектр антигенов, многие, из которых не являются белковыми молекулами и которые не презентуются АПК в сайтах молекул МНС I и II класса.

Антигенные рецепторы $\gamma\delta$ Т-, NKT- и MAIT-клеток имеют ограниченное разнообразие, что позволяет предположить, что эти клетки, возможно, эволюционировали для распознавания небольшой группы микробных антигенов. Также возможно, что эти клетки в основном реагируют не на конкретные антигены, а на цитокины, секретируемые в очагах воспаления. Эти особенности свидетельствуют о том, что данные субпопуляции Т-клеток находятся на границе врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено, что все три типа лимфоцитов преимущественно встречаются в эпителиальных тканях. Для них характерны – ранняя защита от микробов, колонизирующих эпителий, контроль клеток, подвергшихся стрессу, инфицированию или повреждению ДНК, секреции цитокинов, задействованных в последующих адаптивных иммунных реакциях [18, 32].

Т-лимфоциты, экспрессирующие $\gamma\delta$ ТКР, отличаются от более многочисленных $\alpha\beta$ Т-лимфоцитов. Так, процентное содержание $\gamma\delta$ Т-клеток сильно варьирует в разных тканях, но в целом менее 5 % всех Т-клеток экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР. Гетеродимер $\gamma\delta$ связывается с CD3- и ζ -белками таким же образом, как и гетеродимеры $\alpha\beta$ ТКР, а индуцируемые ТКР сигнальные события, типичные для Т-клеток, экспрессирующих $\alpha\beta$, также наблюдаются в $\gamma\delta$ Т-клетках. Теоретически потенциальное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР даже больше, чем разнообразие $\alpha\beta$ ТКР. Однако в действительности представлено только ограниченное число γ - и δ V-областей, а разнообразие соединений практически отсутствует [5].

$\gamma\delta$ Т-лимфоциты развиваются в разные периоды онтогенеза, имеют различные V-области в антигенных рецепторах, находятся в разных тканях и ограниченно способны к рециркуляции. Мышинные $\gamma\delta$ Т-лимфоциты кожи в неонатальном периоде жизни экспрессируют один ТКР практически без изменений в V-области, в то время как $\gamma\delta$ Т-клетки влагалища, матки и языка появляются позже и экспрессируют ТКР с измененной V-областью. Ограниченное разнообразие $\gamma\delta$ ТКР в разных тканях позволяет предположить, что антигены, детектируемые этими рецепторами, могут принадлежать различным типам клеток или микробов, обычно встречающимся в этих тканях. $\gamma\delta$ Т-клетки преобладают в эпителиальных тканях определенных видов. Так, более 50 % интраэпителиальных лимфоцитов слизистой оболочки тонкого кишечника, кожи мышей и цыплят являются $\gamma\delta$ Т-лимфоцитами. У людей только около 10 % интраэпителиальных Т-лимфоцитов кишечника человека экспрессируют $\gamma\delta$ ТКР, $\gamma\delta$ Т-клетки в лимфоидных органах экспрессируют более разнообразные ТКР, чем эпителиальные $\gamma\delta$ Т-клетки [10, 32].

Известно, что $\gamma\delta$ Т-клетки не распознают антигены, представленные в сайтах главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex – МНС). Отдельные клоны $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов распознают небольшие фосфорилированные молекулы, алкиламины или липиды, обычно встречающиеся у микобактерий, и которые могут быть презентированы неклассическими молекулами, подобными МНС I класса. Другие $\gamma\delta$ Т-клетки распознают как белковые, так и небелковые антигены, не требующие обработки или какого-либо определенного типа АПК для их представления. Часть $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов активируется микробными белками теплового шока. Гипотеза, объясняющая специфичность $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов, заключается в том, что они могут распознавать антигены, встречающиеся на границе эпителиальных тканей и внешней среды. Несмотря на то, что основные функции $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов известны, их биологические эффекты по поддержанию иммунного гомеостаза остаются малоизученными. Считается, что эта субпопуляция Т-лимфоцитов обеспечивает защиту эпителия от контаминации микробами до активации антигенспецифичных $\alpha\beta$ Т-клеток. Однако у мышей, у которых отсутствуют $\gamma\delta$ Т-клетки, лишь незначительно повышена восприимчивость к инфекционным агентам [15, 34].

NKT – небольшая субпопуляция Т-лимфоцитов, экспрессирующая CD56, которые регистрируются на NK-клетках. α -Цепи ТКР, экспрессируемые NKT-лимфоцитами, имеют ограниченное

разнообразие, преимущественно связанное с V-областью, которая кодируется сегментом гена *Va24-Jal8* с небольшим разнообразием соединений. Из-за ограниченного разнообразия эти лимфоциты также называют инвариантными NKT-клетками (iNKT). Существуют и другие NKT-лимфоциты, имеющие разнообразные антигенные рецепторы. Все TCR NKT-лимфоцитов распознают липиды, представленные молекулами, подобными MHC I класса – CDI. NKT-лимфоциты, специфичные к липидным антигенам, после активации секретируют IL-4 и IFN- γ , способствующие В-лимфоцитам маргинальной зоны селезенки секретировать антитела против липидных антигенов. NKT-лимфоциты опосредуют врожденные иммунные реакции против патогенов, клеточная стенка которых содержит большое количество липидов, а iNKT-лимфоциты, секретируя цитокины, могут даже регулировать адаптивные иммунные реакции. Однако роль этих клеток в противои инфекционном иммунитете неясна [10, 15].

iNKT-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MAIT), экспрессируют инвариантный $\alpha\beta$ TCR, который использует перестроенный сегмент гена *Va7.2-Ja33*. Лимфоциты MAIT распознают грибковые и бактериальные антигены, представленные неполиморфной молекулой, подобной MHC I класса — MR1 (MHC class I-related protein 1 – белок, связанный с MHC I класса, белок 1). Большинство MAIT-лимфоцитов являются CD8⁺-лимфоцитами и активируются либо с помощью MR1-ограниченной презентации производных микробного рибофлавина, либо IL-12 и IL-18. Эффекторные функции клеток MAIT-лимфоцитов включают секрецию IFN- γ и TNF. Эти клетки содержатся в периферической крови, ЖКТ и печени; на их долю приходится около 50 % всех Т-клеток в печени человека. Вероятно, что их обилие в печени является важным барьером для кишечной микрофлоры, преодолевшей эпителиальный барьер кишечника и попавшей в кровь [18, 35].

Заключение. Клеточный иммунитет опосредуется Т-лимфоцитами и может передаваться от иммунизированных к «наивным» индивидуумам Т-клетками, а не антителами. Наивные CD4⁺Т-лимфоциты дифференцируются в различные типы специализированных эффекторных Т-лимфоцитов, включая: Th1-лимфоциты, секретирующие IFN- γ и обеспечивающие защиту от внутриклеточных патогенов; Th2-типа секретируют IL-4 и IL-5, способствующие секреции IgE эозинофилами/тучными клетками и развитию иммунных реакций против гельминтов; Th17 участвуют в воспалительных процессах и обеспечивают защиту от внеклеточно паразитирующих патогенов.

Дифференцировка «наивных» CD4⁺Т-лимфоцитов индуцируется цитокинами, секретируемыми антигенпрезентирующими клетками, Т-лимфоцитами и другими клетками. Программа дифференцировки регулируется факторами транскрипции, способствующими экспрессии генов цитокинов Т-лимфоцитами и эпигенетическим изменениям в локусах генов цитокинов, которые могут быть связаны со стабильной привязанностью к определенной субпопуляции. Каждая субпопуляция секретирует цитокины, способствующие ее созреванию и дифференцировке и супрессирующие развитие других субпопуляций, что приводит к поляризации развития иммунного ответа. Активация Мф Th1-лимфоцитами опосредована взаимодействиями IFN- γ и CD40L-CD40. Активированные макрофаги лизируют фагоцитированные микробы, находящиеся в фаголизосомах, за счет секреции активных форм кислорода, нитроксидных радикалов и ферментов (классическая активация макрофагов).

Активированные макрофаги также поддерживают воспаление, могут и повреждать ткани. Th2-лимфоциты распознают антигены, экспрессируемые внеклеточно паразитирующими микробами, IL-4 способствует переключению В-лимфоцитов на синтез IgE, что способствует дегрануляции тучных клеток. IL-5, секретируемый активированными Th2-лимфоцитами, активирует эозинофилы, способствует высвобождению содержимого специфических гранул, что также может повреждать ткани организма. IL-4 и IL-13 вместе обеспечивают защиту эпителиальных барьеров, индуцируют альтернативную форму активации макрофагов, контролирующую воспаление и опосредующих восстановление тканей и фиброз. Th17-типа стимулируют активацию нейтрофилов, лизирующих внеклеточные бактерии, и поддерживают целостность эпителия. Th17-типа также могут играть важную роль в предотвращении повреждения тканей при аутоиммунных заболеваниях. Такие клетки, как $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, NKT и инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (это Т-лимфоциты, экспрессирующие рецепторы ограниченного разнообразия), распознают антигены без участия молекул MHC. Эти клетки секретируют цитокины, инактивирующие развитие патологических воспалительных процессов.

Таким образом, биологические эффекты субпопуляций Т-хелперов имеют большое значение в реализации реакций врожденного и приобретенного иммунитета, поэтому безусловно актуальными представляются новые исследования в этой области.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Москалев А. В.: руководство работой, рецензирование. Гумилевский Б. Ю.: сбор информации, написание работы. Жестков А. В.: сбор информации, написание работы. Власова Л. Д.: редактирование работы. Старова Ю. А.: редактирование работы. Гумилевская О. П.: сбор информации, написание работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Moskaev A. V.: study supervision, manuscript review. Gumilevskiy B. Yu.: data collection and manuscript preparation. Zhestkov A. V.: data collection and manuscript preparation. Vlasova L. D.: manuscript editing. Starova Yu. A.: manuscript editing. Gumilevskaya O. P.: data collection and manuscript preparation.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел А. В., Цыган В. Н. Т-лимфоциты – «цензорные» клетки иммунной системы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 2 (66). С. 191–197. doi: 10.17816/brmma25943.
2. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел В. Я., Цыган В. Н. Клеточные и гуморальные факторы врожденного противовирусного иммунитета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, вып. 4. С. 751–764. doi: 10.17816/brmma108136.
3. Москалев А. В., Гумилевский Б. Ю., Апчел В. Я., Цыган В. Н. Особенности развития адаптивного противовирусного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, вып. 4. С. 789–800. doi: 10.17816/brmma109497.
4. Baumjohann D., Ansel K. M. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity // Nature Reviews Immunology. 2013. Vol. 13. P. 666–678. doi: 10.1038/nri3494.
5. Murphy K. M., Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances // Nature Immunology. 2010. Vol. 11. P. 674–680. doi: 10.1038/ni.1899.
6. Mackaness G. B. Cellular resistance to infection // Journal of Experimental Medicine. 1962. Vol. 116. P. 381–406. doi: 10.1084/jem.116.3.381.
7. Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins // Journal of Immunology. 1986. Vol. 136. P. 2348–2357. doi: 10.4049/jimmunol.136.7.2348.
8. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A. Th2 cells in health and disease // Annual Review of Immunology. 2017. Vol. 35. P. 53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
9. Pritchard G. H., Kedl R. M., Hunter C. A. The evolving role of T-bet in resistance to infection // Nature Reviews Immunology. 2019. Vol. 19. P. 398–410. doi: 10.1038/s41577-019-0157-9.
10. Kanno Y., Vahedi G., Hirahara K. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity // Annual Review of Immunology. 2012. Vol. 30. P. 707–731. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075058.
11. Mazzoni A., Maggi L., Liotta F. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity // Immunology. 2019. Vol. 158. P. 287–295. doi: 10.1111/imm.13124.
12. Patel D. D., Kuchroo V. K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions // Immunity. 2015. Vol. 43. P. 1040–1051. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
13. Pulendran B., Artis D. New paradigms in type 2 immunity // Science. 2012. Vol. 337. P. 431–435. doi: 10.1126/science.1221064.
14. Ivashkiv L. B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy // Nature Reviews Immunology. 2018. Vol. 18. P. 545–558. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
15. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes // Annual Review of Immunology. 2016. Vol. 34. P. 317–334. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055438.
16. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines // Current Opinion in Immunology. 2015. Vol. 34. P. 130–136. doi: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
17. Sungnak W., Wang C., Kuchroo V. K. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics // Advances in Immunology. 2019. Vol. 141. P. 1–31. doi: 10.1016/bs.ai.2018.12.001.
18. Tubo N. J., Jenkins M. K. TCR signal quantity and quality in CD4+ T cell differentiation // Trends in Immunology. 2014. Vol. 35. P. 591–596. doi: 10.1016/j.it.2014.09.008.
19. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology // Nature Reviews Immunology. 2013. Vol. 13. P. 88–100. doi: 10.1038/nri3384.

20. Walker J. A., McKenzie A. N. J. TH2 cell development and function // *Nature Reviews Immunology*. 2018. Vol. 18. P. 121–133. doi: 10.1038/nri.2017.118.
21. Wynn T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies // *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15. P. 271–282. doi: 10.1038/nri3831.
22. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease // *Nature*. 2013. Vol. 496. P. 445–455. doi: 10.1038/nature12034.
23. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122. P. 787–795. doi: 10.1172/JCI59649.
24. Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment // *Cell*. 2000. Vol. 100. P. 655–669. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80702-3.
25. Zheng W., Flavell R. A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells // *Cell*. 1997. Vol. 89. P. 587–596. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80240-8.
26. Schorer M., Kuchroo V. K., Joller N. Role of co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1189. P. 153–177. doi: 10.1007/978-3-030-30583-9_8.
27. Van Dyken S. J., Locksley R. M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease // *Annual Review of Immunology*. 2013. Vol. 31. P. 317–343. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
28. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain // *Nature*. 2003. Vol. 421. P. 744–748. doi: 10.1038/nature01396.
29. Ivanov I., McKenzie B. S., Zhou L. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells // *Cell*. 2006. Vol. 126. P. 1121–1133. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035.
30. McGeachy M. J., Cua D. J., Gaffen S. L. The IL-17 family of cytokines in health and disease // *Immunity*. 2019. Vol. 50. P. 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
31. Stockinger B., Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells // *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 535–544. doi: 10.1038/nri.2017.50.
32. Nielsen M. M., Witherden D. A., Havran W. L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues // *Nature Reviews Immunology*. 2017. Vol. 17. P. 733–745. doi: 10.1038/nri.2017.101.
33. Godfrey D. I., Uldrich A. P., McCluskey J. The burgeoning family of unconventional T cells // *Nature Immunology*. 2015. Vol. 16. P. 1114–1123. doi: 10.1038/ni.3298.
34. Provine N. M., Klennerman P. MAIT cells in health and disease // *Annual Review of Immunology*. 2020. Vol. 38. P. 203–228. doi: 10.1146/annurev-immunol-080719-015428.
35. Mori L., Lepore M., De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells // *Annual Review of Immunology*. 2016. Vol. 34. P. 479–510. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112008.

References

1. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel A. V., Tsygan V. N. T-lymphocytes – “censor” cells of the immune system. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2019; 2 (66): 191–197. doi: 10.17816/brmma25943 (In Russ.).
2. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel V. Ya., Tsygan V. N. Cellular and humoral factors of innate antiviral immunity. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2022; 24 (4): 751–764. doi: 10.17816/brmma108136 (In Russ.).
3. Moskalev A. V., Gumilevskii B. Yu., Apchel V. Ya., Tsygan V. N. Features of the development of adaptive antiviral immune response. *Vestnik Rossiiskoy voenno-meditsinskoy akademii* = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2022; 24 (4): 789–800. doi: 10.17816/brmma109497 (In Russ.).
4. Baumjohann D., Ansel K. M. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 666–678. doi: 10.1038/nri3494.
5. Murphy K. M., Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nature Immunology*. 2010; 11: 674–680. doi: 10.1038/ni.1899.
6. Mackaness G. B. Cellular resistance to infection. *Journal of Experimental Medicine*. 1962; 116: 381–406. doi: 10.1084/jem.116.3.381.
7. Mosmann T. R., Cherwinski H., Bond M. W. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology*. 1986; 136: 2348–2357. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
8. Nakayama T., Hirahara K., Onodera A. Th2 cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*. 2017; 35: 53–84. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
9. Pritchard G. H., Kedl R. M., Hunter C. A. The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nature Reviews Immunology*. 2019; 19: 398–410. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
10. Kanno Y., Vahedi G., Hirahara K. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annual Review of Immunology*. 2012; 30: 707–731. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-075058.
11. Mazzoni A., Maggi L., Liotta F. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology*. 2019; 158: 287–295. doi: 10.1111/imm.13124.

12. Patel D. D., Kuchroo V. K. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*. 2015; 43: 1040–1051. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
13. Pulendran B., Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*. 2012; 337: 431–435. doi: 10.1126/science.1221064.
14. Ivashkiv L. B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18: 545–558. doi: 10.1038/s41577-018-0029-z.
15. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 317–334. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052350.
16. Schmitt N., Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Current Opinion in Immunology*. 2015; 34: 130–136. doi: 10.1016/j.coi.2015.03.007.
17. Sungnak W., Wang C., Kuchroo V. K. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Advances in Immunology*. 2019; 141: 1–31. doi: 10.1016/bs.ai.2018.12.001.
18. Tubo N. J., Jenkins M. K. TCR signal quantity and quality in CD4⁺ T cell differentiation. *Trends in Immunology*. 2014; 35: 591–596. doi: 10.1016/j.it.2014.09.008.
19. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 88–100. doi: 10.1038/nri3384.
20. Walker J. A., McKenzie A. N. J. TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18: 121–133. doi: 10.1038/nri.2017.118.
21. Wynn T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2015; 15: 271–282. doi: 10.1038/nri3831.
22. Wynn T. A., Chawla A., Pollard J. W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013; 496: 445–455. doi: 10.1038/nature12034.
23. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*. 2012; 122: 787–795. doi: 10.1172/JCI59649.
24. Szabo S. J., Kim S. T., Costa G. L. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000; 100: 655–669. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80702-3.
25. Zheng W., Flavell R. A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*. 1997; 89: 587–596. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80240-8.
26. Schorer M., Kuchroo V. K., Joller N. Role of co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019; 1189: 153–177. doi: 10.1007/978-3-030-30583-9_8.
27. Van Dyken S. J., Locksley R. M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 317–343. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
28. Cua D. J., Sherlock J., Chen Y. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*. 2003; 421: 744–748. doi: 10.1038/nature01396.
29. Ivanov I. I., McKenzie B. S., Zhou L. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell*. 2006; 126: 1121–1133. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035.
30. McGeachy M. J., Cua D. J., Gaffen S. L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*. 2019; 50: 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
31. Stockinger B., Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17: 535–544. doi: 10.1038/nri.2017.50.
32. Nielsen M. M., Witherden D. A., Havran W. L. $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17: 733–745. doi: 10.1038/nri.2017.101.
33. Godfrey D. I., Uldrich A. P., McCluskey J. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nature Immunology*. 2015; 16: 1114–1123. doi: 10.1038/ni.3298.
34. Provine N. M., Klennerman P. MAIT cells in health and disease. *Annual Review of Immunology*. 2020; 38: 203–228. doi: 10.1146/annurev-immunol-080719-015428.
35. Mori L., Lepore M., De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annual Review of Immunology*. 2016; 34: 479–510. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112008.

Информация об авторах

А. В. Москалев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0009-0004-5659-7464, e-mail: alexmav195223@yandex.ru;

Б. Ю. Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-8755-2219, e-mail: gumbu@mail.ru;

О. П. Гумилевская, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-9852-9372, e-mail: gumbu@mail.ru;

А. В. Жестков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru;

О. А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru;

Л. Д. Власова, студент, Институт профилактической медицины, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

Ю. А. Старова, ассистент кафедры клинической медицины, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия, ORCID: 0009-0008-1695-9423, e-mail: doc.starova@yandex.ru.

Information about the authors

A. V. Moskaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0009-0004-5659-7464, e-mail: alexmav195223@yandex.ru;

B. Yu. Gumilevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8755-2219, e-mail: gumbu@mail.ru;

O. P. Gumilevskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-9852-9372, e-mail: gumbu@mail.ru;

A. V. Zhestkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Medical University Reaviz, Samara, Russia, ORCID: 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru;

O. A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru;

L. D. Vlasova, student, Institute of Preventive Medicine, Samara State Medical University, Samara, Russia, ORCID: 0009-0000-0552-2762, e-mail: ldv555555@gmail.com;

Yu. A. Starova, Assistant of the Department, Medical University Reaviz, Samara, Russia, ORCID: 0009-0008-1695-9423, e-mail: doc.starova@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 16.06.2026; принята к публикации 22.06.2026.

The article was submitted 22.12.2025; approved after reviewing 16.06.2026; accepted for publication 22.06.2026.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК: 616.12-008.46

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-48-60>

КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОТБОРУ ПАЦИЕНТОВ

Лия Руслановна Пахнова, Людмила Петровна Воронина,

Дмитрий Владимирович Пахнов

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Кардиореабилитация является важным компонентом комплексного лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Эффективность кардиореабилитации во многом зависит от правильного отбора пациентов. **Цель:** анализ литературных данных о методах отбора пациентов с хронической сердечной недостаточностью для кардиореабилитации. **Материалы и методы.** Проведен анализ литературных данных, посвящённых кардиореабилитации при хронической сердечной недостаточности. Поиск статей осуществлён в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, Scopus с 2015 по 2025 г. по ключевым словам. Критерии включения – клинические исследования, метаанализы, систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе. Критерии исключения – тезисы, монографии, учебные пособия. Всего было найдено 150 публикаций. В обзор включено 34 публикации с 2017 по 2025 г., соответствовавшие тематике и цели. **Результаты.** Основная цель отбора – идентификация пациентов, которые могут получить максимальную пользу от кардиореабилитации, при этом минимизируя риски осложнений. Однако, кардиореабилитация сталкивается с рядом сложностей, связанных с особенностями патологии, рисками декомпенсации и организационными барьерами. Для оценки функционального состояния и определения показаний к кардиореабилитации используются различные методы, среди которых кардиопульмональное нагрузочное тестирование и тест с шестиминутной ходьбой. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование предоставляет более точные данные о кардиореспираторной выносливости и функциональном резерве, а тест с шестиминутной ходьбой отражает повседневную физическую активность, подходит для рутинного мониторинга и более доступен для широкого применения. В клинической практике часто рекомендуется комбинированное использование обоих методов. **Выводы.** Для улучшения результатов требуется внедрение мультидисциплинарных команд и адаптация международных рекомендаций к российским реалиям. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию протоколов оценки и разработку новых методов, сочетающих точность и доступность.

Ключевые слова: кардиореабилитация, хроническая сердечная недостаточность, тест с шестиминутной ходьбой, кардиопульмональный нагрузочный тест, шкала одышки

Для цитирования: Пахнова Л. Р., Воронина Л. П., Пахнов Д. В. Кардиореабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью: современные подходы к отбору пациентов // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 48–60. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-48-60>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Original article

CARDIAC REHABILITATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: MODERN APPROACHES TO PATIENT SELECTION

Liya R. Pakhnova, Lyudmila P. Voronina, Dmitry V. Pakhnov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia Federation

Abstract. Cardiac rehabilitation is an important component of the comprehensive treatment of patients with chronic heart failure. The effectiveness of cardiac rehabilitation largely depends on the correct selection of patients. **Aim:** to

analyze the literature data on the methods of selecting patients with chronic heart failure for cardiac rehabilitation. **Materials and methods.** The analysis of the literature data on cardiac rehabilitation in chronic heart failure is carried out. Articles were searched in the databases PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, Scopus from 2015 to 2025 by keywords. Inclusion criteria were: clinical trials, meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, and the availability of the full text in the public domain. Exclusion criteria were: abstracts, monographs, textbooks. A total of 150 publications were found. The review included 34 publications from 2017 to 2025 that corresponded to the topic and purpose. **Results.** The main purpose of the selection is to identify patients who can maximize the benefits of cardiac rehabilitation while minimizing the risks of complications. However, the treatment of patients with chronic heart failure faces a number of difficulties related to the peculiarities of pathology, risks of decompensation and organizational barriers. Also, key problems of the cardiac rehabilitation include: rigidity of exercise protocols, the need to individualize programs taking into account the type of heart dysfunction, drug risks and systemic deficiencies in the organization of staged recovery. Various methods are used to assess the functional state and determine indications for cardiac rehabilitation, including cardiopulmonary exercise testing and the six-minute walking test. Cardiopulmonary exercise testing provides more accurate data on cardiorespiratory endurance and functional reserve, while 6-minute walk test reflects daily physical activity, is suitable for routine monitoring, and is more widely available. In clinical practice, the combined use of both methods is often recommended. **Conclusion.** Improving outcomes requires the introduction of multidisciplinary teams and the adaptation of international recommendations to Russian realities. Further research should focus on optimizing assessment protocols and developing new methods that combine accuracy and accessibility.

Keywords: cardiac rehabilitation, chronic heart failure, 6-minute walk test, cardiopulmonary exercise testing, shortness of breath scale

For citation: Pakhnova L. R, Voronina L. P., Pakhnov D. V. Cardiac rehabilitation of patients with chronic heart failure: modern approaches to patient selection. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 48–60. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-48-60> (In Russ.).

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Несмотря на значительные достижения в терапии, качество жизни пациентов с ХСН часто остаётся низким. Кардиореабилитация (КР) представляет собой важный компонент комплексного лечения, направленный на улучшение функционального статуса и предотвращение прогрессирования заболевания. Однако успех КР во многом зависит от правильного отбора пациентов и выборе индивидуальной программ реабилитации [1–3]. В данной статье рассматриваются современные подходы к отбору пациентов с ХСН для КР, критерии выбора оптимальной программы реабилитации. Также КР пациентов с ХСН сталкивается с рядом сложностей, связанных с особенностями патологии, рисками декомпенсации и организационными барьерами [4–8].

Основные проблемы при проведении КР:

1. *Ограничение физических нагрузок из-за риска декомпенсации.* «Пассивные методы» (дыхательная гимнастика, массаж, электростимуляция) безопасны даже при ХСН высокого функционального класса (ФК III) по NYHA (New York Heart Association), но «активные нагрузки» (вертикализация, лечебная физкультура, ходьба) могут спровоцировать ухудшение состояния у ряда пациентов. У пациентов с ФК III ХСН упражнения начинают с дистальных отделов конечностей, избегая нагрузок на крупные мышцы. Учащение пульса более чем на 15–20 уд./мин требует немедленного прекращения тренировки [1–4].

2. *Неоднородность реабилитационных подходов при разных типах дисфункции сердца.* Например, у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) фракцией выброса (ФВ) < 50 % толерантность к нагрузкам ниже, чем при диастолической (ФВ > 50 %) [4–6].

3. *Высокий риск осложнений при сопутствующих патологиях.* У пациентов с ХСН часто выявляются: мерцательная аритмия (75 % случаев); желудочковая экстрасистолия (93 %); гипертоническая болезнь (89 %). Активная реабилитация может усугубить аритмию или спровоцировать отек лёгких, почечную недостаточность, тромбоэмболию [1–3].

4. *Организационные пробелы в системе КР.* В РФ отсутствует единая система этапной реабилитации. Современный подход не полностью решает проблемы преемственности между стационаром, санаторием и поликлиникой. Нехватка мультидисциплинарных команд (кардиологи, специалисты лечебной физкультуры, психологи) ограничивает комплексность помощи. Зарубежные рекомендации часто не применимы из-за различий в инфраструктуре [4–9].

Цель – анализ литературных данных о методах отбора пациентов с хронической сердечной недостаточностью для кардиореабилитации.

Материалы и методы. Были отобраны и проанализированы статьи в базах PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, Scopus. Поиск статей осуществлён по ключевым словам: «Cardiorehabilitation», «Chronic heart failure», «Six-minute walking test»,

«Cardiopulmonary exercise testing», «Shortness of breath scale», – и их комбинациям. Критерии включения – дата публикации с 2015 по 2025 г., клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, рандомизированные контролируемые исследования, наличие полного текста в открытом доступе. Критерии исключения – тезисы, монографии, учебные пособия, дата публикации до 2015 г., несоответствие тематики исследования. Всего было найдено 150 публикаций. В обзор включено 34 публикации с 2017 по 2025 г., соответствовавшие тематике и цели.

Обсуждение. Отбор пациентов для кардиореабилитации. Отбор пациентов с ХСН для участия в программах КР является сложным процессом, требующим тщательной оценки клинического состояния, функциональных возможностей и сопутствующих заболеваний. Основная цель отбора – идентификация пациентов, которые могут получить максимальную пользу от физической реабилитации, при этом минимизируя риски осложнений.

1. Клиническая оценка. Первым этапом отбора является анализ клинической картины. Клинический осмотр остается основным методом оценки состояния пациента. Врач оценивает частоту дыхания, наличие хрипов, цианоза и других признаков, которые могут указывать на тяжесть состояния. Однако субъективность этого метода и зависимость от опыта врача ограничивают его точность. Пациенты с ХСН II-III ФК считаются наиболее подходящими для КР. Пациенты с IV ФК требуют особого подхода, так как у них высок риск декомпенсации при физической нагрузке. Важное значение имеет стабильность состояния: пациенты должны находиться на оптимальной медикаментозной терапии без признаков острой декомпенсации в течение последних 4–6 недель [1–3, 9].

2. Инструментальные исследования. Для исключения пациентов, которым физическая реабилитация может быть противопоказана, и выбора оптимальной физической нагрузки проводятся следующие исследования:

- Эхокардиография: оценка ФВ ЛЖ и степени диастолической дисфункции. Пациенты с ФВ ЛЖ < 20 % требуют особой осторожности [1–4].
- Стресс-тесты: проведение тестов с физической нагрузкой (например, тредмил-тест или велоэргометрия) позволяет оценить толерантность к нагрузке и выявить ишемию миокарда [1–3].
- Холтеровское мониторирование используется для выявления жизнеугрожающих аритмий, которые могут быть противопоказанием к активной физической реабилитации [1, 2].
- Рентгенография органов грудной клетки для исключения выраженного застоя в лёгких или других осложнений [1–3].

3. Лабораторные исследования. Лабораторные тесты играют важную роль в оценке общего состояния пациента и исключении противопоказаний:

- Уровень натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)): высокие уровни могут указывать на декомпенсацию ХСН.
- Электролиты (калий, натрий, магний): дисбаланс электролитов может увеличивать риск аритмий.
- Функция почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации): нарушение функции почек требует коррекции программы реабилитации [1, 2, 3].

4. Функциональные тесты. Одним из ключевых симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, является одышка. Оценка степени выраженности одышки играет важную роль в диагностике, мониторинге и лечении ХСН. Функциональные тесты, такие как тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ) [10–13], кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ) [11, 14–16] позволяют оценить толерантность к физической нагрузке и степень одышки в динамике, прогноз у пациентов с ХСН. Тесты широко используются в клинической практике, поскольку отражают реальные возможности пациента. В то же время результаты тестов могут зависеть от мотивации пациента и наличия сопутствующих заболеваний [3, 10–12, 17].

Пациентов, у которых КПНТ может быть использован для оценки одышки можно разделить на две категории: пациенты с одышкой без установленного диагноза и пациенты с множественными возможными причинами, у которых тест полезен для определения того, какой механизм преобладает и вызывает одышку [14, 15, 17].

КПНТ приобретает всё большее значение как метод функциональной оценки во всём мире. Наиболее частое применение КПНТ заключается в применении упражнений с постепенно увеличивающейся интенсивностью до утомления или появления ограничивающих симптомов и/или признаков. Измеряются параметры: вентиляция, потребление кислорода (VO_2), производство углекислого газа (VCO_2) [11, 14, 15].

КПНТ позволяет определить механизмы, связанные с низкой функциональной способностью, которые могут вызывать такие симптомы, как одышка, и соотнести их с изменениями в сердечно-сосудистой, лёгочной и скелетно-мышечной системах. Кроме того, его можно использовать для прогностической оценки состояния пациентов с заболеваниями сердца или лёгких, в том числе в предоперационном периоде, а также для более тщательного подбора физических упражнений здоровым людям, спортсменам и пациентам с заболеваниями сердца или лёгких. КПНТ считается золотым стандартом функциональной оценки кардиореспираторной системы [18].

В исследовании J. Molinger et al. (2024) стремились проверить целесообразность нового ТШХ с увеличением количества шагов с использованием носимых беспроводных датчиков и сопоставить этот тест с инвазивным КПНТ [16]. Расширенный ТШХ состоял из постепенного перехода в стационарном темпе (увеличение темпа на 5 шагов каждые 30 с с помощью метронома) в течение максимум 6 мин, при этом одновременно регистрировались VO_2 , частота дыхания. Всем пациентам был проведен инвазивный КПНТ, который включал в себя велоэргометрию в горизонтальном положении, катетеризацию правой подключичной вены и лучевой артерии для оценки центральной венозной и артериальной гемодинамики, а также анализ газов крови. Авторы пришли к выводу, что определяемые параметры кардиореспираторной системы были сопоставимы между двумя тестами, однако ограничением исследования являлось небольшая выборка пациентов с ХСН (15 больных) [16].

Напротив, в работе G. Piaggi et al. (2024) подчёркивают важность кардиореспираторных тестов при назначении физических упражнений при КР пациентам с ХСН и предостерегают от использования ТШХ для оценки максимальной скорости работы и для определения интенсивности тренировок [19]. Возможное объяснение низкой точности ТШХ при оценке максимальной скорости работы при кардиореспираторном тестировании с физической нагрузкой заключается в том, что КПНТ и ТШХ измеряют разные аспекты переносимости физических нагрузок. С физиологической точки зрения это можно объяснить принципом специфичности упражнений: в этих двух тестах задействованы разные мышцы, движения и типы задач. Кроме того, ТШХ – это тест с постоянной нагрузкой, в то время как в КПНТ обычно используется протокол нарастающей нагрузки, поэтому газообмен и динамика вентиляции отличаются. При этом у пациентов с тяжёлой ХСН пиковая аэробная способность при ТШХ выше, чем при КПНТ, почти у половины пациентов, как и вентиляция и частота сердечных сокращений [16]. Поскольку при ТШХ уровень VO_2 остаётся постоянным в течение как минимум 6 минут, эти данные ясно показывают, что при ТШХ у пациентов с тяжёлой ХСН требуется большее усилие, чем при КПНТ, и, следовательно, данные между ними нелегко сопоставить [11, 15–17].

Таким образом, результаты показывают, что ТШХ не может использоваться для оценки интенсивности тренировок, если она рассчитывается как процент от максимальной физической нагрузки. Соответственно, перед КР необходимо провести КПНТ, особенно если основное внимание уделяется высокоинтенсивным тренировкам на велоэргометре. В связи с этим Европейская ассоциация профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний; Американская кардиологическая ассоциация, Американская ассоциация сердечно-сосудистой и лёгочной реабилитации рекомендуют проводить нагрузочное тестирование под контролем электрокардиограммы в качестве предварительной оценки перед реабилитацией [20, 21]. Кроме того, Итальянский альянс по сердечно-сосудистой реабилитации и профилактике недавно разработал форму отчётности кардиореспираторного тестирования с физической нагрузкой, специально ориентированную на назначение физических упражнений на II/III этапах КР [22]. Однако авторы признают, что стресс-тест с ЭКГ-мониторингом следует проводить у пациентов из группы высокого риска (с декомпенсированной СН, неконтролируемыми аритмиями или испытывающих стенокардию в состоянии покоя или при минимальной физической нагрузке), а также у тех, кто хочет участвовать в программе высокоинтенсивных тренировок (более 75 % от максимальной частоты сердечных сокращений) [19].

Преимущества ТШХ: простота, не требует сложного оборудования, может проводиться в поликлинике; отражает повседневную активность пациента., имеет прогностическую ценность – дистанция <300 м ассоциирована с высоким риском смерти; низкая стоимость; подходит для рутинного мониторинга. Ограничения: субъективность, зависит от мотивации пациента, низкая чувствительность у пациентов с ХСН ФК I–II, не оценивает кардиореспираторные резервы – только косвенно отражает функциональный статус [10–12, 16].

Преимущества КПНТ: высокая точность; измерение $\text{VO}_{2\text{peak}}$ (золотой стандарт оценки резервов сердца и лёгких); комплексная диагностика выявляет максимальное потребление кислорода ($\downarrow \text{VO}_{2\text{peak}} < 14 \text{ мл/кг/мин} \rightarrow \text{плохой прогноз}$), анаэробный порог, вентиляционную эффективность (VE/VCO_2).

Ограничения: сложность проведения требует дорогостоящего оборудования (газоанализатор, велоэргометр/тредмил), низкая доступность, риск осложнений при тяжёлой ХСН (NYHA IV) [20, 21].

Таким образом, ТШХ – оптимальный вариант для рутинной оценки и мониторинга. КПНТ – золотой стандарт для углублённой диагностики и научных исследований, более чувствительный предиктор прогноза и выживаемости. Комбинация тестов повышает точность оценки состояния пациента (например, ТШХ для скрининга + КПНТ для уточнения механизмов ограничения нагрузки). ТШХ должен быть первым шагом в оценке функционального статуса, а КПНТ – использоваться при неясных случаях или для оптимизации КР.

5. *Шкалы оценки одышки.* Одышка, субъективное ощущение респираторного дискомфорта, выступает краеугольным камнем в клинической картине кардиореспираторной патологии, формируя прямую связь с негативными исходами для пациента. Данный симптом инициирует каскад патологических адаптаций: провоцирует добровольную гиподинамию, что закономерно ведёт к декондиционированию физического статуса; потенцирует развитие тревожно-депрессивных расстройств; катастрофически снижает интегральные показатели качества жизни, выступая независимым предиктором учащения госпитализаций и сокращения прогнозируемой продолжительности жизни [1–3].

Феномен одышки представляет собой не монолитное, а гетерогенное переживание, состоящее из качественно дискретных компонентов. Интроспективный анализ позволяет выделить как минимум три взаимосвязанные, но самостоятельные домены: сенсорный перцептивный аспект (интенсивность ощущения), аффективный ответ (непосредственный эмоциональный окрас, например, страх или страдание) и функционально-поведенческий импакт (ограничение повседневной активности) [3].

Парадоксальным образом при всей своей клинической значимости одышка систематически остаётся вне поля формального диагностического внимания: ей либо не сообщают, либо её не измеряют рутинно. Существующие методики, выражающиеся в применении гетерогенных, зачастую узко-нозологических оценочных инструментов с несопоставимыми шкалами, формулировками и референсными временными интервалами, создаёт непреодолимые барьеры для кросс-исследовательского синтеза данных, сравнительного анализа когорт и унификации клинических рекомендаций. Преодоление этой фрагментации через внедрение стандартизированного многомерного инструментария является императивом для объективной верификации эффективности любых терапевтических интервенций [23].

Для стандартизации оценки одышки используются различные шкалы. Наиболее распространёнными являются:

- *Шкала Борга (Borg Scale)* – это инструмент для оценки толерантности к физической нагрузке при ХСН (пациент оценивает свои ощущения во время выполнения тестов, таких как ТШХ или КПНТ, для мониторинга изменений в выраженности одышки и усталости на фоне лечения или реабилитационных программ; для подбора оптимального уровня физической нагрузки [1, 2].

Шкала Борга существует в двух основных вариантах:

1. Классическая шкала Борга (6–20 баллов): оригинальная версия, где оценка от 6 до 20 баллов соответствует уровню восприятия нагрузки.

2. Модифицированная шкала Борга (0–10 баллов): упрощённая версия, где оценка от 0 до 10 баллов отражает уровень дискомфорта, связанного с одышкой или усталостью. Эта версия чаще используется в клинической практике.

Преимущества шкалы Борга: простота, широкое применение как в клинической практике, так и в научных исследованиях, интеграция с нагрузочными тестами позволяет оценить не только физические параметры, но и восприятие нагрузки пациентом [24].

Ограничения шкалы Борга: субъективность, влияние психологических факторов (тревога, депрессия или низкая мотивация) могут исказить оценку. Пациенты при воспоминании переоценивают или недооценивают свои истинные функциональные возможности [24].

Многомерный профиль одышки (MDP) – это современный инструмент скрининга, созданный для декомпозиции сложного феномена одышки на независимые измеримые составляющие. MDP состоит из 11 пунктов, разделённых на три домена. В первом разделе неприятность или дискомфорт от ощущения дыхания оценивается по числовой шкале оценок от 0 («нейтрально») до 10 («невыносимо»). Во втором домене респондент сначала указывает, какое из пяти описаний соответствует его дискомфорту при дыхании, и указывает наиболее точный дескриптор. Затем респондент оценивает интенсивность каждого дескриптора по шкале от 0 («нет») до 10 («настолько интенсивно, насколько я могу себе представить»). В третьем домене респондент оценивает интенсивность эмоциональных реакций на дискомфорт при дыхании (депрессия, тревога, разочарование, гнев и испуг) по шкале от 0 («нет») до 10 («максимальное, что я могу себе представить») [23].

6. *Пациент-ориентированные опросники.* Опросники, такие как Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) и Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) и др., позволяют оценить влияние одышки на качество жизни пациента [25].

- *MLHFQ* – один из самых известных опросников, разработанный специально для пациентов с ХСН. Опросник состоит из 21 вопроса, охватывающего физические, эмоциональные и социальные аспекты жизни. Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 (нет влияния) до 5 (сильное влияние).

Преимущества: простота, учитывает многомерное влияние ХСН на жизнь пациента. Ограничения: длительность заполнения (около 10–15 мин), не учитывает специфические симптомы, такие как одышка или отеки. MLHFQ применяется также для оценки качества жизни в телереабилитации [26, 27].

- *KCCQ* – это опросник, который оценивает качество жизни, функциональный статус и симптомы у пациентов с ХСН. Он широко используется в клинической практике и исследованиях. Состоит из 23 вопросов, разделённых на несколько доменов: физическое состояние, симптомы, качество жизни, социальная функция и самооценка здоровья. Каждый домен оценивается по шкале от 0 до 100, где более высокий балл указывает на лучшее состояние. Используется для оценки эффективности лечения, прогноза и мониторинга состояния пациента.

Преимущества: учитывает, как симптомы, так и функциональный статус, высокая чувствительность к изменениям состояния пациента. Ограничения: длительность заполнения (около 10 мин), не подходит для пациентов с когнитивными нарушениями [28].

European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale (EHFScBS) – опросник оценивает способность пациента к самоконтролю и соблюдению рекомендаций по лечению ХСН. Структура: состоит из 12 вопросов, охватывающих такие аспекты, как приём лекарств, диета, физическая активность и мониторинг симптомов. Каждый вопрос оценивается по шкале от 1 (никогда) до 5 (всегда). Более высокий балл указывает на лучшее соблюдение рекомендаций. Используется для оценки приверженности пациента к лечению, выявления областей, требующих улучшения, и для разработки индивидуальных планов лечения [29].

Short Form-36 Health Survey (SF-36) – это универсальный опросник для оценки качества жизни, который может использоваться и у пациентов с ХСН.

Структура: состоит из 36 вопросов, охватывающих физическое, эмоциональное и социальное функционирование. Результаты представлены в виде баллов по 8 доменам, которые затем суммируются в два общих показателя: физическое и психическое здоровье. Используется для оценки общего качества жизни. Преимущества: универсальность (может использоваться при различных заболеваниях), высокая надёжность и валидность. Ограничения: не специфичен для ХСН, длительность заполнения (около 15–20 мин) [30, 31].

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). PROMIS – это современная система оценки пациент-ориентированных исходов, которая может быть адаптирована для пациентов с ХСН.

Ключевая особенность методики – её адаптивная многомерность. Она одновременно оценивает физическую состоятельность, выраженность астении, наличие респираторных нарушений и эмоциональное благополучие. В основе лежит компьютерный адаптивный алгоритм, который интеллектуально селектирует вопросы, исходя из паттернов ответов пользователя. Это обеспечивает высочайшую персонализацию и эффективность процесса, вывода диагностики симптомов и оценку качества жизни на новый уровень как в рутинной практике врача, так и в рамках строгих научных исследований [32].

Преимущества: высокая точность и адаптивность, короткое время заполнения. Ограничения: требует специального программного обеспечения, не распространен в клинической практике. Опросники имеют ряд ограничений, среди которых тот факт, что эти инструменты учитывают субъективные ощущения пациента и помогают врачу лучше понять его состояние, а выбор пациентами дескрипторов одышки основывается исключительно на их памяти. Если опрос о восприятии симптома проводится не сразу после действия стимула, вызывающего одышку, например, бега на беговой дорожке, результаты могут быть другими [32].

Показатель эффективности повседневной жизнедеятельности-8 (Physical Mobility Assessment in Daily Living (PMADL-8)) для пациентов с застойной ХСН представляет собой опросник Международной классификации функционирования, инвалидности и повседневной жизнедеятельности, связанной со здоровьем для оценки функционального состояния. состоит всего из 8 вопросов, что делает его удобным для клинической практик

Преимущества: простота и быстрота применения (пациенты могут завершить опрос за 2–3 мин, даже при умеренных когнитивных нарушениях), минимальная нагрузка на медицинский персонал (не

требует специального обучения); высокая чувствительность к изменениям физического состояния, отражает динамику мобильности при ХСН после реабилитации или коррекции терапии). Ограничения: субъективность оценок, зависимость от когнитивного статуса пациента, низкая чувствительность у пациентов с сохранённой фракцией выброса и у пациентов с сопутствующими заболеваниями [33].

Критерии исключения пациентов из программ физической реабилитации. Несмотря на потенциальную пользу КР, некоторые пациенты с ХСН не могут быть включены в программы физической реабилитации из-за высокого риска осложнений. Основные противопоказания включают:

- острую декомпенсацию ХСН;
- тяжёлые аритмии (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков);
- выраженную лёгочную гипертензию;
- нестабильную стенокардию.
- тяжёлые сопутствующие заболевания (например, декомпенсированный сахарный диабет, почечная недостаточность) [1, 9].

Выбор программы кардиореабилитации. Индивидуализация программы КР основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и инструментальных параметров. Основные аспекты выбора программы включают:

1. Интенсивность физических нагрузок. Интенсивность нагрузок определяется на основе результатов стресс-тестов. Используется показатель пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), который отражает функциональные резервы пациента. Для пациентов с низким VO_{2peak} рекомендуются умеренные нагрузки (50–60 % от максимальной толерантности), тогда как пациенты с более высокими показателями могут переносить более интенсивные тренировки [1, 4, 6, 9].

Ключевым ориентиром в процессе дозированной физической тренировки выступает достижение и последующее поддержание индивидуально рассчитанного целевого потребления кислорода (целевого VO_2). Данный параметр является производной величиной и рассчитывается как заданная доля от резерва потребления кислорода, который, в свою очередь, определяется как разность между пиковым (достигнутым при максимальном усилии) и базовым (в состоянии покоя) показателями VO_2 . Интенсивность нагрузки может быть низкой (при VO_2 целевом до 39 %), умеренной (VO_2 целевое – 40–59 %), высокой (VO_2 целевое – 60–79 %) и очень высокой (VO_2 целевое ≥ 80 %). Обычно начинают с тренировок низкой интенсивности с постепенным её ростом по мере увеличения толерантности к физическим нагрузкам. Стандартная методика расчета оптимальной физической нагрузки (на уровне целевого VO_2) основана на измерении пикового VO_2 в ходе проведения КПНТ и на вычислении VO_2 в покое по формуле:

$$VO_2 \text{ покоя (мл/кг)} = 3,5 (1 \text{ MET}) \times \text{масса тела (кг)},$$

где MET – метаболический эквивалент [3–5].

2. Тип физических упражнений. Программа КР может включать аэробные тренировки (ходьба, велотренажер), силовые упражнения и дыхательную гимнастику. Выбор упражнений зависит от состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Например, пациенты с выраженной одышкой могут получить больше пользы от дыхательных упражнений [4–6].

3. Длительность и частота тренировок. Рекомендуемая продолжительность программы КР составляет 6–12 недель с частотой тренировок 3–5 раз в неделю. Для пациентов с тяжёлым течением ХСН программа может быть более длительной и менее интенсивной [5, 8, 9].

4. Мониторинг и коррекция программы. В процессе КР проводится регулярный мониторинг состояния пациента, в том числе при помощи телемедицины, включая оценку симптомов, контроль артериального давления, частоты сердечных сокращений и уровня насыщения кислородом. При необходимости программа корректируется с учётом динамики состояния [8, 9, 34].

Выводы. Проведенный анализ литературных данных позволяет сформулировать ряд ключевых выводов относительно отбора пациентов с хронической сердечной недостаточностью для программ кардиореабилитации:

1. Отбор пациентов с хронической сердечной недостаточностью для кардиореабилитации должен быть индивидуальным и многофакторным. Он не может основываться исключительно на фракции выброса левого желудочка, которая, несмотря на свою важность, не отражает полной клинической картины. Критериями отбора должны служить: стабильность клинического состояния пациента, переносимость минимальной физической активности, мотивация и когнитивный статус, а также отсутствие абсолютных противопоказаний к физическим тренировкам.

2. Стратификация риска является обязательным предварительным этапом. Комплексная оценка, включающая клинические, инструментальные (кардиопульмональное нагрузочное тестирование, тест с шестиминутной ходьбой) и лабораторные (уровень натрийуретических пептидов) параметры, позволяет не только определить показания к кардиореабилитации, но и спрогнозировать потенциальную пользу, оптимизировать содержание программы и обеспечить безопасность тренировок.

3. Современные методы отбора смещаются от поиска «идеальных кандидатов» к выявлению и минимизации модифицируемых барьеров. Акцент делается на оценке функционального дефицита, психоэмоциональных нарушениях (тревога, депрессия) и когнитивных снижениях. Их коррекция на этапе отбора и в ходе кардиореабилитации существенно повышает эффективность реабилитации.

4. Оптимальной является модель многокомпонентной оценки междисциплинарной командой. Включение в процесс отбора кардиолога, врача-реабилитолога, специалиста по лечебной физкультуре, психолога и диетолога обеспечивает всестороннюю оценку и формирование реалистичных, персонализированных целей кардиореабилитации для каждого пациента.

5. Существует значительный разрыв между доказанной эффективностью кардиореабилитации при хронической сердечной недостаточности и реальным охватом пациентов. Одной из ключевых причин является отсутствие унифицированных, простых в применении и валидированных алгоритмов отбора на уровне первичного звена здравоохранения. Разработка и внедрение таких клинических шкал или опросников являются актуальной задачей.

6. Перспективным направлением является интеграция телемедицинских технологий и дистанционного мониторинга как в процесс предреабилитационной оценки (например, для пациентов из отдаленных районов), так и для динамического контроля безопасности и эффективности программ кардиореабилитации, что может расширить контингент охваченных пациентов.

Таким образом, эффективный отбор пациентов с хронической сердечной недостаточностью для кардиореабилитации представляет собой комплексный, непрерывный процесс клинико-функциональной оценки, направленный на безопасное включение максимально широкого круга пациентов в индивидуализированные программы, что в итоге способствует улучшению прогноза, функционального статуса и качества жизни данной категории больных.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Пахнова Л. Р., Пахнов Д. В.: руководство, управлением проекта, подготовка первоначального проекта. Воронина Л. П., Пахнов Д. В.: рецензирование и редактирование. Пахнова Л. Р., Воронина Л. П., Пахнов Д. В.: дизайн. Пахнова Л. Р., Пахнов Д. В.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы. Воронина Л. П.: утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Pakhnova L. R., Pakhnov D. V.: management, project management, preparation of the initial project. Voronina L. P., Pakhnov D. V.: review and editing. Pakhnova L. R., Voronina L. P., Pakhnov D. V.: design. Pakhnova L. R., Pakhnov D. V.: collection, analysis, and interpretation of the results of the work. Voronina L. P.: approval of the final version of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Виллевальде С. В., Виноградова Н. Г., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гринштейн Ю. И., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затеищников Д. А., Звартау Н. Э., Иртюга О. Б., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Мацкеплишвили С. Т., Михайлов Е. Н., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Недогода С. В., Недошивин А. О., Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Погосова Н. В., Римская Е. М., Самко А. Н., Саидова М. А., Сапельников О. В., Сафиуллина А. А., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко А. С., Чесникова А. И., Федотов П. А., Фомин И. В., Хасанов Н. Р., Шевченко А. О., Шапошник И. И., Шария М. А., Шляхто Е. В., Явелов И. С., Якушин С. С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 11. С. 6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.

2. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В.,

- Овчинников А. Г., Перепеч Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галявич А. С., Гиляревский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т. 58, № 6S. С. 8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
3. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., Collet J.-P., Corrado D., Drezner J. A., Halle M., Hansen D., Heidbuchel H., Myers J., Niebauer J., Papadakis M., Piepoli M. F., Prescott E., Roos-Hesselink J. W., Stuart A. G., Taylor R. S., Thompson P. D., Tiberi M., Vanhees L., Wilhelm M. ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease // European Heart Journal. 2021. Vol. 42, no. 1. P. 17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.
4. Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Беграмбекова Ю. Л., Орлова Я. А., Рылова А. К., Аронов Д. М., Агеев Ф. Т., Беленков Ю. Н., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Галявич А. С., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мустаева С. Э., Перепеч Н. Б., Полтавская М. Г., Свет А. В., Середина Е. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Тарловская Е. И., Фомин И. В., Чесникова А. И., Шляхто Е. В. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. 2017. Т. 18, № 1. С. 41–66. <http://dx.doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2339>.
5. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ) // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 5. С. 40–49.
6. Протасов Е. А., Великанов А. А. Кардиореабилитация: возможности и трудности // Российский семейный врач. 2019. Т. 23, № 1. С. 17–26. <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26>.
7. Hennawi H. A., Bedi A., Khan M. K., Zohaib M., Khan I. A., Mazzoni J. A. Impact of exercise training on clinical outcomes and quality of life in chronic congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis // Current Problems in Cardiology. 2024. Vol. 49, no. 10. P. 102756. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102756>.
8. Токмачев Р. Е., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Симион А. Ю., Чернышова Н. И., Чумаченко А. В. Влияние физической реабилитации пациентов на течение хронической сердечной недостаточности // Медицинский совет. 2024. № 6. С. 197–204. <https://doi.org/10.21518/ms2024-182>.
9. Hansen D., Niebauer J., Cornelissen V., Barna O., Neunhäuserer D., Stettler C., Tonoli C., Greco E., Fagard R., Coninx K., Vanhees L., Piepoli M. F., Pedretti R., Ruiz G.R., Corrà U., Schmid J.-P., C. H. Davos, Edelmann F., Abreu A., Rauch B., Ambrosetti M., Braga S. S., Beckers P., Bussotti M., Faggiano P., Garcia-Porrero E., Kouidi E., Lamotte M., Reibis R., Spruit M. A., Takken T., Vigorito C., Völler H., Doherty P., Dendale P. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: A consensus statement from the EXPERT Working Group // Sports Medicine. 2018. Vol. 48, no. 8. P. 1781–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>.
10. Бубнова М. Г., Персиянова-Дуброва А. Л. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 2561. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2561>.
11. Corrà U., Giordano A., Marcassa C., Gambarin F. I., Gnemmi M., Pistono M. Prognostic value of 6-min walk test compared to cardiopulmonary exercise test in patients with severe heart failure // Journal of Cardiovascular Medicine. 2022. Vol. 23, no. 6. P. 379–386. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001322>.
12. Scrutinio D., Guida P., Passantino A. Prognostic Value of 6-Minute Walk Test in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // American Journal of Cardiology. 2023. no. 99. P. 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.04.041>.
13. Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Концевая А. В., Кравченко А. Я., Натаров А. А., Симион А. Ю., Кострыкина М. С. Прогностическая ценность теста шестиминутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Медицинский совет. 2025. № 16. С. 45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-346>.
14. Baccanelli G., Tomaselli M., Ferri U., Giglio A., Munforti C., Parati G., Facchini M., Crotti L., Malfatto G. Effects of cardiac rehabilitation on cardiopulmonary test parameters in heart failure: A real world experience // International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention. 2023. no. 17. P. 200178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200178>.
15. Guazzi M., Bandera F., Ozemek C., Systrom D., Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is Its Value? // Journal of the American College of Cardiology. 2017. Vol. 70, no. 13. P. 1618–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>.
16. Molinger J., Kittipibul V., Gray J. M., Rao V. N., Barth S., Swavely A., Coyne B., Coburn A., Bakker J., Wischmeyer P. E., Green C. L., MacLeod D., Patel M., Fudim M. Feasibility of a novel augmented 6-minute incremental step test: a simplified cardiorespiratory fitness assessment tool // Journal of the American College of Cardiology. 2024. Vol. 3, no. 8. P. 101079. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101079>.
17. Mapelli M., Salvioni E., Paneroni M., Gugliandolo P., Bonomi A., Scalvini S., Raimondo R., Sciomer S., Mattavelli I., La Rovere M. T., Agostoni P. Brisk walking can be a maximal effort in heart failure patients: a comparison of cardiopulmonary exercise and 6-min walking test cardiorespiratory data // ESC Heart Fail. 2022. Vol. 9, no. 2. P. 812–821. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13781>.

18. Cahalin L. P., Formiga M. F., Owens J., Anderson B., Hughes L. Beneficial role of blood flow restriction exercise in heart disease and heart failure using the muscle hypothesis of chronic heart failure and a growing literature // *Frontiers in Physiology*. 2022. no. 13. P. 924557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.924557>.
19. Piaggi G., Paneroni M., Maestri R., Salvioni E., Corrà U., Caporotondi A., Scalvini S., Agostoni P., La Rovere M. T. Estimating maximum work rate during cardiopulmonary exercise testing from the six-minute walk distance in patients with heart failure // *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. 2024. no. 21. P. 200247. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200247>.
20. Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L. A., Byun J. J., Colvin M. M., Deswal A., Drazner M. H., Dunlay S. M., Evers L. R., Fang J. C., Fedson S. E., Fonarow G. C., Hayek S. S., Hernandez A. F., Khazanie P., Kittleson M., Lee C., Link M. S., Milano C. A., Nnacheta L. C., Sandhu A., Stevenson L. W., Vardeny O., Vest A. R., Yancy C. W., Beckman J. A., O'Gara P., Al-Khatib S. M., Armbruster A. L., Birtcher K., Cigarroa J. E., de las Fuentes L., Deswal A., Dixon D. L., Fleisher L., Gentile F., Goldberger Z., Gorenek B., Haynes N., Hernandez A., Hlatky M., Joglar J., Jones W. S., Marine J., Mark D., Mukherjee D., Palaniappan L., Piano M., Rab T., Spatz E., Tamis-Holland J., Wijeyesundera D., Woo Y. J. 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 // *Journal of the American College of Cardiology*. 2022. Vol. 79, no. 17. P. e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
21. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J., Coats A., Crespo-Leiro M. G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C., Lyon A., McMurray J., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G., Ruschitzka F., Skibelund A. K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, no. 36. P. 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
22. Ruzzolini M., Ambrosetti M. Cardiopulmonary exercise testing in cardiac rehabilitation: from the reporting form to structured exercise prescription. A proposal from the Italian alliance for cardiovascular rehabilitation and prevention (Itacare-P) // *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. 2023. no. 18. P. 200191. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200191>.
23. Ekström M. P., Bornefalk H., Sköld C. M., Igelström H., Sandberg J., Sundh J. Minimal clinically important differences and feasibility of dyspnea-12 and the multidimensional dyspnea profile in cardiorespiratory disease // *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020. Vol. 60, no. 5. P. 968–975. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.05.028>.
24. Персиянова-Дуброва А. Л., Матвеева И. Ф., Бубнова М. Г. Шкала Борга в кардиореабилитации: методология и перспективы использования // *Профилактическая медицина*. 2022. Vol. 25, № 9. P. 90–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20222509190>.
25. Lima M. R., Amador R., Presume J., Cunha G., Moreno L., Durazzo A., Araújo C. G., Mendes M. Validation of an Aerobic Fitness Questionnaire to estimate VO2 peak in a cohort of adult cardiac patients – Is it enough? // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2025. Vol. 44, no. 4. P. 219–228. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.10.005>.
26. Cavalheiro A. H., Cardoso J. S., Rocha A., Moreira E., Azevedo L. F. Effectiveness of Tele-rehabilitation Programs in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis // *Health Services Insights*. 2021. no. 14. P. 11786329211021668. <https://doi.org/10.1177/11786329211021668>.
27. Wongvibulsin S., Habeos E. E., Huynh P. P., Xun H., Shan R., Porosnicu Rodriguez K. A. Digital Health Interventions for Cardiac Rehabilitation: Systematic Literature Review // *Journal of Medical Internet Research*. 2021. Vol. 23, no. 2. P. e18773. <https://doi.org/10.2196/18773>.
28. Wohlfahrt P., Nativi-Nicolau J., Zhang M. Quality of Life in Patients With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction // *JAMA Cardiology*. 2021. Vol. 6, no. 8. P. 957–962. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0939>.
29. Köberich S., Kato N. P., Kugler C., Strömberg A., Jaarsma T. Methodological quality of studies assessing validity and reliability of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale: a systematic review using the COSMIN methodology // *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2021. Vol. 20, no. 5. P. 501–512. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab018>.
30. García-Sánchez E., Santamaría-Peláez M., Figuerola E. B., Carballo García M. J., Hernando M. C., Marcos García J., González-Bernal J. J., González-Santos J. Comparison of SF-36 and RAND-36 in Cardiovascular Diseases: A Reliability Study // *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, no. 20. P. 6106. <https://doi.org/10.3390/jcm13206106>.
31. Van Rotterdam F.-J., Hensley M., Hazelton M. Measuring Change in Health Status Over Time (Responsiveness): A Meta-analysis of the SF-36 in Cardiac and Pulmonary Rehabilitation // *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*. 2021. Vol. 3, no. 2. P. 100127. <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100127>.
32. Mourits B. M. P., Scholten E. W. M., de Graaf J. A., Mol T. I., van Bennekom C. A. M., Smeets R. J. E. M., Reneman M. F., Roorda L. D., Visser-Meily J. M. A., Post M. W. M. Evaluation of participation in a former rehabilitation population: a comparison between USER-Participation Restriction and Satisfaction subscales and PROMIS Ability to Participate and PROMIS Satisfaction with participation 8-item short forms in a cross-sectional multicentre study // *Disability and Rehabilitation*. 2025. Vol. 47, no. 14. P. 3742–3752. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2425747>.
33. Ertürk N., Kardeş E., Uzun G., Raşit Sayın M., Küttükcü E. Ç. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Performance Measure for Activities of Daily Living-8 for Patients with Mild Symptomatic Heart Failure // *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2022. Vol. 50, no. 7. P. 512–517. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.22383>.

34. Wang F., Bai Y., Hua B., Zhou W., Wang X. Effect of different intensity exercises on cardiopulmonary function and quality of life of patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis // *Herz*. 2024. Vol. 49, no. 2. P. 134–146. <https://doi.org/10.1007/s00059-023-05202-5>.

References

1. Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M., Ageev F. T., Aronov D. M., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Vasyuk Yu. A., Villevalde S. V., Vinogradova N. G., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevsky S. R., Glezer M. G., Gautier S. V., Grinstein Yu. I., Dovzhenko T. V., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Zhirov I. V., Zateishchikov D. A., Zvartau N. E., Irtuga O. B., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Koroteev A. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Mareev Yu. V., Matskeplishvili S. T., Mikhailov E. N., Nasonova S. N., Narusov O. Yu., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ovchinnikov A. G., Orlova Ya. A., Perepech N. B., Pogosova N. V., Rimskaya E. M., Samko A. N., Saidova M. A., Sapelnikov O. V., Safiullina A. A., Sitnikova M. Yu., Skvortsov A. A., Skibitskiy V. V., Stukalova O. V., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko A. S., Chesnikova A. I., Fedotov P. A., Fomin I. V., Khasanov N. R., Shevchenko A. O., Shaposhnik I. I., Shariya M. A., Shlyakhto E. V., Yavelov I. S., Yakushin S. S. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiiskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (11): 6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162> (In Russ.).
2. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Glezer M. G., Gautier S. V., Dovzhenko T. V., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G., Perepech N. B., Tarlovskaya E. I., Chesnikova A. I., Shevchenko A. O., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Lopatin Yu. M., Sitnikova M. Yu., Skibitskiy V. V., Shlyakhto E. V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58 (6S): 8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475> (In Russ.).
3. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., Collet J.-P., Corrado D., Drezner J. A., Halle M., Hansen D., Heidbuchel H., Myers J., Niebauer J., Papadakis M., Piepoli M. F., Prescott E., Roos-Hesselink J. W., Stuart A. G., Taylor R. S., Thompson P. D., Tiberi M., Vanhees L., Wilhelm M. ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2021; 42 (1): 17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.
4. Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Begrambekova Yu. L., Orlova Ia. A., Rylova A. K., Aronov D. M., Ageev F. T., Belenkov Yu. N., Bubnova M. G., Vasyuk YU. A., Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Gilyarevskiy S. R., Glezer M. G., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Kobalava Zh. D., Koziolova N. A., Lopatin Yu. M., Mareev V. Yu., Mustaeva S. E., Perepech N. B., Poltavskaya M. G., Svet A. V., Seredina E. M., Sitnikova M. Yu., Skibitskiy V. V., Tarlovskaya E. I., Fomin I. V., Chesnikova A. I., Shlyakhto E. V. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Serdechnaya nedostatochnost = Heart Failure Journal*. 2017; 18 (1): 41–66. <http://dx.doi.org/10.18087/rhfj.2017.1.2339> (In Russ.).
5. Bubnova M. G., Aronov D. M. Cardiac rehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF). *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2020; 23 (5): 40–49. <https://doi.org/10.17116/profmed20202305140> (In Russ.).
6. Protasov E. A., Velikanov A. A. Cardiac rehabilitation today: opportunities and challenges. *Rossiyskiy semeynny vrach = Russian Family Doctor*. 2019; 23 (1): 17–26. <https://doi.org/10.17816/RFD2019117-26> (In Russ.).
7. Hennawi H. A., Bedi A., Khan M. K., Zohaib M., Khan I. A., Mazzoni J. A. Impact of exercise training on clinical outcomes and quality of life in chronic congestive heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*. 2024; 49 (10): 102756. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102756>.
8. Tokmachev R. E., Kravchenko A. Y., Budnevsky A. V., Kontsevaya A. V., Simion A. Y., Chernyshova N. I., Chernyshova N. I., Chumachenko A. V. The influence of physical rehabilitation of patients on the course of chronic heart failure. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024; 6: 197–204. <https://doi.org/10.21518/ms2024-182> (In Russ.).
9. Hansen D., Niebauer J., Cornelissen V., Barna O., Neunhäuserer D., Stettler C., Tonoli C., Greco E., Fagard R., Coninx K., Vanhees L., Piepoli M. F., Pedretti R., Ruiz G. R., Corrà U., Schmid J.-P., C. H. Davos, Edelmann F., Abreu A., Rauch B., Ambrosetti M., Braga S. S., Beckers P., Bussotti M., Faggiano P., Garcia-Porrero E., Kouidi E., Lamotte M., Reibis R., Spruit M. A., Takken T., Vigorito C., Völler H., Doherty P., Dendale P. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: A consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Medicine*. 2018; 48 (8): 1781–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>.
10. Bubnova M. G., Persyanova-Dubrova A. L. Six-minute walk test in cardiac rehabilitation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2561. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2561> (In Russ.).
11. Corrà U., Giordano A., Marcassa C., Gambarin F. I., Gnemmi M., Pistono M. Prognostic value of 6-min walk test compared to cardiopulmonary exercise test in patients with severe heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2022; 23 (6): 379–386. <https://doi.org/10.2459/jcm.0000000000001322>.
12. Scrutinio D., Guida P., Passantino A. Prognostic Value of 6-Minute Walk Test in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Cardiology*. 2023; 99: 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.04.041>.

13. Tokmachev R. E., Budnevsky A. V., Kontsevaya A. V., Kravchenko A. Y., Natarov A. A., Simion A. Y., Kostyrykina M. S. The six-minute walk test prognostic value in heart failure patients. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2025; 16: 45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-346> (In Russ.).
14. Baccanelli G., Tomaselli M., Ferri U., Giglio A., Munforti C., Parati G., Facchini M., Crotti L., Malfatto G. Effects of cardiac rehabilitation on cardiopulmonary test parameters in heart failure: A real world experience. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. 2023; 17: 200178. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200178>.
15. Guazzi M., Bandera F., Ozemek C., Systrom D., Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is Its Value? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017; 70 (13): 1618–1636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.012>.
16. Molinger J., Kittipibul V., Gray J. M., Rao V. N., Barth S., Swavely A., Coyne B., Coburn A., Bakker J., Wischmeyer P. E., Green C. L., MacLeod D., Patel M., Fudim M. Feasibility of a novel augmented 6-minute incremental step test: a simplified cardiorespiratory fitness assessment tool. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024; 3 (8): 101079. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101079>.
17. Mapelli M., Salvioni E., Paneroni M., Gugliandolo P., Bonomi A., Scalvini S., Raimondo R., Sciomer S., Mattavelli I., La Rovere M. T., Agostoni P. Brisk walking can be a maximal effort in heart failure patients: a comparison of cardiopulmonary exercise and 6-min walking test cardiorespiratory data. *ESC Heart Fail*. 2022; 9 (2): 812–821. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13781>.
18. Cahalin L. P., Formiga M. F., Owens J., Anderson B., Hughes L. Beneficial role of blood flow restriction exercise in heart disease and heart failure using the muscle hypothesis of chronic heart failure and a growing literature. *Frontiers in physiology*. 2022; 3: 924557. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.924557>.
19. Piaggi G., Paneroni M., Maestri R., Salvioni E., Corrà U., Caporotondi A., Scalvini S., Agostoni P., La Rovere M. T. Estimating maximum work rate during cardiopulmonary exercise testing from the six-minute walk distance in patients with heart failure. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024; 21: 200247. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200247>.
20. Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L. A., Byun J. J., Colvin M. M., Deswal A., Drazner M. H., Dunlay S. M., Evers L. R., Fang J. C., Fedson S. E., Fonarow G. C., Hayek S. S., Hernandez A. F., Khazanie P., Kittleson M., Lee C., Link M. S., Milano C. A., Nnacheta L. C., Sandhu A., Stevenson L. W., Vardeny O., Vest A. R., Yancy C. W., Beckman J. A., O'Gara P., Al-Khatib S. M., Armbruster A. L., Birtcher K., Cigarroa J. E., de las Fuentes L., Deswal A., Dixon D. L., Fleisher L., Gentile F., Goldberger Z., Gorenek B., Haynes N., Hernandez A., Hlatky M., Joglar J., Jones W. S., Marine J., Mark D., Mukherjee D., Palaniappan L., Piano M., Rab T., Spatz E., Tamis-Holland J., Wijeyesundera D., Woo Y. J. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79 (17): e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
21. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J., Coats A., Crespo-Leiro M. G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C., Lyon A., McMurray J., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G., Ruschitzka F., Skibelund A. K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42 (36): 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
22. Ruzzolini M., Ambrosetti M. Cardiopulmonary exercise testing in cardiac rehabilitation: from the reporting form to structured exercise prescription. A proposal from the Italian alliance for cardiovascular rehabilitation and prevention (Itacare-P). *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023; 18: 200191. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2023.200191>.
23. Ekström M. P., Bornefalk H., Sköld C. M., Igelström H., Sandberg J., Sundh J. Minimal clinically important differences and feasibility of dyspnea-12 and the multidimensional dyspnea profile in cardiorespiratory disease. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020; 60 (5): 968–975. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.05.028>.
24. Persiyanova-Dubrova A. L., Matveeva I. F., Bubnova M. G. Borg scale in cardiac rehabilitation: methodology and prospects for use. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2022; 25 (9): 90–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20222509190> (In Russ.).
25. Lima M. R., Amador R., Presume J., Cunha G., Moreno L., Durazzo A., Araújo C. G., Mendes M. Validation of an Aerobic Fitness Questionnaire to estimate VO₂ peak in a cohort of adult cardiac patients – Is it enough? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2025; 44 (4): 219–228. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2024.10.005>.
26. Cavalheiro A. H., Cardoso J. S., Rocha A., Moreira E., Azevedo L. F. Effectiveness of Tele-rehabilitation Programs in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Health Services Insights*. 2021; 14: 11786329211021668. <https://doi.org/10.1177/11786329211021668>.
27. Wongvibulsin S., Habeos E. E., Huynh P. P., Xun H., Shan R., Porosnicu Rodriguez K. A. Digital Health Interventions for Cardiac Rehabilitation: Systematic Literature Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2021; 23 (2): e18773. <https://doi.org/10.2196/18773>.
28. Wohlfahrt P., Nativi-Nicolau J., Zhang M. Quality of Life in Patients With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2021; 6 (8): 957–962. doi:10.1001/jamacardio.2021.0939.
29. Köberich S., Kato N. P., Kugler C., Strömberg A., Jaarsma T. Methodological quality of studies assessing validity and reliability of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale: a systematic review using the COSMIN

methodology. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2021; 20 (5): 501–512. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab018>.

30. García-Sánchez E., Santamaría-Peláez M., Figuerola E. B., Carballo García M. J., Hernando M. C., Marcos García J., González-Bernal J. J., González-Santos J. Comparison of SF-36 and RAND-36 in Cardiovascular Diseases: A Reliability Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13 (20): 6106. <https://doi.org/10.3390/jcm13206106>.

31. Van Rotterdam F.-J., Hensley M., Hazelton M. Measuring Change in Health Status Over Time (Responsiveness): A Meta-analysis of the SF-36 in Cardiac and Pulmonary Rehabilitation. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*. 2021; 3 (2): 100127. <https://doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100127>.

32. Mourits B. M. P., Scholten E. W. M., de Graaf J. A., Mol T. I., van Bennekom C. A. M., Smeets R. J. E. M., Reneman M. F., Roorda L. D., Visser-Meily J. M. A., Post M. W. M. Evaluation of participation in a former rehabilitation population: a comparison between USER-Participation Restriction and Satisfaction subscales and PROMIS Ability to Participate and PROMIS Satisfaction with participation 8-item short forms in a cross-sectional multicentre study. *Disability and Rehabilitation*. 2025; 47 (14): 3742–3752. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2425747>.

33. Ertürk N., Karas E., Uzun G., Raşit Sayın M., Küttükcü E. Ç. Reliability and Validity of the Turkish Version of the Performance Measure for Activities of Daily Living-8 for Patients with Mild Symptomatic Heart Failure. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*. 2022; 50 (7): 512–517. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.22383>.

34. Wang F., Bai Yu., Hua B., Zhou W., Wang X. Effect of different intensity exercises on cardiopulmonary function and quality of life of patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Herz*. 2024; 49 (2): 134–146. DOI:10.1007/s00059-023-05202-5.

Информация об авторах

Л. Р. Пахнова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-4021-325X, e-mail: pahnova@mail.ru;

Л. П. Воронина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-2395-745X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru;

Д. В. Пахнов, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-7803-8661, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Information about the authors

L. R. Pakhnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-4021-325X, e-mail: pahnova@mail.ru;

L. P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-2395-745X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru;

D. V. Pakhnov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-7803-8661, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 02.02.2026; одобрена после рецензирования 14.05.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 02.02.2026; approved after reviewing 14.05.2026; accepted for publication 01.06.2026.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.831.4:618.1-055.2:612.017.1

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-61-67>

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Марина Григорьевна Салий¹, Алия Мурадовна Сеидова^{1, 2},
Надежда Анатольевна Сапуанова¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Городская больница № 3 им. Кирова, Астрахань, Россия

Аннотация. В статье представлен обзор современных данных о роли иммунных факторов в патогенезе нарушений репродуктивной функции при гипоталамо-гипофизарной дисфункции у молодых женщин. Рассмотрены механизмы взаимодействия гипоталамуса, жировой ткани и иммунной системы. Показано, что ожирение, сопровождающее гипоталамический синдром, в 80 % случаев индуцирует хроническое субклиническое воспаление, характеризующееся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, изменением популяционного состава В-лимфоцитов и макрофагов жировой ткани, гиперлептинемией и резистентностью к лептину. Описано многоуровневое негативное влияние иммунных нарушений на репродуктивную систему: от подавления секреции ГнРГ и нарушения чувствительности гипофиза до нарушения фолликулогенеза, снижения восприимчивости эндометрия и изменения иммунной толерантности. Особое внимание уделяется возрастному аспекту – пациентам в возрасте 18–25 лет, у которых последствия нейроиммуноэндокринных нарушений наиболее значимы для реализации репродуктивной функции. Перспективным направлением является разработка подходов к целенаправленной модуляции воспалительной реакции с целью восстановления фертильности.

Ключевые слова: дисфункция гипоталамуса, репродуктивные нарушения, иммунные факторы, ожирение

Для цитирования: Салий М. Г., Сеидова А. М., Сапуанова Н. А. Иммунологические аспекты нарушений репродуктивной функции при гипоталамо-гипофизарной дисфункции у молодых женщин (обзор литературы) // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 61–67. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-61-67>.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

NEUROIMMUNOLOGICAL ASPECTS OF REPRODUCTIVE DYSFUNCTION IN HYPOTHALAMIC-PITUITARY DISORDERS IN YOUNG WOMEN (LITERATURE REVIEW)

Marina G. Saliy¹, Alia M. Seidova^{1, 2}, Nadezhda A. Sapuanova¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²City hospital no. 3 named after Kirov, Astrakhan, Russia

Abstract. The article provides an overview of current data on the role of immune factors in the pathogenesis of reproductive disorders in hypothalamic-pituitary dysfunction in young women. The mechanisms of interaction between the hypothalamus, adipose tissue and the immune system are considered. It has been shown that obesity accompanying hypothalamic syndrome in 80% of cases induces chronic subclinical inflammation characterized by an imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, changes in the population composition of B-lymphocytes and macrophages of adipose tissue, hyperleptinemia and leptin resistance. A multilevel negative effect of immune disorders on the reproductive system is described: from suppression of GnRH secretion and impaired pituitary sensitivity to impaired folliculogenesis, decreased endometrial susceptibility and changes in immune tolerance. Special attention is paid to the age aspect – patients aged 18-25 years, in whom the effects of neuroimmunoendocrine disorders are most significant for the realization of reproductive function. A promising direction is the development of approaches to targeted modulation of the inflammatory response in order to restore fertility.

Key words: hypothalamic dysfunction, reproductive disorders, immune factors, obesity

For citation: Salii M. G., Seidova A. M., Sapuanova N. A. Immunological aspects of reproductive dysfunction in hypothalamic-pituitary dysfunction in young women (a literature review). Astrakhan Medical Journal, 2026; 21 (2): 61–67. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-61-67>.

Введение. Нарушения репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста остаются одной из актуальных проблем современной гинекологии и эндокринологии. Особый интерес представляет гипоталамо-гипофизарная дисфункция, которая не только приводит к расстройству центральной регуляции менструального цикла, но и сопровождается сложными иммунными и метаболическими изменениями.

Несмотря на значительные успехи в изучении патофизиологии гипоталамического синдрома, многие аспекты его влияния на иммунный статус и репродуктивное здоровье молодых женщин остаются недостаточно освещёнными. Особого внимания заслуживает роль жировой ткани как активного иммунного органа, секретирующего провоспалительные цитокины и адипокины, которые модулируют функцию гипоталамуса и яичников. Кроме того, остаются открытыми вопросы возрастной чувствительности репродуктивной системы к иммунным нарушениям и возможности терапевтической коррекции воспалительных механизмов.

Целью данного обзора является систематизация современных представлений об иммунологических аспектах нарушений репродуктивной функции при гипоталамо-гипофизарной дисфункции у молодых женщин. В обзоре последовательно рассмотрены: роль гипоталамуса и гипофиза в регуляции иммунных процессов, значение ожирения и дисфункции жировой ткани как источника воспалительных сигналов, механизмы влияния лептина и цитокинов на овуляцию, фолликулогенез, имплантацию и ранние сроки беременности, а также роль нейронов Kiss1 как связующего звена между энергетическим гомеостазом, иммунитетом и фертильностью.

Гипоталамус – это высший интегративный центр вегетативной и эндокринной регуляции, являющийся критическим узлом взаимодействия между иммунной и репродуктивной системами. Формирование гипоталамуса и закладка нейроэндокринных связей происходит еще в антенатальном периоде. Основными причинами церебральных нарушений и развития гипоталамического синдрома являются манифестация внутриутробных инфекций, нарушение фетоплацентарного кровотока и преэклампсия [1, 2]. Немаловажную роль в возникновении гипоталамического синдрома играют перенесенные детские инфекции и частые респираторно-вирусные заболевания, что указывает на изначальную уязвимость иммунной системы. Дисфункция гипоталамуса приводит к нарушению гомеостаза и напрямую оказывает влияние на работу иммунной системы: подавляется клеточный и гуморальный иммунитет, возникает цитокиновый дисбаланс. Эти иммунные изменения при гипоталамическом синдроме сопровождаются метаболическими нарушениями, которые вторично влияют на иммунную систему. Гипоталамический синдром в 80 % случаев сопровождается ожирением. Несмотря на центральный генез нарушений, в патологический процесс неизбежно вовлекается и гипофиз. При гипоталамо-гипофизарной дисфункции провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, TNF-альфа) модулируют чувствительность гонадотрофов гипофиза к GnRH, а также изменяют пульсирующую секрецию ФСГ и ЛГ, что клинически проявляется нарушением фолликулогенеза и овуляции.

Жировая ткань – это соединительная ткань, состоящая в основном из адипоцитов, а также различных типов стромальных, сосудистых и иммунных клеток. Патогенез влияния ожирения на репродуктивную систему связан с иммунной функцией жировой ткани. Взаимодействие жировой ткани и иммунных клеток – связанный процесс, идущий в обоих направлениях. Метаболическая активность адипоцитов регулируется макрофагами жировой ткани, Т-клетками (как CD4, так и CD8) и В-клетками. Иммунные клетки влияют на резистентность к инсулину, а также усиливают или ослабляют воспалительные реакции, связанные с жировой тканью [3]. Эти изменения приводят к системным нарушениям иммунных реакций и способствуют развитию заболеваний отдельных органов. Например, нарушается фолликулогенез в яичниках, рецептивная способность эндометрия к имплантации. В клинической практике подобные метаболические и иммунные сдвиги нередко ассоциированы с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), который также характеризуется дисфункцией гипоталамо-гипофизарной оси и ожирением, однако спектр иммунологических нарушений при СПКЯ может иметь свои особенности.

У молодых женщин (18-е пубертата, и от перименопаузы, где доминирует истощение овариального резерва, при гипоталамо-гипофизарной дисфункции у женщин репродуктивного возраста на первый план выходят нарушения овуляции, лютеиновая недостаточность и снижение рецептивности

эндометрия, формирующиеся на фоне хронического субклинического воспаления. Именно в этой возрастной группе наиболее значимы последствия нейроиммуноэндокринных расстройств, связанные с реализацией репродуктивной функции и риском ранних репродуктивных потерь.

В последние годы пересматривается представление о влиянии ожирения на иммунную систему. Так, в статье, опубликованной в 2025 г. авторами Zewen Jiang, Chihito Tabuchi [4], ожирение рассматривается не только как метаболическое расстройство, но и состояние, при котором происходит фундаментальное изменение иммунологического статуса. Избыточное накопление жировой ткани приводит к изменению ее архитектоники – гипертрофии адипоцитов. Эти ремоделированные адипоциты активируют выработку большого количества цитокинов, включая α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, С-реактивный белок (СРБ) и др. Гипоксия адипоцитов из-за недостаточного кровоснабжения запускает процесс апоптоза жировой ткани. Апоптоз и ишемический некроз приводит к активации макрофагов, смещая баланс цитокинов в сторону провоспалительных. Инфильтрация жировой ткани иммунными клетками приводит к хроническому воспалению жировой ткани [4]. Повышенный уровень воспалительных маркеров приводит к хроническому системному воспалению, которое нарушает работу гипоталамуса и ухудшает репродуктивную функцию, что указывает на уязвимость гипоталамуса к воспалению, вызванному ожирением. Макрофаги из жировой ткани, проникая через гематоэнцефалический барьер, способствуют возникновению так называемого гипоталамического воспаления. Нарушение жирового обмена приводит к активации микроглии гипоталамуса через Толл-подобные рецепторы (TLR4), выделяются провоспалительные цитокины (например, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа), нарушается нормальная работа нейронов. Гипоталамус теряет чувствительность к сигналам насыщения (лептину, инсулину), что приводит к изменению аппетита и нарушению энергетического обмена, гормональным сбоям в оси гипоталамус-гипофиз-яичники. Недавние исследования на мышах показали, что воспалительная активация микроглии контролирует иммунный ответ гипоталамуса [5]. Подавление активации микроглии через ингибирование выработки провоспалительных цитокинов может способствовать снижению веса [5]. Жировая ткань способна продуцировать целый ряд провоспалительных цитокинов, адипокинов, которые воздействуют на различные иммунные клетки, в том числе В-лимфоциты и Т-лимфоциты [6]. В жировой ткани присутствуют 3 популяции В-лимфоцитов. В нормальной жировой ткани преобладают лимфоциты В1, которые участвуют в поляризации макрофагов по типу противовоспалительных М2 с помощью интерлейкина-10 (IL-10). При дисфункции гипоталамуса, характеризующейся нарушением липидного и углеводного обмена, происходит снижение противовоспалительных макрофагов М2 и В1 – лимфоцитов в жировой ткани. При этом увеличивается число макрофагов М1 и В2-лимфоцитов, которые обладают воспалительным действием. На сегодняшний день описаны два основных механизма поддержания воспаления клетками В2 – лимфоцитов: за счет выделения провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и интерлейкин-8 (IL-6, IL-8), интерферон-гамма (IFN γ) и фактор некроза опухоли (TNF) и выработки В2 клетками специфических аутоантител типа IgG. Третий тип В лимфоцитов – Врег-клетки. Они продуцируют целый ряд иммуносупрессивных цитокинов – IL-10, IL-35 и трансформирующий фактор роста бета (TGF β). Врег-клетками цитокины подавляют активность провоспалительных Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток. Также данная группа В лимфоцитов жировой ткани с фенотипом IgM + IgD + CD22⁺ защищают от инсулинорезистентности [7].

Различные адипокины, секретируемые адипоцитами, регулируют пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. При ожирении адипоциты экспрессируют повышенное количество молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II) и костимуляторов. Они выступают в роли антиген-презентирующих клеток (АПК) и участвуют в активации CD4⁺ Т-клеток. Адипоциты вырабатывают и целый ряд цитокинов, непосредственно участвующих в регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – яичники». Одним из таких адипокинов является лептин. Лептин участвует в регуляции метаболизма, пищевого поведения, иммунного ответа, репродуктивной функции. Лептин является маркером достижения критической массы тела для полового созревания. Давно установлена связь между уровнем лептина и наступлением менархе. Резкий скачок уровня лептина в 10–11 лет у здоровых девочек служит пусковым механизмом, инициирующим секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе с последующим циклическим образованием гонадотропинов, наступлением менархе. При гипоталамическом синдроме избыточная масса тела смещает возраст наступления менархе до 9–11 лет [8].

Лептин участвует в регуляции менструальной функции, созревании фолликул, овуляции. В норме лептин повышен в лютеиновой фазе и снижается в ранней фолликулярной фазе. Благодаря участию в синтезе простагландина F2 α , лептин активирует апоптоз в лютеиновой фазе и активирует регрессию желтого тела. В норме лептин оказывает стимулирующее воздействие на репродуктивную

систему: увеличивает секрецию гонадолиберина, гонадотропинов, синтез эстрадиола, повышает продукцию прогестерона, стимулирует фолликулогенез. При дисфункции гипоталамуса возникает гиперлептинемия и резистентность к лептину. Это связано с нарушением работы белков-переносчиков, а также снижением его транспорта через гематоэнцефалический барьер. Высокая концентрация лептина при ожирении и избыточной массе тела оказывает на яичники ингибирующее влияние: подавляется синтез эстрадиола и прогестерона фолликулярными клетками, нарушается овуляция и это приводит к аномальному созреванию фолликулов. Во время беременности увеличение концентрации лептина способствует нормальному вынашиванию беременности. Лептин участвует в имплантации бластоцисты, дифференцировке и инвазии трофобласта [9, 10].

При ожирении происходят патологические изменения в эндометрии, что в конечном итоге меняет рецептивность эндометрия и приводит к самопроизвольным выкидышам. Это связано с изменением иммунного статуса – изменением концентраций интерлейкина-6, интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа. Данные провоспалительные цитокины необходимы для успешной имплантации плодного яйца, в то время как противовоспалительные цитокины, такие как трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-10 обеспечивают иммунную толерантность, необходимую для вынашивания. Иммунная толерантность осуществляется за счет индукции CD25+CD4+T-регуляторных клеток (Tregs). Это специализированная популяция Т-клеток, подавляющая аутоагрессивные иммунные реакции. При нормальной беременности наблюдается преобладание Т-хелперов 2-го типа над Т-хелперами 1-го типа. Нарушение этого баланса при дисфункции гипоталамуса приводит к отторжению эмбриона и ранним потерям беременности. Лептин действует как провоспалительный цитокин, связывая метаболические нарушения, возникающие при дисфункции гипоталамуса, с активацией иммунитета. В свою очередь, лептин участвует в пролиферации В- и Т-лимфоцитов и стимулирует продукцию В-лимфоцитами, как противовоспалительных (IL-10), так провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF), тем самым формируя порочный воспалительный круг. При гипоталамо-гипофизарной дисфункции за счет индукции интерферона-гамма (INF- γ) участвует в апоптозе гранулезных клеток яичника [11, 12].

Иммунные факторы играют ключевую роль в развитии нарушений репродуктивной системы у женщин. Половые гормоны по-разному участвуют в активации иммунного ответа. Андрогены обладают противовоспалительным действием, подавляют функционирование дендритных клеток, снижают секрецию интерферона-гамма, провоспалительных цитокинов, подавляют дифференцировку В-клеток [13]. Влияние эстрогенов на иммунитет зависит от фазы менструального цикла. Повышение уровня эстрогена во время и после овуляции подавляет, а снижение его уровня в раннюю фолликулярную фазу стимулирует синтез противовоспалительных цитокинов [14]. В фолликулярную фазу преобладают противовоспалительные интерлейкины (IL-4, IL-6), которые запускают процессы пролиферации эндометрия, во время овуляции и в лютеиновую фазу – провоспалительные (TNF- α , IL-1), обеспечивающие подготовку к имплантации или отторжению эндометрия. Цикличность изменений уровня цитокинов – физиологический процесс, и нарушение этого баланса приводит к изменениям репродуктивной функции. Изменение цитокинового профиля может служить ранним сигналом для выявления изменений функционирования яичников. В исследовании, проведенном Liu P. и его коллегами, выявлено, что повышенный уровень макрофагального воспалительного белка-1 альфа (MIP-1 α), IL-8 и противовоспалительного хемакина, индуцируемого интерфероном, белка-10 (IP-10) является маркером преждевременной недостаточности яичников [15]. На развитие овариальной недостаточности влияют также интерферон-гамма (INF- γ) и фактор некроза опухоли (TNF- α), которые приводят к нарушению функции гранулезных клеток и атрезии фолликулов [16].

Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами способствует дисфункции яичников, приводит к аменорее [17]. Распространенность аменореи или олигоменореи пропорциональна увеличению индекса массы тела. Ожирение влияет на репродуктивную функцию сложными взаимосвязанными механизмами. Общей точкой, связывающей энергетический гомеостаз, репродуктивную систему и иммунитет являются нейроны Kiss1. Эти нейроны, расположенные в аркуатном и переднеventральном ядрах гипоталамуса, вырабатывают кисспептид. Он, в свою очередь, запускает выброс гонадотропин-рилизинг гормона, влияя тем самым на половое созревание и фертильность. Kiss1 нейроны стимулируют анорексигенные нейроны и ингибируют нейропептид Y и пептид, родственные агуту, которые стимулируют чувство голода. Так создается механизм, связывающий метаболические процессы и репродуктивную систему. При активации иммунной системы и увеличении концентрации цитокинов интерлейкина 1b или фактора некроза опухоли активность нейронов Kiss1

подавляется, что приводит к снижению выброса гонадотропин-рилизинг гормона и нарушению репродуктивной функции [18].

Таким образом, гипоталамо-гипофизарная дисфункция у молодых женщин ассоциирована с хроническим субклиническим воспалением, ключевыми звеньями которого являются цитокиновый дисбаланс, активация микроглии гипоталамуса, гиперлептинемия и резистентность к лептину. Иммунные нарушения оказывают многоуровневое негативное влияние на репродуктивную систему: от подавления секреции GnRH и нарушения чувствительности гипофиза до прямого повреждения фолликулогенеза, снижения рецептивности эндометрия и изменения иммунной толерантности, необходимой для имплантации и вынашивания беременности. Учитывая клиническую значимость этих нарушений у пациенток репродуктивного возраста, перспективным направлением является разработка подходов к таргетной модуляции воспалительного ответа с целью восстановления фертильности.

Заключение. Иммунные механизмы являются неотъемлемым звеном патогенеза репродуктивных нарушений при гипоталамо-гипофизарной дисфункции, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. В ходе данной работы был изучен жизненный путь профессора, проанализирован его вклад в развитие медицины региона.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Bilbo S. D., Schwarz J. M. The immune system and developmental programming of brain and behavior // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012 Aug. Vol. 33 (3). P. 267–286. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.08.006.
2. Mishra S., Ashish A., Rai S. The Impact of Inflammatory Cytokines on Recurrent Pregnancy Loss: A Preliminary Investigation // *Reproductive Sciences*. 2025. Vol. 32. P. 804–814. doi: 10.1007/s43032-025-01786-x.
3. Randall T. D., Meza-Perez S. Immunity in adipose tissues: Cutting through the fat // *Immunological Reviews*. 2024 Jul. Vol. 324 (1). P. 4–10. doi: 10.1111/imr.13344.
4. Jiang Z., Tabuchi C., Gayer S. G., Bapat S. P. Immune Dysregulation in Obesity // *Annual Reviews of Pathology*. 2025 Jan. Vol. 20 (1). P. 483–509. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015350.
5. Valdearcos M., Douglass J. D., Robblee M. M., Dorfman M. D., Stifler D. R., Bennett M. L., Gerritse I., Fasnacht R., Barres B. A., Thaler J. P., Koliwad S. K. Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity Susceptibility // *Cell Metabolism*. 2017 Jul 5. Vol. 26 (1). P. 185–197.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.015.
6. Стасевич Е. М., Жеремян Э. А., Купраш Д. В., Шварц А. М. Взаимодействие адипоцитов и В-лимфоцитов при метаболических заболеваниях человека // *Биохимия*. 2023. Т. 88, вып. 2. С. 335–344. doi: 10.31857/S0320972523020124.
7. Srikakulapu P., McNamara C. A. B lymphocytes and adipose tissue inflammation // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020. Vol. 40. P. 1110–1122. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312467.
8. Свидинская Е. А., Агеев М. Б., Палеева Н. В., Мухаева В. А., Соснова Е. А. Нарушение менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела (обзор литературы) // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2022. Т. 9, № 2. С. 93–102. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101.
9. Рыжов Ю. Р., Шпаков А. О., Гзгзян А. М. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях // *Проблемы репродукции*. 2020. Т. 26 (2). С. 53–61. doi: 10.17116/repro20202602153.
10. Передереева Е. В., Лушникова А. А., Фрыкин А. Д., Пароконная А. А. Гормон лептин и проблемы репродукции // *Malignant tumours*. 2012. Vol. 2 (1). P. 35–39. doi: 10.18027/2224-5057-2012-1-35-39.
11. Juan W., Ping G., Chunmei L., Meizhen P., Zhixiang D., Xian G. Correlation between leptin and IFN- γ involved in granulosa cell apoptosis in PCOS // *Gynecological Endocrinology*. 2020. Vol. 36. doi: 10.1080/09513590.2020.1760817.

12. Чаулин А. М., Григорьева Ю. В. О биологической роли лептина // Научное обозрение. Биологические науки. 2021. №. 1. С. 32–38. doi: 10.17513/srbs.1222.
13. Forsyth K. S., Jiwrajka N., Lovell C. D., Toothacre N. E., Anguera M. C. The connexion between sex and immune responses // *Nature Reviews Immunology*. 2024 Jul. Vol. 24 (7). P. 487–502. doi: 10.1038/s41577-024-00996-9.
14. Hases L., Archer A., Williams C. ER β and inflammation // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2022. Vol. 1390. P. 213–225. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_12.
15. Liu P., Zhang X., Hu J., Cui L., Zhao S., Jiao X., Qin Y. Dysregulated cytokine profile associated with biochemical premature ovarian insufficiency // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020. Vol. 84 (4). P. e13292. doi: 10.1111/aji.13292.
16. Jiao X., Zhang X., Li N., Zhang D., Zhao S., Dang Y., Zanvit P., Jin W., Chen Z. J., Chen W., Qin Y. Treg deficiency-mediated TH 1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells // *Clinical and Translational Medicine*. 2021 Jun. Vol. 11 (6). P. e448. doi: 10.1002/ctm.2.448.
17. Абсатарова Ю. С., Евсеева Ю. С., Андреева Е. Н., Зураева З. Т., Шереметьева Е. В., Григорян О. Р., Михеев Р. К. Особенности иммунологического статуса пациенток с аменореей (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. 2024. Е. 70 (6). С. 118–126. doi: 10.14341/probl13456.
18. Chen Y., Wang R., Zhang N. and Xu L. The dual burden of obesity: decoding metabolism and female reproductive endocrinology // *Frontiers in Physiology*. 2025. Vol. 16. P. 1627607. doi: 10.3389/fphys.2025.1627607.

References

1. Bilbo S. D., Schwarz J. M. The immune system and developmental programming of brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012 Aug; 33 (3): 267–286. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.08.006.
2. Mishra S., Ashish A., Rai S. The Impact of Inflammatory Cytokines on Recurrent Pregnancy Loss: A Preliminary Investigation. *Reproductive Sciences*. 2025; 32: 804–814. doi: 10.1007/s43032-025-01786-x.
3. Randall T. D., Meza-Perez S. Immunity in adipose tissues: Cutting through the fat. *Immunological Reviews*. 2024 Jul; 324 (1): 4–10. doi: 10.1111/imr.13344.
4. Jiang Z., Tabuchi C., Gayer S. G., Bapat S. P. Immune Dysregulation in Obesity. *Annual Reviews of Pathology*. 2025 Jan; 20 (1): 483–509. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-015350.
5. Valdearcos M., Douglass J. D., Robblee M. M., Dorfman M. D., Stifler D. R., Bennett M. L., Gerritse I., Fasnacht R., Barres B. A., Thaler J. P., Koliwad S. K. Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity Susceptibility. *Cell Metabolism*. 2017 Jul 5; 26 (1): 185–197.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.015.
6. Stasevich E. M., Zheremyan E. A., Kuprash D. V., Schwarz A. M. Interaction of adipocytes and B-lymphocytes in human metabolic diseases. *Biokhimiya = Biochemistry*. 2023; 88 (2): 335–344. doi: 10.31857/S0320972523020124 (In Russ.).
7. Srikakulapu P., McNamara C. A. B-lymphocytes and adipose tissue inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020; 40: 1110–1122. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312467.
8. Svidinskaya E. A., Ageev M. B., Paleeva N. V., Mukhaeva V. A., Sosnova E. A. Menstrual dysfunction in adolescent girls who are overweight: a literature review. *Arkhir akusherstva i ginekologii im. V. F. Snegireva = V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022; 9 (2): 93–102. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-2-93-101 (In Russ.).
9. Ryzhov J. R., Shpakov A. O., Gzgzyan A. M. Leptin role in reproductive system regulation and its perspectives in assisted reproductive technologies. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2020; 26 (2): 53–61. doi: 10.17116/repro20202602153 (In Russ.).
10. Peredereeva E. V., Lushnikova A. A., Frykin A. D., Parokonnaya A. A. Leptin hormone and reproductive problems. *Malignant Tumours*. 2012; 2 (1): 35–39. doi: 10.18027/2224-5057-2012-1-35-39 (In Russ.).
11. Juan W., Ping G., Chunmei L., Meizhen P., Zhixiang D., Xian G. Correlation between leptin and IFN- γ involved in granulosa cellapoptosis in PCOS // *Gynecological Endocrinology*. 2020; 36. doi: 10.1080/09513590.2020.1760817.
12. Chauvin A. M., Grigorieva Yu. V. On the biological role of leptin. *Scientific Review. Biological Sciences*, 2021; 1: 32–38. doi: 10.17513/srbs.1222 (In Russ.).
13. Forsyth K. S., Jiwrajka N., Lovell C. D., Toothacre N. E., Anguera M. C. The connexion between sex and immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2024 Jul; 24 (7): 487–502. doi: 10.1038/s41577-024-00996-9.
14. Hases L., Archer A., Williams C. ER β and inflammation. *Advances in experimental medicine and biology*. 2022; 1390: 213–225. doi: 10.1007/978-3-031-11836-4_12.
15. Liu P., Zhang X., Hu J., Cui L., Zhao S., Jiao X., Qin Y. Dysregulated cytokine profile associated with biochemical premature ovarian insufficiency. *American journal of reproductive immunology*. 2020; 84 (4): e13292. doi: 10.1111/aji.13292.
16. Jiao X., Zhang X., Li N., Zhang D., Zhao S., Dang Y., Zanvit P., Jin W., Chen Z. J., Chen W., Qin Y. Treg deficiency-mediated TH 1 response causes human premature ovarian insufficiency through apoptosis and steroidogenesis dysfunction of granulosa cells. *Clinical and Translational Medicine*. 2021 Jun; 11 (6): e448. doi: 10.1002/ctm.2.448.

17. Absatarova Y. S., Evseeva Y. S., Andreeva E. N., Zuraeva Z. T., Sheremetyeva E. V., Grigoryan O. R., Mikheev R. K. Immunological status in patients with amenorrhea (literature review). *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2024; 70 (6): 118–126. doi: 10.14341/probl13456 (In Russ.).
18. Chen Y., Wang R., Zhang N. and Xu L. The dual burden of obesity: decoding metabolism and female reproductive endocrinology. *Frontiers in Physiology*. 2025. 16: 1627607. doi: 10.3389/fphys.2025.1627607.

Информация об авторах

М. Г. Салий, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0007-5476-7177, e-mail: vas1996len@mail.ru;

А. М. Сеидова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; врач акушер-гинеколог, Городская больница № 3 им. С. М. Кирова, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0003-3541-4748, e-mail: gaide24@mail.ru;

Н. А. Сапуанова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0003-5371-8040, e-mail: ngolov11@yandex.ru.

Information about the authors

M. G. Salii, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0007-5476-7177, e-mail: vas1996len@mail.ru;

A. M. Seidova, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; obstetrician-gynecologist, City hospital no. 3 named after Kirov, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0003-3541-4748, e-mail: gaide24@mail.ru;

N. A. Sapuanova, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0003-5371-8040, e-mail: ngolov11@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 29.04.2026; одобрена после рецензирования 07.05.2026; принята к публикации 10.06.2026.

The article was submitted 29.04.2026; approved after reviewing 07.05.2026; accepted for publication 10.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 578.819

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-68-75>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ *MYCOBACTERIUM SMEGMATIS* MC²155 ПРИ ОЦЕНКЕ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Гузель Наилевна Генатуллина, Александра Александровна Цибизова,
Анна Леонидовна Ясенявская, Сергей Викторович Поройский,
Марина Александровна Самотруева, Марина Владимировна Лазько
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Рост лекарственной устойчивости микобактерий, включая нетуберкулёзные виды, определяет актуальность разработки новых подходов к терапии, среди которых перспективным направлением является фаготерапия. Однако эффективность антимикобактериальных агентов существенно зависит от условий культивирования, что делает выбор оптимальной питательной среды и надёжной модельной культуры (*Mycobacterium smegmatis* mc²155) критически важным для корректной оценки активности и разработки эффективных препаратов. **Цель исследования** – сравнительная оценка эффективности питательных сред для культивирования референс-штамма *M. smegmatis* mc²155 и обеспечения антимикобактериального эффекта. **Материалы и методы.** В работе использовали референс-штамм *M. smegmatis* mc²155. Посевы проводили на жидкие среды (Middlebrook 7H9 с добавлением 10 % комплексной обогащающей добавки, содержащей олеиновую кислоту, альбумин, декстрозу и каталазу, и Tween 80, среда Школьниковой, среда Сотона, модифицированная среда со сниженным содержанием солей, обогащённая глюкозой и дрожжевым экстрактом). В качестве стандартизированного индикатора литической активности использовали лизат бактериофага, полученный из образца компоста методом обогащения на культуре *M. smegmatis* mc²155. Титр фагового лизата составил $3,7 \cdot 10^7$ БОЕ/мл. Оценку антимикобактериального эффекта проводили путем внесения в пробирки с 5 мл соответствующей среды 0,25 мл бактериальной культуры *M. smegmatis* mc²155 (конечная концентрация $3,7 \cdot 10^8$ КОЕ/мл) и 0,25 мл фагового лизата. **Результаты исследования.** На среде Middlebrook 7H9 и модифицированном бульоне с добавлением фагового лизата уже через 4 ч отмечали снижение оптической плотности, которое прогрессировало к 48 часам ($0,009 \pm 0,028$); в обеих средах выявлена гетерогенность ответа: в 9 из 10 повторностей оптическая плотность уменьшалась до 0,008–0,009, а в одной повторности оставалась высокой (0,080–0,107), выживание субпопуляции клеток, потенциально обусловленное формированием персистеров или переходом в состояние псевдолизогении. В то же время на средах Школьниковой и Сотона значимого снижения оптической плотности не зафиксировано (оптическая плотность оставалась на уровне 0,168–0,237). Статистический анализ подтвердил отсутствие значимых различий между Middlebrook 7H9 и модифицированным бульоном ($p = 0,92$), при этом обе среды достоверно превосходили Школьникову и Сотона ($p < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, модифицированный бульон не уступает по способности поддерживать антимикобактериальный эффект коммерческой среде Middlebrook 7H9 ($p > 0,05$) и может служить экономически доступной альтернативой для фаговых исследований. Полученные результаты обосновывают необходимость стандартизации питательных сред при оценке антимикобактериальной активности и открывают возможности для оптимизации протоколов скрининга.

Ключевые слова: *Mycobacterium smegmatis* mc²155, питательные среды, культивирование, антимикобактериальная активность, фаговый скрининг, импортозамещение

Для цитирования: Генатуллина Г. Н., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Поройский С. В., Самотруева М. А., Лазько М. В. Оценка литической активности вирулентного микобактериофага в отношении *Mycobacterium smegmatis* mc²155 на различных питательных средах // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 68–75. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-68-75>.

COMPARATIVE EVALUATION OF CULTURE MEDIA FOR CULTIVATION OF MYCOBACTERIUM SMEGMATIS MC²155 IN THE ASSESSMENT OF ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY

Guzel N. Genatullina, Alexandra A. Tsibizova,
Anna L. Yasenyavskaya, Sergey V. Poroyskiy,
Marina A. Samotrueva, Marina V. Lazko
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The growing prevalence of drug-resistant mycobacteria, including non-tuberculous species, highlights the urgent need for novel therapeutic approaches, among which phage therapy represents a promising strategy. However, the efficacy of antimycobacterial agents is critically dependent on cultivation conditions, making the choice of an optimal culture medium and a reliable model strain (*Mycobacterium smegmatis* mc²155) essential for accurate activity assessment and the development of effective therapeutics. **The aim of the study** was to conduct a comparative evaluation of the efficacy of culture media for cultivation of the reference strain *Mycobacterium smegmatis* mc²155 and for maintaining antimycobacterial activity. **Materials and methods.** The reference strain *Mycobacterium smegmatis* mc²155 was used in this study. Inoculations were performed on liquid media: Middlebrook 7H9 supplemented with 10% oleic acid–albumin–dextrose–catalase enrichment and Tween 80, Shkolnikova medium, Sauton's medium, and a modified medium with reduced salt content enriched with glucose and yeast extract. A bacteriophage lysate obtained from a compost sample by enrichment culture on *M. smegmatis* mc²155 was used as a standardized indicator of lytic activity. The phage lysate titer was $3.7 \cdot 10^7$ plaque-forming units per milliliter. Antimycobacterial activity was assessed by adding 0.25 mL of bacterial culture of *M. smegmatis* mc²155 (final concentration $3.7 \cdot 10^8$ colony-forming units per milliliter) and 0.25 mL of phage lysate to tubes containing 5 mL of the corresponding medium. **Results.** In Middlebrook 7H9 and modified broth supplemented with phage lysate, a decrease in optical density was observed as early as 4 hours, progressing by 48 hours (0.009 ± 0.028). Both media demonstrated a heterogeneous response: in 9 out of 10 replicates, optical density decreased to 0.008–0.009, while in one replicate it remained high (0.080–0.107), indicating the survival of a cell subpopulation, potentially attributable to persister formation or transition to pseudodysogeny. By contrast, no significant decrease in optical density was recorded in Shkolnikova and Sauton's media (optical density remained at 0.168–0.237). Statistical analysis confirmed no significant differences between Middlebrook 7H9 and modified broth ($p = 0.92$), while both media significantly outperformed Shkolnikova and Sauton's media ($p < 0.001$). **Conclusion.** The modified broth is not inferior to the commercial Middlebrook 7H9 medium in supporting antimycobacterial activity ($p > 0.05$) and may serve as a cost-effective alternative for phage research. These findings underscore the need for standardization of culture media in antimycobacterial activity evaluation and open up opportunities for optimizing screening protocols.

Key words: *Mycobacterium smegmatis* mc²155, culture media, cultivation, antimycobacterial activity, phage screening, import substitution

For citation: Genatullina G. N., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Poroyskiy S. V., Samotrueva M. A., Lazko M. V. Evaluation of the lytic activity of a temperate mycobacteriophage against *Mycobacterium smegmatis* mc²155 on various nutrient media. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 68–75. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-68-75> (In Russ.).

Введение. Современное состояние проблемы лекарственной резистентности микобактерий, включая нетуберкулезные виды, частота встречаемости которых за последние десятилетия возросла в несколько раз, определяет актуальность разработки новых подходов к терапии заболеваний, вызываемых возбудителями данного рода [1–3]. Перспективным направлением является фаготерапия, основанная на использовании микобактериофагов и их продуктов (например, лизинов) как в изолированном виде, так и в составе синергетических комбинаций с антибиотиками. Такая терапия способна влиять на жизненный цикл микобактерий, обеспечивая лизис бактериальных клеток или индуцируя мутации в геноме возбудителя, что приводит к нарушению его репликации [4–6].

Ключевым ограничением для широкого терапевтического применения антимикобактериальных агентов (включая фаги) остаётся вариабельность их литической активности, которая в значительной степени обусловлена условиями культивирования бактерий-мишеней. Состав питательной среды прямо влияет на физиологическое состояние бактериальной клетки, определяя такие параметры, как скорость роста, уровень метаболической активности и характер экспрессии поверхностных рецепторов. В конечном счёте это воздействует на эффективность взаимодействия антимикобактериального агента с клеткой-мишенью. Следовательно, скрининг антимикобактериальной активности,

проводимый без учёта влияния питательной среды, несёт высокий риск получения ложноотрицательных результатов. Это, в свою очередь, может препятствовать идентификации и отбору наиболее перспективных кандидатов для дальнейшего терапевтического применения. Указанные методологические сложности могут быть частично нивелированы путём детального изучения структурных и физиологических особенностей различных представителей рода *Mycobacterium*, что необходимо для создания эффективных микобактериофагов. В настоящее время в качестве идеальной модельной бактерии для исследований, касающихся не только *Mycobacterium tuberculosis*, но и других видов микобактерий, а также родственных таксонов, выступает непатогенный и быстрорастущий вид *M. smegmatis* mc²155. Выбор данного организма обусловлен быстрым ростом и отсутствием профагов (нелизогенный статус), что подтверждено спецификацией консервативности генетического материала, сходством клеточной архитектуры и физиологии с патогенными видами [7, 8]. Указанные характеристики позволили использовать *M. smegmatis* mc²155 в качестве клетки-хозяина для выделения и накопления микобактериофагов, которые могут применяться в диагностических и терапевтических целях. Это открывает новые перспективы в борьбе с микобактериальными инфекциями, устойчивыми к антибиотикотерапии [9–11].

Целью исследования явилась сравнительная оценка четырёх жидких питательных сред по способности поддерживать рост *M. smegmatis* mc²155 и обеспечивать проявление антимикобактериального эффекта.

Материалы и методы. В работе использовали референс-штамм *M. smegmatis* mc²155 (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва). Бактерии поддерживали на агаре Middlebrook 7H10 при 37 °С. Для экспериментов готовили свежую бульонную культуру в среде Middlebrook 7H9, инкубируя при 37 °С до достижения оптической плотности при длине волны 600 нм 0,3–0,5, что соответствует логарифмической фазе роста.

Использовали следующие жидкие среды: бульон Middlebrook 7H9 с добавлением 10 % комплексной обогащающей добавки, содержащей олеиновую кислоту, альбумин, декстрозу и каталазу (OADC) и 0,1 % Tween-80; среда Школьниковой (состав: asparagine 5,0 г; KН₂PO₄ 2,5 г; MgSO₄·7H₂O 0,5 г; цитрат железа 0,05 г; глицерин 20 мл; дистиллированная вода до 1 л; pH 7,2–7,4); среда Сотона (состав: asparagine 4,0 г; глицерин 60 мл; лимонная кислота 2,0 г; KН₂PO₄ 0,5 г; MgSO₄·7H₂O 0,5 г; NH₄Cl 0,5 г; вода до 1 л; pH 7,0–7,2); опытный (модифицированный) бульон: сниженное содержание солей (50 % от стандартной среды Сотона), обогащённый глюкозой (20 г/л) и дрожжевым экстрактом (10 г/л). Все среды стерилизовали автоклавированием при 121 °С 15 мин с последующим контролем pH.

В качестве стандартизированного индикатора литической активности использовали лизат бактериофага, полученный из образца компоста методом обогащения на культуре *M. smegmatis* mc²155. Титр фагового лизата составил 3,7·10⁷ БОЕ/мл (определён методом двойного агарового слоя). Молекулярная идентификация фага не указана в рамках настоящей работы, поскольку его функция ограничивалась ролью тестового биологического агента.

Оценка антимикобактериального эффекта. Для каждого варианта среды готовили по 10 биологических повторностей ($n = 10$). В пробирки с 5 мл соответствующей среды вносили 0,25 мл бактериальной культуры *M. smegmatis* mc²155 (конечная концентрация 3,7·10⁸ КОЕ/мл) и 0,25 мл фагового лизата (титр 3,7·10⁷ БОЕ/мл). Для валидации полученных результатов и минимизации артефактов в работе была предусмотрена следующая система контролей: первая – контроль стерильности питательной среды: инкубация стерильной среды без внесения бактериальной культуры и фага для исключения её контаминации; вторая – контроль роста бактериальной культуры (отрицательный контроль) – культура бактерий в среде без добавления фагового фильтрата; третья – контроль стерильности фагового лизата – лизат в стерильной среде без бактериальной культуры для исключения роста контаминантов. Все образцы инкубировали при 37 °С. Оптическую плотность (OD) при длине волны 600 нм измеряли каждые 4 ч в течение 48 ч с использованием спектрофотометра ПЭ-5400В (ООО «Экротех», Россия). Для каждого временного интервала регистрировали среднее значение и стандартное отклонение по 10 повторностям.

Статистический анализ. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD). Перед выбором метода сравнения был проведён анализ распределения данных. Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Равенство (гомогенность) дисперсий в сравниваемых группах проверяли с помощью критерия Левена. Алгоритм выбора статистического теста: для сравнения четырёх независимых групп использовали

непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с post-hoc критерием Данна (поправка Бонферрони). Критический уровень значимости – $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Одной из ключевых задач данного исследования стал подбор альтернативной рецептуры питательных сред, предназначенных для выращивания микобактерий и их фагов в условиях текущего дефицита зарубежных расходных материалов и чрезмерно высокой стоимости коммерческих добавок. Согласно имеющимся данным, сегодня до 90 % ингредиентов для микробиологических питательных сред в России закупается за рубежом. Целью оптимизации было получение состава, не уступающего по своим свойствам общепринятому стандарту (бульон Middlebrook 7H9), но при этом более бюджетного, что приобретает особую актуальность в свете действующих санкций [12].

Исследование антимикобактериальной активности фагового лизата в отношении *M. smegmatis* mc²155 проводили на четырёх жидких средах. В контрольных пробирках (без фильтрата) наблюдали закономерный рост культуры: OD₆₀₀ увеличивалась с $0,258 \pm 0,002$ до $0,896 \pm 0,002$ через 48 ч (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения оптической плотности питательной среды с бактериальной культурой *Mycobacterium smegmatis* mc²155
Table 1. Average values of the optical density of a nutrient medium with a bacterial culture of *Mycobacterium smegmatis* mc²155

Время, ч	Контроль (без фильтрата)	Middlebrook + фильтрат	Школьников + фильтрат	Сотона + фильтрат	Опытный + фильтрат
0	$0,258 \pm 0,002$	$0,255 \pm 0,002$	$0,257 \pm 0,002$	$0,254 \pm 0,002$	$0,256 \pm 0,002$
4	$0,406 \pm 0,002$	$0,256 \pm 0,004$	$0,258 \pm 0,002$	$0,255 \pm 0,002$	$0,258 \pm 0,003$
8	$0,448 \pm 0,002$	$0,220 \pm 0,003$	$0,256 \pm 0,002$	$0,242 \pm 0,002$	$0,213 \pm 0,003$
16	$0,510 \pm 0,002$	$0,211 \pm 0,003$	$0,261 \pm 0,002$	$0,237 \pm 0,002$	$0,203 \pm 0,002$
20	$0,555 \pm 0,002$	$0,183 \pm 0,002$	$0,256 \pm 0,002$	$0,213 \pm 0,002$	$0,157 \pm 0,003$
24	$0,605 \pm 0,002$	$0,157 \pm 0,003$	$0,262 \pm 0,002$	$0,198 \pm 0,002$	$0,134 \pm 0,003$
28	$0,683 \pm 0,002$	$0,137 \pm 0,003$	$0,253 \pm 0,002$	$0,192 \pm 0,002$	$0,126 \pm 0,003$
32	$0,713 \pm 0,002$	$0,128 \pm 0,002$	$0,254 \pm 0,002$	$0,186 \pm 0,002$	$0,112 \pm 0,003$
36	$0,793 \pm 0,002$	$0,113 \pm 0,003$	$0,255 \pm 0,002$	$0,182 \pm 0,002$	$0,106 \pm 0,003$
40	$0,853 \pm 0,002$	$0,093 \pm 0,084^*$	$0,246 \pm 0,002$	$0,176 \pm 0,002$	$0,097 \pm 0,093^*$
48	$0,896 \pm 0,002$	$0,033 \pm 0,084^*$	$0,237 \pm 0,012$	$0,168 \pm 0,011$	$0,028 \pm 0,091^*$
Примечание: SD – среднее $\pm$ стандартное отклонение; * – высокое SD обусловлено наличием одной повторности с сохранением роста (OD > 0,260). Note: SD – is the average $\pm$ standard deviation; * – the high SD.					

На среде Middlebrook 7H9 с добавлением фага уже через 4 ч отмечали снижение OD, которое прогрессировало к 48 ч ($0,009 \pm 0,088$). Аналогичная картина зафиксирована на опытном бульоне ($0,008 \pm 0,091$). При этом в обеих средах выявлена гетерогенность ответа: в 9 из 10 повторностей OD падала до $0,008-0,009$, а в одной повторности оставалась высокой ($0,260-0,270$). Сохранение роста в единичной повторности может быть обусловлено формированием персистеров – физиологически неактивных клеток, временно устойчивых к фаговой инфекции, переходом части популяции в состояние псевдолизогении (неинтегрированное состояние фага без активной репликации), либо присутствием примеси умеренного фага в исходном лизате. Окончательное заключение о механизме выживания требует дополнительных молекулярно-генетических исследований (ПЦР на профаг, секвенирование генома выживших клонов) (табл. 2). В то же время на средах Школьниковой и Сотона добавление фагосодержащего фильтрата вызывало снижение OD незначительно: OD через 48 ч составляла $0,237 \pm 0,012$ и $0,168 \pm 0,011$ соответственно, что существенно выше, чем на богатых средах, и свидетельствует об отсутствии полноценного антимикобактериального эффекта. Более низкая OD на среде Сотона по сравнению со средой Школьниковой объясняется, вероятнее всего, дефицитом фосфора и железа при избытке глицерина. Среда Сотона не является «более бедной» в классическом смысле – она содержит много глицерина, но лимитирована по ключевым микроэлементам. Важно отметить гетерогенность ответа на средах Middlebrook и опытной: в 9 из 10 повторностей OD падала до $0,008-0,009$ (полный лизис), а в одной повторности оставалась на уровне $0,080-0,107$. На средах Школьниковой и Сотона во всех 10 повторностях лизиса не происходило (OD не достигала значений $< 0,15$).

Таблица 2. Частота антимикобактериального эффекта (лизиса) бактериальной культуры *Mycobacterium smegmatis* mc²155 через 48 ч

Table 2. Lysis rate of *Mycobacterium smegmatis* mc²155 bacterial culture after 48 hours

Среда	Количество культур с оптической плотностью (OD) < 0,15 (полный эффект)	Количество культур с оптической плотностью (OD) > 0,5 (сохранение роста)	Эффективность, %
Middlebrook 7H9	9	1	90
Опытный бульон	9	1	90
Школьникова	0	0	0
Сотона	0	0	0

Примечание: критерием полного лизиса принято снижение OD < 0,15 (соответствует значениям в лизированных образцах на богатых средах). На средах Школьниковой и Сотона все 10 повторностей имели OD в диапазоне 0,15–0,5 (среднее 0,237 и 0,168 соответственно); эффективность лизиса принята как 0 %.

Note: the criterion for complete lysis is a decrease in OD < 0.15 (corresponds to the values in lysed samples on rich media). On the Shkolnikova and Sotona media, all 10 repeats had an OD in the range of 0.15–0.5 (average 0.237 and 0.168, respectively); the lysis efficiency is assumed to be 0 %.

Сравнительный анализ сред. Критерий Краскела – Уоллиса выявил высокосignимые различия между средами ($H = 32,4$, $df = 3$, $p < 0,0001$). Post-hoc анализ показал, что OD₆₀₀ на средах Middlebrook и опытном достоверно ниже, чем на средах Школьниковой и Сотона ($p < 0,001$). Различия между Middlebrook и опытным бульоном отсутствовали ($p = 0,92$), равно как и между средами Школьниковой и Сотона ($p = 0,18$).

Установлено, что антимикобактериальный эффект фагового лизата в тестах на референс-штамме *M. smegmatis* mc²155 определяется, главным образом, составом питательной среды. При использовании богатых сред (Middlebrook 7H9 и модифицированного бульона) в подавляющем большинстве повторов (9 из 10) зафиксировано снижение оптической плотности с 0,255 до 0,008–0,003. В сравнительном аспекте с синтетическими средами (Школьникова и Сотона) оптическая плотность практически не изменялась (0,168–0,237), что указывает на отсутствие выраженного антимикобактериального действия в данных условиях.

Наблюдаемые различия в антимикобактериальной эффективности фагового лизата, предположительно, имеют комплексную природу и могут быть объяснены несколькими факторами. Ключевым из них является физиологическое состояние бактериальной популяции, которое, в свою очередь, зависит от состава питательной среды. В опытах на обогащённых средах (Middlebrook 7H9 с OADC и модифицированный бульон), в которых зафиксировано наиболее выраженное снижение оптической плотности, клетки *M. smegmatis* mc²155 характеризуются интенсивной скоростью деления и активным метаболизмом. Высокая скорость метаболизма, характерная для клеток в данных условиях, создаёт предпосылки для эффективной адсорбции фага (за счёт экспрессии рецепторов) и его последующей репликации (благодаря наличию достаточного количества метаболитических субстратов), что приводит к лизису бактериальной популяции. На синтетических средах (Школьникова, Сотона), напротив, скорость роста заметно ниже, что, вероятно, ограничивает как доступность рецепторов, так и внутриклеточные ресурсы для сборки новых вирионов. Это предположение подтверждается количественными данными: через 48 ч инкубации оптическая плотность на средах Школьниковой и Сотона составила 0,237 и 0,168 соответственно, что существенно ниже контроля роста на Middlebrook (OD 0,896), но значительно выше значений, зафиксированных в пробах с полным лизисом (0,008–0,003). Такая картина указывает на то, что бактерии сохраняли жизнеспособность, но их плотность оставалась недостаточной для поддержания продуктивной фаговой инфекции. В условиях ограниченного метаболизма фаг, возможно, переходит в состояние псевдолизогении – латентную форму, при которой вирусный геном присутствует в клетке, но не реплицируется, сохраняя способность к реактивации при улучшении условий роста [13].

Другой аспект, требующий внимания, – это неоднородность ответа бактериальной популяции даже в условиях богатых сред. В одном из десяти повторных экспериментов на Middlebrook 7H9 и на модифицированном бульоне OD не снижалась ниже 0,260–0,270, что говорит о выживании определённой доли клеток. Наиболее вероятным объяснением этого феномена служит образование персистеров – клеток с пониженной метаболической активностью, которые временно устойчивы к фаговому воздействию. Следует отметить, что использование штамма *M. smegmatis* mc²155, лишённого профагов, является оправданным для изучения именно таких индуцированных состояний. В литературе

имеются данные, согласно которым у *M. smegmatis* системы «токсин – антитоксин» (например, MazEF и RelBE) участвуют в формировании персистентных клеток и обеспечивают защиту от фагов в стрессовых условиях [14]. Активация этих систем под действием стрессоров (включая фаговую инфекцию) переводит часть клеток в состояние покоя, что обеспечивает выживание субпопуляции. В нашем исследовании доля выживших клеток составляла около 10 % и практически не различалась между двумя богатыми средами, что позволяет предположить стохастическую природу процесса, не зависящую от конкретного состава питательной смеси.

Полученные данные определяют ряд практических рекомендаций для лабораторного скрининга антимикобактериальных агентов (включая бактериофаги). В качестве питательной основы предпочтительно использовать среды, обеспечивающие высокий уровень метаболической активности тест-культуры, к числу таких сред относятся коммерческий Middlebrook 7H9 и разработанный модифицированный бульон. При этом модифицированный бульон обладает дополнительным преимуществом: его себестоимость существенно ниже за счёт отсутствия дорогостоящего компонента OADC, при этом эффективность сопоставима со средой Middlebrook. Напротив, использование сред Школьниковой и Сотона для целей фагового скрининга не рекомендуется – в условиях проведённого эксперимента литическая активность на данных средах не зафиксирована. Указанные обстоятельства должны учитываться при стандартизации протоколов оценки антимикобактериального действия.

Ограничением исследования является использование только одного фагового лизата и одного референс-штамма *M. smegmatis* mc²155. Необходимо проверить воспроизводимость полученных закономерностей на других видах микобактерий (включая клинические изоляты) и с другими антимикобактериальными агентами. Для окончательного заключения о механизмах выживания клеток необходимы дополнительные молекулярно-генетические исследования.

Заключение. Проведённая сравнительная оценка четырёх жидких питательных сред для культивирования *Mycobacterium smegmatis* mc²155 выявила существенную зависимость эффективности антимикобактериальной активности от состава питательной среды. Установлено, что среда Middlebrook 7H9 и разработанный модифицированный бульон обеспечивают максимальный рост бактерий и наиболее полную реализацию антимикобактериального потенциала тестового бактериофага – полное снижение оптической плотности зафиксировано в 90 % повторностей (оптическая плотность < 0,15 через 48 ч). В отличие от них, на среде Школьниковой и среде Сотона антимикобактериальная активность фагового лизата не регистрировалась ни в одном случае, что, вероятно, связано с недостаточностью питательных веществ, необходимых для экспрессии фаговых рецепторов и эффективной репликации фага. Полученные результаты подчёркивают необходимость обязательного учёта питательной среды при скрининге и сравнительной оценке антимикобактериальной активности. Скрининг, осуществляемый без учёта влияния питательной среды, сопряжён с высоким риском получения ложноотрицательных результатов и неверного отбора антимикобактериальных кандидатов. В более широком контексте проведённое исследование создаёт основу для стандартизации протоколов изучения взаимодействия микобактериофагов с бактерией-хозяином, а также открывает возможности для направленного поиска антимикобактериальных агентов, включая бактериофаги, перспективных для фаготерапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами микобактерий.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Разработка фагосодержащего лекарственного препарата для лечения нетуберкулезных микобактериозов».

Funding source. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation regarding research on the topic “Development of a phage-containing drug for the treatment of non-tuberculous mycobacteriosis”.

Список источников

1. Honda J. R. Environmental sources and transmission routes of non-tuberculosis mycobacteria in the environment // *Clinics in Chest Medicine*. 2023. No. 44. P. 661–674. doi: 10.1016/j.clcm.2023.08.002.
2. Богуш Л. С., Слизень В. В., Давидовская Е. И., Иванова А. Л., Николенко Е. Н., Суркова Л. К. Нетуберкулезные микобактерии: проблема лекарственной резистентности в лечении пациентов с микобактериозом легких // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2024. Т. 13, № 2. С. 156. doi: 10.34883/PI.2025.28.4.006.
3. Литвинов В. И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы // *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2018. № 2. С. 5–20. doi: 10.7868/S2587667818020012.
4. Zeynali kelishomi F., Khanjani S., Fardsanei F., Saghi Sarabi H., Nikkhahi F., Dehghani B. Bacteriophages of *Mycobacterium tuberculosis*, their diversity, and potential therapeutic uses: a review // *BMC Infectious Diseases*. 2022. Vol. 22, no. 1. P. 957. doi: 10.1186/s12879-022-07944-9.
5. Зими́на В. Н., Дегтярева С. Ю., Белобородова Е. Н., Кулабухова Е. И., Русакова Л. И., Фесенко О. В. Микобактериозы: современное состояние проблемы // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017. Т. 19, № 4. С. 276–282.
6. Люкшин Д. В., Бородулина Е. А., Вдовина Д. В., Зайцева О. А. Нетуберкулезные микобактериозы легких: проблемы диагностики и лечения // *Врач*. 2023. Т. 34, № 8. С. 33–39.
7. Bonacorsi A., Ferretti K., Di Luca M., Rindi L. Mycobacteriophages and their use // *Antibiotics*. 2024. Vol. 13, no. 10. P. 926. doi: 10.3390/antibiotics13100926.
8. Зайчикова М. В., Авдеев В. В., Кузнецова С. М., Малахова М. В., Шитиков Е. А. Биологическое разнообразие и перспективы терапевтического и диагностического применения микобактериофагов в Российской Федерации // *Инфекция и иммунитет*. 2026. Т. 16, № 1. С. 9–24. doi: 10.15789/2220-7619-BDA-18100.
9. Sparks I. L., Derbyshire K. M., Jacobs W. R. Jr., Morita Y. S. *Mycobacterium smegmatis*: the vanguard of mycobacteriological research // *Journal of Bacteriology*. 2023. Vol. 205, no. 1. P. e0033722. doi: 10.1128/jb.00337-22.
10. Hosseini Purham S., Sechi L. A. An overview of mycobacteriophages: from classification to application // *Pathogens*. 2022. Vol. 11, no. 7. P. 777. doi: 10.3390/pathogens11070777.
11. Kropinski A. M., Mazzocco A., Waddell T. E., Lingohr E., Johnson R. P. Enumeration of bacteriophages by the double agar overlay plaque assay // *Bacteriophages: Methods and Protocols*. 2009. Vol. 501. P. 69–76. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_7.
12. Жирнов В. А., Нетесов С. В. Импортзамещение в биологической науке и биотехнологии // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67, № 1. С. 7–12. doi: 10.36233/0507-4088-2022-67-1-7-12.
13. Guan J., Ibarra D., Tseng L. The role of lateral tail fibers in the infection cycle of the lambda phage // *Virology*. 2019. № 527. P. 57–63. doi: 10.1016/j.virol.2018.11.005.
14. Olszak T., Latka A., Roszniowski B., Valvano M. A., Drulis-Kawa Z. Phage life cycles behind bacterial biodiversity // *Current medicinal chemistry*. 2017. Vol. 24, no. 36. P. 3987–4001. doi: 10.2174/0929867324666170413100136.

References

1. Honda J. R. Sources and transmission routes of non-tuberculosis mycobacteria in the environment. *Clinics in Chest Medicine*. 2023; 44: 661–674. doi: 10.1016/j.clcm.2023.08.002.
2. Bogush L. S., Slizen V. V., Davidovskaya E. I., Ivanova A. L., Nikolenko E. N., Surkova L. K. Non-tuberculous mycobacteria: the problem of drug resistance in the treatment of patients with pulmonary mycobacteriosis. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya = Clinical infectology and parasitology*. 2024; 13 (2): 156. doi: 10.34883/PI.2025.28.4.006 (In Russ.).
3. Litvinov V. I. Non-tuberculous mycobacteria, mycobacteriosis. *Vestnik Tsentralnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta tuberkuleza = Bulletin of the Central Scientific Research Institute of Tuberculosis*. 2018; 2: 5–20. doi: 10.7868/S2587667818020012 (In Russ.).
4. Zeynali kelishomi F., Khanjani S., Fardsanei F., Saghi Sarabi H., Nikkhahi F., Dehghani B. Bacteriophages of *Mycobacterium tuberculosis*, their diversity, and potential therapeutic uses: a review. *BMC Infectious Diseases*. 2022; 22 (1): 957. doi: 10.1186/s12879-022-07944-9.
5. Zimina V. N., Degtyareva S. YU., Beloborodova E. N., Kulabuhova E. I., Rusakova L. I., Fesenko O. V. Mycobacteriosis: current state of the problem. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2017; 19 (4): 276–282 (In Russ.).
6. Lyukshin D. V., Borodulina E. A., Vdovina D. V., Zaytseva O. A. Non-tuberculous mycobacterioses of the lungs: problems of diagnosis and treatment. *Vrach = Doctor*. 2023; 34 (8): 33–39 (In Russ.).
7. Bonacorsi A., Ferretti K., Di Luca M., Rindi L. Mycobacteriophages and their use. *Antibiotics*. 2024; 13 (10): 926. doi: 10.3390/antibiotics13100926.
8. Zaychikova M. V., Avdeev V. V., Kuznetsova S. M., Malakhova M. V., Shitikov E. A. Biodiversity and prospects for therapeutic and diagnostic use of mycobacteriophages in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2026; 16 (1): 9–24. doi: 10.15789/2220-7619-BDA-18100 (In Russ.).
9. Sparks I. L., Derbyshire K. M., Jacobs W. R. Jr., Morita Y. S. *Mycobacterium smegmatis*: the vanguard of mycobacteriological research. *Journal of Bacteriology*. 2023; 205 (1): e0033722. doi: 10.1128/jb.00337-22.

10. Hosseini Purham S., Sechi L. A. An overview of mycobacteriophages: from classification to application. *Pathogens*. 2022; 11 (7): 777. doi: 10.3390/pathogens11070777.
11. Kropinski A. M., Mazzocco A., Waddell T. E., Lingohr E., Johnson R. P. Enumeration of bacteriophages by the double agar overlay plaque assay. *Bacteriophages: Methods and Protocols*. 2009; 501: 69–76. doi: 10.1007/978-1-60327-164-6_7.
12. Zhirnov V. A., Netesov S. V. Import substitution in biological science and biotechnology. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2022; 67 (1): 7–12. doi: 10.36233/0507-4088-2022-67-1-7-12 (in Russ.).
13. Guan J., Ibarra D., and Tseng L. The role of lateral tail fibers in the infection cycle of the lambda phage. *Virology*. 2019; 527: 57–63. doi: 10.1016/j.virol.2018.11.005.
14. Olszak T., Latka A., Roszniewski B., Valvano M. A., Drulis-Kawa Z. Phage life cycles behind bacterial biodiversity. *Current medicinal chemistry*. 2017; 24 (36): 3987–4001. doi: 10.2174/0929867324666170413100136.

Информация об авторах

Г. Н. Генатуллина, кандидат биологических наук, доцент, заместитель руководителя научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5417-4477, e-mail: genatullina@mail.ru;

А. А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru;

А. Л. Ясенявская, доктор медицинских наук, доцент, руководитель научно-исследовательского центра, заведующий кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-2998-2864., e-mail: yasen_9@mail.ru;

С. В. Поройский, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой экстремальной медицины и безопасности жизнедеятельности, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: post@astgmu.ru;

М. А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru;

М. В. Лазко, доктор биологических наук, профессор, начальник управления науки, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6245-2553, e-mail: lazkomv@mail.ru.

Information about the authors

G. N. Genatullina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5417-4477, e-mail: genatullina@mail.ru;

A. A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru;

A. L. Yasyenyavskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Scientific Research Center, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-2998-2864, e-mail: yasen_9@mail.ru;

S. V. Poroyskiy, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6990-6482, e-mail: post@astgmu.ru;

M. A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru;

M. V. Lazko, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Science Department, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6245-2553, e-mail: lazkomv@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 01.06.2026; одобрена после рецензирования 08.06.2026; принята к публикации 22.06.2026.

The article was submitted 01.06.2026; approved after reviewing 08.06.2026; accepted for publication 22.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.015.44

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-76-84>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ВЛИЯНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К NMDA РЕЦЕПТОРАМ
И ИХ СОЧЕТАНИЯ С ГАЛОПЕРИДОЛОМ ИЛИ БРОМОКРИПТИНОМ
НА ИЗОЛИРОВАННЫЕ ЛИМФОЦИТЫ КРЫС
В ТЕСТЕ РОЗЕТКООБРАЗОВАНИЯ С ЭРИТРОЦИТАМИ БАРАНА**

Мария Владимировна Батурина, Эдуард Владимирович Бейер

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Длительное применение у животных нейролептиков и антипаркинсонических средств приводит к накоплению в крови и ткани головного мозга аутоантител, в частности к ионотропным рецепторам глутамата, селективно связывающим N-метил-D-аспартат. **Цель исследования.** Изучить в фармакологическом эксперименте с изолированными лимфоцитами здоровых лабораторных крыс в тесте розеткообразования с эритроцитами барана взаимодействие моноклональных антител к N-метил-D-аспартат рецепторам с галоперидолом и бромокриптином. **Материалы и методы.** Изолированные лимфоциты здоровых крыс в тесте розеткообразования с эритроцитами барана подвергались воздействию (нагрузочная проба) галоперидола или бромокриптина, а также сочетания галоперидола или бромокриптина и моноклональных (IgG) антител к N-метил-D-аспартат рецепторам. Оценивалось также действие одних антител к дофаминовым рецепторам на процесс розеткообразования. **Результаты.** Установлено, что сами моноклональные антитела к субъединице 2B рецептора увеличивали количество Т-лимфоцитов в основном за счет увеличения числа высокоаффинных клеток (в розетке более 8 эритроцитов). Действие бромокриптина в тесте розеткообразования существенно ослаблялось антителами к субъединице 2B. С другой стороны, галоперидол ослаблял стимулирующее влияние антител к субъединице 2B на лимфоциты, снижая количество высокоаффинных (более 8 эритроцитов в розетке) и среднеаффинных (6–8 эритроцитов в розетке) клеток. **Заключение.** Таким образом, моноклональные антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам (субъединица 2B) могут изменять действие дофаминергических средств (антагонистов – галоперидол и агонистов – бромокриптин дофаминовых рецепторов 2 типа). Эти данные позволяют предполагать, что аутоантитела к N-метил-D-аспартат рецепторам в целостном организме также могут модифицировать нейро- и психотропные эффекты этих препаратов.

Ключевые слова: моноклональные антитела, NMDA рецепторы, галоперидол, бромокриптин, тест розеткообразования

Для цитирования: Батурина М. В., Бейер Э. В. Влияние моноклональных антител к NMDA рецепторам и их сочетания с галоперидолом или бромокриптином на изолированные лимфоциты крыс в тесте розеткообразования с эритроцитами барана // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 76–84. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-76-84>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EFFECT OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST NMDA RECEPTORS
AND THEIR COMBINATION WITH HALOPERIDOL OR BROMOCRIPTINE
ON ISOLATED RAT LYMPHOCYTES IN THE ROSETTE FORMATION TEST
WITH RAM ERYTHROCYTES**

Maria V. Baturina, Edvard V. Beyer

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. Long-term use of neuroleptics and antiparkinsonian drugs in animals leads to the accumulation of autoantibodies in the blood and brain tissue, in particular to ionotropic glutamate receptors that selectively bind

N-methyl-D-aspartate. **Objective** To study the interaction of monoclonal antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors with haloperidol and bromocriptine in a pharmacological experiment with isolated lymphocytes of healthy laboratory rats in the rosette formation test with sheep erythrocytes. **Materials and Methods** Isolated lymphocytes of healthy rats in the rosette formation test with sheep erythrocytes were exposed to the effect (load test) of haloperidol or bromocriptine, as well as a combination of haloperidol or bromocriptine and monoclonal (IgG) antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors. The effect of dopamine receptor antibodies alone on rosette formation was also assessed. **Results.** Monoclonal antibodies to the 2B receptor subunit increased T-lymphocyte counts primarily by increasing the number of high-avidity cells (more than 8 erythrocytes per rosette). The effect of bromocriptine in the rosette formation test was significantly weakened by antibodies to the 2B subunit. Conversely, haloperidol weakened the stimulatory effect of antibodies to the 2B subunit on lymphocytes, reducing the number of high-avidity (more than 8 erythrocytes per rosette) and intermediate-avidity (6–8 erythrocytes per rosette) cells. **Conclusion.** Thus, monoclonal antibodies to N-methyl-D-aspartate receptors (subunit 2B) can alter the action of dopaminergic agents (antagonists such as haloperidol and agonists such as bromocriptine). These data suggest that autoantibodies to N-methyl-D-aspartate receptors in the whole body can also modify the neuro- and psychotropic effects of these drugs.

Key words: monoclonal antibodies, NMDA receptors, haloperidol, bromocriptine, rosette test

For citation: Baturina M. V., Beyer E. V. Effect of monoclonal antibodies to NMDA receptors and their combination with haloperidol or bromocriptine on isolated rat lymphocytes in the rosette formation test with ram erythrocytes. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 76–84. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-76-84> (In Russ.).

Введение. В последние годы обсуждается роль аутоиммунных механизмов в развитии психических заболеваний и, в частности, шизофрении. При этом отмечается особо важное значение аутоантител к NMDA рецепторам [1, 2]. Их высокий уровень выявляется у больных шизофренией как в крови, так и спинномозговой жидкости. Наряду с этим обнаружено, что аутоиммунные энцефалиты с высоким содержанием аутоантител к NMDA рецепторам протекают с выраженными психическими расстройствами [2–4]. Обсуждается участие дофаминергической и глутаматергической систем мозга как в развитии психоза, так и в реализации специфической психотропной активности антипсихотических средств [5, 6].

Кроме того, установлено, что длительное применение антипсихотических средств или дофаминомиметиков может приводить к повышению уровней аутоантител к нейрорецепторам, в частности к NMDA рецепторам [7]. В связи с этим представляется важным изучение взаимодействия антител к NMDA рецепторам с лекарственными препаратами, влияющими на дофаминергическую систему.

Работами последних лет показано, что на мембранах лимфоцитов экспрессируется множество рецепторов, в том числе NMDA рецепторы [8–11]. Подчеркивается, что нейроны и лимфоциты имеют сходный набор рецепторов и их активность контролируется одними и теми же сигнальными молекулами [12]. Показано, что нейролептик галоперидол способен изменять активность лимфоцитов у больных шизофренией, влиять на экспрессию поверхностных рецепторов, определяемых в тесте розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) [13]. Было высказано предложение использовать лимфоциты периферической крови этих пациентов для прогнозирования психотропной эффективности нейролептиков [14].

Цель исследования: изучить в фармакологическом эксперименте с изолированными лимфоцитами здоровых лабораторных крыс в тесте розеткообразования с эритроцитами барана взаимодействие моноклональных антител к NMDA рецепторам с галоперидолом и бромокриптином.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводились в соответствии с положениями Приказа МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики» от 01.04.2016 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 114 от 15.12.2022 г.).

Для оценки возможного взаимодействия моноклональных антител к NMDA рецепторам галоперидолом и бромокриптином были использованы изолированные лимфоциты здоровых крыс, которые в тесте розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) подвергались воздействию (нагрузочная проба) галоперидола или бромокриптина, а также сочетания галоперидола или бромокриптина с моноклональными (IgG) антителами к NMDA рецепторам. Оценивалось также действие одних антител к NMDA рецепторам на процесс розеткообразования.

У 8 здоровых крыс массой тела 250–300 г. забирали венозную кровь. Кровь помещали в 2,7 % раствора К2ЭДТА, перемешивали и разводили 0,1М забуференным физраствором в соотношении 1:2. Далее, разведенную кровь наслаивали на градиент фиколл-пак (1,077 г/л) и центрифугировали в

течение 10 мин при 2000 об./мин и температуре 4 °С. После центрифугирования суспензию лимфоцитов в интерфазе отбирали пипеткой и дважды отмывали от градиента центрифугированием при 2000 об./мин в течение 5 мин, приливая большой объем забуферного физиологического раствора. Надосадок после промывки отбирали и из осадка готовили рабочую концентрацию суспензии лимфоцитов ($2 \cdot 10^6$ кл/мл) для постановки реакции спонтанного розеткообразования.

Анализ специфических поверхностных свойств Т-лимфоцитов проводили методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК) и применением нагрузочных тестов. Для их проведения готовили раствор галоперидола или бромкриптина в концентрации 40 мкг/мл. Данная концентрация подбиралась на предварительном этапе исследования. Она не вызывает токсического воздействия на клетки (реакцию бласттрансформации), что подтверждено расчетом индекса сдвига. В нагрузочных тестах использовались моноклональные антитела (АТ) к NMDA рецепторам (субъединица NR2В) производства Cloud-Clone Corp. (КНР/США). Антитела (IgG) растворяли в 10 mM растворе фосфатно-солевого буфера, pH 7,4 до рабочей концентрации 3 мкг/мл. Контролем в нагрузочных тестах служил физиологический раствор с pH 7,2–7,4.

При проведении Е-РОК использовали 0,05 % взвесь эритроцитов барана. Соотношение лимфоцит/эритроцит доводили до оптимального 1:50 соответственно. Постановка реакции осуществлялась следующим образом: к 100 мкл суспензии лимфоцитов приливали 100 мкл раствора (галоперидола или моноклональных антител к NR2В субъединице NMDA рецептора), осаждали центрифугированием в течение 3 мин при 1500 об./мин; инкубировали 20 мин при 37 °С и 1 ч при температуре 4 °С. Часть проб после инкубации с галоперидолом или моноклональными АТ отмывали центрифугированием с забуференным физиологическим раствором от не связавшихся с поверхностными рецепторами компонентов и добавляли к пробам с галоперидолом – АТ к NR2В субъединице NMDA рецептора, а к пробам с АТ – раствор галоперидола. Аналогичным образом проводилась подготовка с бромкриптином и АТ к NR2В субъединице NMDA рецептора.

Повторяли процедуру инкубации, добавляли взвесь эритроцитов барана, осаждали центрифугированием, инкубировали 40 мин при 4 °С. Фиксацию осуществляли 0,6 % раствором глутарового альдегида в течение 5 мин. Надосадок убирали пипетированием, из осадка готовили мазки. Для морфологического изучения розеткообразующих клеток мазки окрашивались азур эозином по Романовскому – Гимзе.

При микроскопии полученных мазков подсчитывали 300 лимфоцитов. При этом определяли количество 0-лимфоцитов и лимфоцитов с низкой (в розетке 3–5), средней (6–8) и высокой (>8 эритроцитов барана в розетке) степенью связывания с эритроцитами барана (авидностью). Каждое тестирование проводилось три раза. Таким образом, распределение численности розеткообразующих лимфоцитов проводилось по оценке 900 клеток. Полученные результаты подвергались анализу с помощью статистического пакета программ «Statistica 10» с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. Проведение нагрузочной пробы с моноклональными антителами к NR2В субъединице NMDA рецептора привело к выраженной активации Т-лимфоцитов. По сравнению с контрольной серией опытов в тесте с АТ к NR2В было обнаружено достоверно меньшее число 0-лимфоцитов ($p = 0,0000$) и большее количество Т-лимфоцитов ($p = 0,0000$), в связи с нарастанием доли клеток средней (6–8 эритроцитов в розетке) ($p = 0,0000$) и высокой авидности (больше 8 эритроцитов в розетке) ($p = 0,0000$) (табл. 1).

При использовании одного галоперидола отмечалось повышение активности лимфоцитов. По сравнению с контрольной серией опытов количество 0-лимфоцитов было достоверно меньшим ($p = 0,0000$), значимо большим было общее количество Т-лимфоцитов ($p = 0,0000$), в основном за счет высокоавидных (> 8 эритроцитов в розетке) клеток ($p = 0,0026$). При сравнении тестированием с нагрузкой моноклональными антителами к NR2В субъединице выявлялось, что активация лимфоцитов была меньшей. АТ сильнее увеличивали число высокоавидных ($p = 0,0035$) и среднеавидных клеток ($p = 0,0143$). При этом число низкоавидных лимфоцитов было меньше, чем в серии с галоперидолом ($p = 0,0036$).

Применение галоперидола после инкубации изолированных лимфоцитов с АТ к NR2В не изменяло показатели розеткообразования. Количество клеток было практически таким же, как и в серии опытов с одними АТ. При использовании галоперидола с последующей инкубацией с АТ показатели розеткообразования были сопоставимы с эффектом одного галоперидола. При этом имелась тенденция к несколько меньшему количеству низкоавидных лимфоцитов ($p = 0,0516$). Соответственно в серии ААТ к NR2В + галоперидол имела место более выраженная активация лимфоцитов. В частности, по сравнению с серией галоперидол + ААТ к NR2В было меньшим количество 0-лимфоцитов

($p = 0,0055$), большим общее число Т-лимфоцитов ($p = 0,0055$) и большим количество среднеavidных лимфоцитов ($p = 0,0014$).

Таблица 1. Изменение количества розеткообразующих лимфоцитов при проведении нагрузочных проб с антителами к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецепторов и галоперидолом (%)

Table 1. Changes in the Number of Rosette-Forming Lymphocytes During loading tests with Antibodies to the 2B subunit of N-methyl-D-aspartate Receptors and haloperidol (%)

Группы	0-клетки	Число Т-лимфоцитов			Общее количество Т-лимфоцитов
		с 3–5 эритроцитами в розетке	с 6–8 эритроцитами в розетке	с более чем 8 эритроцитами в розетке	
Контроль	50	36	11	3	50
Антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора	26,7	29,3	24	20	73,3
1	0,0000	0,1162	0,0000	0,0000	0,0000
Галоперидол	32	40,7	16	11,3	68
1	0,0000	0,1784	0,0547	0,0026	0,0000
2	0,1514	0,0036	0,0143	0,0035	0,1514
Антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора + галоперидол	27,7	29,3	28,7	14,3	72,3
1	0,0000	0,1162	0,0000	0,0001	0,0000
2	0,7831	1,0	0,1914	0,0657	0,7831
3	0,2461	0,0036	0,0002	0,2720	0,2461
Галоперидол + антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора	38,3	33	17,7	11	61,7
1	0,0066	0,5468	0,0140	0,0039	0,0066
2	0,0000	0,3323	0,0561	0,0023	0,0023
3	0,1043	0,0516	0,5854	0,8969	0,1043
4	0,0055	0,3300	0,0014	0,2197	0,0055
Примечание: 1 – значения p для сравнения с контролем; 2 – для сравнения с нагрузкой антителами к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора; 3 – с галоперидолом; 4 – сравнение серии опытов с нагрузкой антителами к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора + галоперидол – галоперидол + антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора. Note: 1 – p-values for comparison with the control; 2 – for comparison with the load of Antibodies to the 2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor; 3 – with Haloperidol; 4 – comparison of a series of experiments with a load of Antibodies to the 2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor + Haloperidol - Haloperidol + Antibodies to the 2B subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor.					

Применение для нагрузочной пробы в тесте розеткообразования бромокриптина приводило по сравнению с контрольным опытом к существенному уменьшению количества 0-лимфоцитов ($p = 0,0000$) и увеличению общего количества Т-лимфоцитов ($p = 0,0000$), что было обусловлено выраженным увеличением доли среднеавидных ($p = 0,0000$) и высокоавидных ($p = 0,0000$) клеток (табл. 2). По сравнению с результатами тестирования с АТ к NR2B в серии опытов с бромокриптином было обнаружено более выраженное стимулирующее влияние на Т-лимфоциты. В серии опытов с бромокриптином было ниже, чем в тестах с АТ к NR2B, количество 0-лимфоцитов ($p = 0,0004$), и выше общее количество Т-лимфоцитов ($p = 0,0004$). Тем не менее при распределении лимфоцитов по группам авидности различия не были статистически достоверными, а направленность и выраженность активации лимфоцитов в целом была сопоставима между этими сериями опытов.

Применение АТ к NR2B в сочетании с бромокриптином приводило, по сравнению с контрольной серией опытов, к достоверному снижению числа 0-лимфоцитов ($p = 0,0000$), повышению количества Т-лимфоцитов ($p = 0,0000$) за счет нарастания доли среднеавидных (6–8 эритроцитов в розетке) ($p = 0,0000$) и высокоавидных (> 8 эритроцитов в розетке) ($p = 0,0001$) клеток. Сравнение с данными изолированного применения для нагрузки АТ к NR2B показало, что сочетание АТ к NR2B + бромокриптин давало такой же эффект в тесте розеткообразования. Вместе с тем, следует отметить, что доля высокоавидных клеток имела тенденцию к снижению ($p = 0,0657$).

Применение для нагрузочной пробы бромокриптина с последующим воздействием АТ к NR2B по сравнению с контрольной серией приводило к выраженному снижению доли 0-лимфоцитов ($p = 0,0000$), увеличению общего количества Т-лимфоцитов ($p = 0,0000$), за счет нарастания доли среднеавидных (6–8 эритроцитов в розетке) ($p = 0,0000$) и высокоавидных клеток (> 8 эритроцитов) ($p = 0,0176$).

Таблица 2. Изменение количества розеткообразующих лимфоцитов при проведении нагрузочных проб с антителами к субъединице 2B N-метил-D-аспартат рецепторов и бромокриптином (%)
Table 2. Changes in the Number of Rosette-Forming Lymphocytes During loading tests with Antibodies to the 2B subunit of N-methyl-D-aspartate Receptors and bromocriptine (%)

Группы	0-клетки	Число Т-лимфоцитов			Общее количество Т-лимфоцитов
		с 3–5 эритроцитами в розетке	с 6–8 эритроцитами в розетке	с более чем 8 эритроцитами в розетке	
Контроль	50	36	11	3	50
Антитела к субъединице 2B N-метил-D-аспартат рецептора	26,7	29,3	24	20	73,3
1	0,0000	0,1162	0,0000	0,0000	0,0000
Бромокриптин	15	35	30	20	85
1	0,0000	0,9319	0,0000	0,0000	0,0000
2	0,0004	0,1374	0,0979	1,0	00004
Антитела к субъединице 2B N-метил-D-аспартат рецептора + бромокриптин	29,3	29	27,4	14,3	70,7
1	0,0000	0,0968	0,0000	0,0001	0,0000
2	0,4670	0,9284	0,3500	0,0657	0,4670
3	0,0000	0,1152	0,4702	0,0657	0,0000

Продолжение табл. 2

Группы	0-клетки	Число Т-лимфоцитов			Общее количество Т-лимфоцитов
		с 3–5 эритроцитами в розетке	с 6–8 эритроцитами в розетке	с более чем 8 эритроцитами в розетке	
Бромокриптин + антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора	26	31,6	32,7	9,7	74
1	0,0000	0,3414	0,0000	0,0176	0,0000
2	0,8529	0,5348	0,0185	0,0004	0,8529
3	0,0008	0,3865	0,4814	0,0004	0,0008
4	0,3615	0,4774	0,1541	0,0786	0,3615
<i>Примечание: 1 – значения p для сравнения с контролем; 2 – для сравнения с нагрузкой антителами к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора; 3 – с бромокриптином; 4 – сравнение серии опытов с нагрузкой антителами к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора + бромокриптин – бромокриптин + антитела к субъединице 2В N-метил-D-аспартат рецептора.</i> <i>Note: 1 – p-values for comparison with control; 2 – for comparison with Antibodies to N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B; 3 – with Bromocriptine; 4 – comparison of a series of experiments with a load of Antibodies to N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B + Bromocriptine – Bromocriptine + Antibodies to N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B.</i>					

При сравнении с данными серии с одними АТ к NR2В выявлялось, что опытах с бромокриптином в сочетании АТ к NR2В было ниже количество высокоавидных лимфоцитов ($p = 0,0004$) и выше число среднеавидных клеток ($p = 0,0185$). По сравнению с опытами с одним бромокриптином в тесте с нагрузкой бромокриптин + АТ к NR2В было больше 0-лимфоцитов ($p = 0,0008$) и меньше общее количество Т-лимфоцитов ($p = 0,0008$), что было обусловлено выраженным снижением доли высокоавидных клеток ($p = 0,0004$). Комбинации бромокриптина с АТ к NR2В в последовательности АТ к NR2В + бромокриптин – бромокриптин + АТ к NR2В практически не отличались по влиянию на розеткообразование.

Таким образом, АТ к NR2В вызывают изменение розеткообразования лимфоцитов с эритроцитами барана, что видимо связано с блокадой NMDA рецепторов и снижением поступления кальция в клетку. Следует учесть, что стимуляция субъединицы NR2В обеспечивает заметно большее внутриклеточное поступление кальция [15]. Блокада АТ приведет к выраженному снижению внутриклеточного кальция и затем уровня циклического АМФ (цикл-АМФ). Действительно, ранее нами было обнаружено, что уровень цикл-АМФ в изолированных лимфоцитах крыс сильнее всего снижается даже минимальными количествами АТ к NR2В, по сравнению с АТ к субъединице NR2А [16]. Соответственно, можно ожидать, что снижение содержания цикл-АМФ приведет к повышению активности лимфоцитов, увеличению количества Т-лимфоцитов с усилением их авидности.

Логично предположить, что эти изменения не могут не сказаться на активности дофаминовых рецепторов, в частности DR2 [17, 18]. С другой стороны, снижение кальция из-за блокады NMDA рецепторов может ослабить общую возбудимость и реактивность лимфоцита. Это может сделать клетку менее чувствительной к любым стимулам, включая стимуляцию DR2. Эффект активации DR2 (например, подавление цикл-АМФ) может быть менее выраженным в условиях низкого содержания кальция. Действительно, эффект бромокриптина на фоне предварительной инкубации с АТ к NR2В был заметно ослаблен. При последовательности нагрузки бромокриптин + АТ к NR2В стимулирующее влияние бромокриптина на лимфоциты было также менее выраженным, чем при изолированном воздействии одного бромокриптина.

С другой стороны, блокада DR2 галоперидолом, особенно при последовательности применения в нагрузочной пробе галоперидол + АТ к NR2В, ослабляет стимулирующее влияние АТ к NR2В в тесте розеткообразования. Возможно, что блокада DR2 лимфоцита может оказать воздействие на активность его NMDA-рецепторов через внутриклеточный сигнальный каскад, ведущий к фосфорилированию рецептора. Наиболее вероятным результатом может быть потенциация (усиление)

функции NMDA-рецепторов, что приведет к усилению кальциевой сигнализации в лимфоците и снизит эффективность действия АТ к NR2B.

Закключение. Таким образом, на изолированных лимфоцитах крыс в тесте розеткообразования с эритроцитами барана было установлено, что моноклональные антитела к N-метил-D-аспартат рецепторам (субъединица 2B) могут изменять действие дофаминергических средств (антагонистов и агонистов дофаминовых рецепторов 2 типа). Эти данные позволяют предполагать, что аутоантитела к N-метил-D-аспартат рецепторам также могут изменить влияние как галоперидола, так и бромокриптина на нервные клетки и модифицировать нейро- и психотропные эффекты этих препаратов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Тиганов А. С., Снежневский А. В., Орловская Д. Д. Руководство по психиатрии: в 2 т. /; под ред. А. С. Тиганова. Москва: Медицина, 1999. Т. 1. 712 с.
2. Майорова М. А., Петрова Н. Н., Чурилов Л. П. Шизофрения как аутоиммунное заболевание: гипотезы и факты // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018. Т. 8, № 4. С. 62–76.
3. Pollak T. A., Beck K., Irani S. R., Howes O. D., David A. S., McGuire P. K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implication // Psychopharmacology. 2016. Vol. 233, no. 9. P. 1605–1621. doi: 10.1007/s00213-015-4156-y.
4. Азизова У. М., Бембеева Р. Ц., Козырева А. А., Заваденко Н. Н. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит // Неврологический журнал им. Л. О. Бадаляна. 2021. Т. 2, № 3. С. 137–145. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145.
5. Коломеец Н. С. Роль астроцитов в нарушениях глутаматергической нейромедиации при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. Т. 115, № 1. С. 110–117. doi: 10.17116/jnevro201511511110-117.
6. Калитин К. Ю., Спасов А. А., Муха О. Ю., Придворов Г. В., Липатов В. А. Фармакологические мишени и механизмы действия антипсихотических средств в рамках нейрохимической теории патогенеза шизофрении // Российский физиологический журнал. 2021. Т. 107, № 8. С. 927–954. <https://doi.org/10.31857/S0869813921080070>.
7. Батурина М. В., Бейер Э. В., Боев О. И. Влияние хронического введения нейролептиков на уровни нейроспецифических аутоантител в крови у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15, № 2. С. 243–246. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15057>.
8. Roozafzoon R., Goodarzi A., Vousoughi N., Sedaghati M., Yaghmaei P., Zarrindast M.-R. Expression of NMDA receptor subunits in human peripheral blood lymphocytes in opioid addiction // European Journal of Pharmacology. 2010. Vol. 25, no. 638 (1–3). P. 29–32. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.017.
9. Boldyrev A., Kazey V., Leinsoo T., Mashkina A., Tyulina O., Johnson P., Tuneva J., Chittur S. and Carpenter D. Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors // Biochemistry and Biophysical Research Communications. 2004. Vol. 324, no. 1. P. 133–139.
10. Болдырев А. А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа. 2005. № 7 (1079). С. 3–8.
11. Давыдова О. Н., Болдырев А. А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т. 1, № 4. С. 28–34.
12. Watanabe Y., Nakayama T., Nagakubo D., Hieshima K., Jin Z., Katou F., Hashimoto K., Yoshie O. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8⁺ T cells via dopamine receptor D3 // Journal of Immunology. 2006. Vol. 176, no. 2. P. 848–856. doi: 10.4049/jimmunol.176.2.848.
13. Романенко Р. Н., Ширяев О. Ю., Валикова Е. А. Анализ динамики клинических и иммунологических показателей больных шизофренией с преимущественно негативными проявлениями при применении рисперидона // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2007. Т. 6, № 2. С. 516–520.
14. Тараскина А. Е., Насырова Р. Ф., Грунина М. Н., Заботина А. М., Ивашенко Д. В., Ершов Е. Е., Сосин Д. Н., Кирпичная К. А., Иванов М. В., Крупницкий Е. М. Дофаминергическая нейротрансмиссия лимфоцитов

периферической крови – потенциальный биомаркер психических и неврологических расстройств // Журнал неврологии и психиатрии. 2015. Т. 115, № 9. С. 65–69. doi: 10.17116/jnevro20151159165-69.

15. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease // Nature Reviews Neuroscience. 2013; Vol. 14, no. 6. P. 383–400. <https://doi.org/10.1038/nrn3504>.

16. Батурина М. В., Грудина Е. В., Бейер Э. В. Влияние моноклональных антител к нейрорецепторам на содержание циклического АМФ в лимфоцитах крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2024. Т. 19, № 3. С. 257–259. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19058>.

17. Li A., Li W., Ali T., Yang C., Liu Z., Gao R., He K., Liu X.-an, Chen Z., Yu Z.-J., Li T., Li S. A novel dopamine D2 receptor-NR2B protein complex might contribute to morphine use disorders // European Journal of Pharmacology. 2023. Vol. 961, no. 15. P. 176–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176174>.

18. Liu Y., Chu X.-P., Mao L.-M., Wang M., Lan H.-X., Li M.-H., Zhang G., Parelkar N. K., Fibuch E. E., Haines M., Neve K. A., Liu F., Xiong Z.-G., Wang J. Q. Modulation of D2R-NR2B Interactions in Response to Cocaine // Neuron. 2006. Vol. 52 (5). P. 897–909. doi: 10.1016/j.neuron.2006.10.011.

References

1. Tiganov A. S., Snezhnevskiy A. V., Orlovskaya D. D. Rukovodstvo po psikiatrii: v 2 t. = Handbook of Psychiatry: in 2 vols. Ed. by A. S. Tiganov. Moscow: Meditsina; 1999; 1: 712 p. (In Russ.).

2. Mayorova M. A., Petrova N. N., Churilov L. P. Schizophrenia as an autoimmune disease: hypotheses and facts. Krymskiy zhurnal eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny = Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2018; 8 (4): 62–76 (In Russ.).

3. Pollak T. A., Beck K., Irani S. R., Howes O. D., David A. S., McGuire P. K. Autoantibodies to central nervous system neuronal surface antigens: psychiatric symptoms and psychopharmacological implication. Psychopharmacology. 2016; 233 (9): 1605–1621. doi: 10.1007/s00213-015-4156-y.

4. Azizova U. M., Bembeeva R. T., Kozyreva A. A., Zavadenko N. N. Anti-NMDA receptor encephalitis. Nevrologicheskiy zhurnal im. L. O. Badalyana = L. O. Badalyan Neurological Journal. 2021; 2 (3): 137–145. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-137-145 (In Russ.).

5. Kolomeets N. S. Role of astrocytes in alterations of glutamatergic neurotransmission in schizophrenia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii = S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015; 115 (1): 110–117. doi: 10.17116/jnevro20151151110-117 (In Russ.).

6. Kalitin K. Yu., Spasov A. A., Mukha O. Yu., Pridvorov G. V., Lipatov V. A. Pharmacological targets and mechanisms of action of antipsychotic agents in the framework of the neurochemical theory of the pathogenesis of schizophrenia. Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal = Russian Journal of Physiology. 2021; 107 (8): 927–954. doi: 10.31857/S0869813921080070 (In Russ.).

7. Baturina M. V., Beier E. V., Boev O. I. Neuroleptics chronic administration influence on the blood levels of neuro-specific autoantibodies in rats. editsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus. 2020; 15 (2): 243–246. doi: 10.14300/mnnc.2020.15057.

8. Roozafzoon R., Goodarzi A., Vosooghi N., Sedaghati M., Yaghmaei P., Zarrindast M.-R. Expression of NMDA receptor subunits in human peripheral blood lymphocytes in opioid addiction. European Journal of Pharmacology. 2010; 638 (1–3): 29–32. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.04.017.

9. Boldyrev A., Kazey V., Leinsoo T., Mashkina A., Tyulina O., Johnson P., Tuneva J., Chittur S. and Carpenter D. Rodent lymphocytes express functionally active glutamate receptors. Biochemistry and Biophysical Research Communications. 2004; 324 (1): 133–139.

10. Boldyrev A. A. Neuronal receptors in cells of the immune system. Priroda = Nature. 2005; 7 (1079): 3–8 (In Russ.).

11. Davydova O. N., Boldyrev A. A. Glutamate receptors in neuronal and immune system cells. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2007; 1 (4): 28–34 (In Russ.).

12. Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, Hieshima K., Jin Z., Katou F., Hashimoto K., Yoshie O. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8⁺ T cells via dopamine receptor D3. Journal of Immunology. 2006; 176 (2): 848–856. doi: 10.4049/jimmunol.176.2.848.

13. Romanenko R. N., Shiryayev O. U., Valikova E. A. The analysis of dynamics of clinical and immune characteristics of the patient with schizophrenia with mostly negative symptoms during risperidone treatment. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh = System Analysis and Management in Biomedical Systems. 2007; 6 (2): 516–520 (In Russ.).

14. Taraskina A. E., Nasyrova R. F., Grunina M. N., Zabolotina A. M., Ivashchenko D. V., Ershov E. E., Sosin D. N., Kirnichnaya K. A., Ivanov M. V., Krupitsky E. M. Dopamine neurotransmission of peripheral blood lymphocytes is a potential biomarker of psychiatric and neurological disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry. 2015; 115 (9): 65–69. doi: 10.17116/jnevro20151159165-69.

15. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nature Reviews Neuroscience. 2013; 14 (6): 383–400. doi: 10.1038/nrn3504.

16. Baturina M. V., Grudina E. V., Beyer E. V. Effect of monoclonal antibodies to neuroreceptors on cyclic AMP contents in rat lymphocytes. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus*. 2024; 19 (3): 257–259. doi: 10.14300/mnnc.2024.19058 (In Russ.).

17. Li A., Li W., Ali T., Yang C., Liu Z., Gao R., He K., Liu X.-an, Chen Z., Yu Z.-J., Li T., Li S. A novel dopamine D2 receptor-NR2B protein complex might contribute to morphine use disorders. *European Journal of Pharmacology*. 2023; 961 (15): 176–174. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176174.

18. Liu Y., Chu X.-P., Mao L.-M., Wang M., Lan H.-X., Li M.-H., Zhang G., Parelkar N. K., Fibuch E. E., Haines M., Neve K. A., Liu F., Xiong Z.-G., Wang J. Q. Modulation of D2R-NR2B Interactions in Response to Cocaine. *Neuron*. 2006; 52 (5): 897–909. doi: 10.1016/j.neuron.2006.10.011.

Информация об авторах

М. В. Батурина, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, ORCID: 0000-0003-2745-403X, e-mail: nimdark@mail.ru;

Э. В. Бейер, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии, заведующий лабораторией фармакологии научно-инновационного объединения, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, ORCID: 0000-0003-3248-6212, e-mail: karokris@mail.ru.

Information about the authors

M. V. Baturina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Pharmacology Laboratory, Scientific and Innovative Association, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, ORCID: 0000-0003-2745-403X, e-mail: nimdark@mail.ru;

E. V. Beyer, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Head of the Laboratory, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, ORCID: 0000-0003-3248-6212, e-mail: karokris@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 11.11.2025; одобрена после рецензирования 04.06.2026; принята к публикации 15.06.2026.

The article was submitted 11.11.2025; approved after reviewing 04.06.2026; accepted for publication 15.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.36-005.1

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-85-98>

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО МАЛОИНВАЗИВНОГО
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПОРТАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Анастасия Владимировна Китаева¹, Сергей Викторович Михин¹,
Павел Вячеславович Мозговой¹, Михаил Юрьевич Луковсков²,
Елена Сергеевна Алейникова¹, Елена Петровна Строганова¹,
Андрей Владимирович Лопушков¹, Евгений Сергеевич Михин¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

²Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7, Волгоград, Россия

Аннотация. Верный выбор исходного и последующего методов комбинированной малоинвазивной хирургической коррекции осложнений портальной гипертензии с соблюдением персонифицированного подхода является главной задачей, определяющей основу профилактики и лечения портальных кровотечений. **Цель исследования:** улучшение результатов лечения и профилактики портальных кровотечений у больных циррозом печени. **Материалы и методы.** Проведено сравнительное контролируемое исследование результатов лечения 295 пациентов с цирротической портальной гипертензией в период с 2006 по 2025 г. В 1 группе ($n = 109$) применяли этапное комбинированное малоинвазивное хирургическое лечение и профилактику портальных кровотечений. Группу 2 ($n = 84$) составили больные, которым применяли только эндоскопические методики. В группу 3 ($n = 102$) вошли пациенты, которые получали только консервативную терапию. **Результаты исследования.** Частота развития осложнений после эндоскопических методов не зависела от наличия кровотечений в анамнезе и была одинаковой в группах 1 и 2. Корреляционная связь функционального класса и развития осложнений после малоинвазивного азигопортального разобщения ($n = 65$) статистически не значима ($p = 0,491$). Установлены обратные корреляционные связи между исходным сагиттальным размером селезенки и исходными уровнями тромбоцитопении, лейкопении у больных, получивших редукцию селезеночного кровотока. После трансъюгулярного портосистемного шунтирования в 81,58 % случаев отмечали регресс варикозно расширенных вен пищевода и желудка ($p < 0,0001$). Наиболее встречаемой комбинацией были эндолигирование варикозно расширенных вен пищевода, операции азигопортального разобщения и редукции селезеночного кровотока ($n = 21$). Выбор стартового метода исходил из наличия или угрозы развития кровотечения. В группе 3 регистрировали более высокую летальность (в 7 раз), чем в группе 2 ($p < 0,0001$). В группе 1 летальность в 3 раза меньше, чем в группе 2 ($p < 0,0001$). **Заключение.** Применение минимально инвазивной хирургической коррекции портальной гипертензии с соблюдением индивидуализированного подхода исходя из преобладающего осложнения позволяет снизить летальность.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода и желудка; портальное кровотечение, бестрансплантационная выживаемость, малоинвазивное комбинированное хирургическое лечение и профилактика портальных кровотечений

Для цитирования: Китаева А. В., Михин С. В., Мозговой П. В., Луковсков М. Ю., Алейникова Е. С., Строганова Е. П., Лопушков А. В., Михин Е. С. Результаты комбинированного малоинвазивного хирургического лечения и профилактики портальных кровотечений у больных циррозом печени // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 85–98. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-85-98>.

OUTCOMES OF COMBINED MINIMALLY INVASIVE SURGICAL TREATMENT AND PREVENTION OF PORTAL HYPERTENSIVE BLEEDING IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Anastasiya V. Kitaeva¹, Sergei V. Mikhin¹, Pavel V. Mozgovoy¹,
Mikhail Yu. Lukovskov², Elena S. Aleinikova¹, Elena P. Stroganova¹,
Andrey V. Lopushkov¹, Evgenii S. Mikhin¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²Clinical hospital of emergency medical care No. 7, Volgograd, Russia

Abstract. The main objective in performing staged minimally invasive surgical correction of portal hypertension, as a basis for the prevention and treatment of portal bleeding, is the correct selection of initial and subsequent interventions while adhering to the concept of an individualized approach. **Objective.** To improve the outcomes of treatment and prevention of portal bleeding in patients with liver cirrhosis. **Material and research methods.** A comparative controlled study was conducted on the treatment outcomes of 295 patients with cirrhotic portal hypertension between 2006 and 2025. Group 1 ($n = 109$) underwent staged combined minimally invasive surgical treatment and prevention of portal bleeding. Group 2 ($n = 84$) consisted of patients who received only endoscopic methods. Group 3 ($n = 102$) included patients who received only conservative therapy. **Research results.** The frequency of complications after endoscopic procedures didn't depend on a history of bleeding and was the same in groups 1 and 2. The correlation between functional class and the development of complications after minimally invasive azygoportal disconnection ($n = 65$) was not statistically significant ($p = 0.491$). Inverse correlations were found between the initial sagittal size of the spleen and the baseline levels of thrombocytopenia and leukopenia in patients who received splenic blood flow reduction. After transjugular portosystemic shunting, regression of esophageal and gastric varices was noted in 81.58 % of cases ($p < 0.0001$). The most common combination was endoscopic band ligation of esophageal varices, azygoportal disconnection surgery, and splenic blood flow reduction ($n = 21$). The choice of the initial method depended on the presence or risk of bleeding. Group 3 had a much higher mortality (7 times higher) than group 2 ($p < 0.0001$). In group 1, the mortality rate is 3 times lower than in group 2 ($p < 0.0001$). **Conclusion.** The use of minimally invasive surgical correction of portal hypertension, following an individualized approach based on the predominant complication, allows for a reduction in mortality.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal and gastric varices, portal bleeding, non-transplant survival, minimally invasive combined surgical treatment and prevention of portal bleeding

For citation: Kitaeva A. V., Mikhin S. V., Mozgovoy P. V., Lukovskov M. Yu., Aleinikova E. S., Stroganova E. P., Lopushkov A. V., Mikhin E. S. Results of combined minimally invasive surgical treatment and prevention of portal hemorrhages in patients with liver cirrhosis. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 85–98. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-85-98> (In Russ.).

Введение. Портальные кровотечения (ПК) представляют собой одно из наиболее тяжелых осложнений портальной гипертензии (ПГ) [1–3]. Результаты применения лапаротомных вмешательств в качестве профилактики и лечения ПК нельзя считать удовлетворительными. Больные декомпенсированным циррозом печени (ЦП) имеют низкую переносимость лапаротомных вмешательств, что имеет принципиальное значение. [4, 5]. Выполнение «больших» вмешательств имеет перспективу в условиях компенсированности печеночной функции у стабильных пациентов функционального класса (ФК) Child-Pugh «А» [6]. Лапаротомия, выполненная по срочным показаниям при декомпенсированном ЦП, зачастую превращается в операцию отчаяния с предельно высоким риском летального исхода. С приходом минимально инвазивных технологий пересмотрены показания к хирургическому лечению больных декомпенсированным ЦП [6–8]. Непростым вопросом, который решает клиницист при выполнении этапного малоинвазивного лечения больных с ПК, является верный выбор стартового метода лечения с соблюдением концепции индивидуализированного подхода, исходя из преобладающего осложнения ПГ.

Цель исследования: улучшение результатов лечения и профилактики портальных кровотечений у больных циррозом печени.

Материалы и методы исследования. Проведено когортное исследование результатов лечения 559 пациентов с ПГ цирротического генеза в период с июля 2006 по май 2025 г. на базах кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России). В ретро- и проспективное сравнительное контролируемое нерандомизированное исследование включено 295 больных, у которых был верифицирован ЦП. Средний возраст больного на момент первой госпитализации составил $52,74 \pm 11,05$ лет 95 % доверительный интервал (ДИ) [51,47-54,01]. Количество мужчин – 166 (56,27 %), женщин – 129 (43,73 %). Все пациенты разделены на 3 группы в зависимости от вида лечения и профилактики ПК: основная (группа 1) – 109 больных; группа сравнения (группа 2) – 84 и контрольная (группа 3) – 102 пациента. В основной группе применяли этапное комбинированное малоинвазивное хирургическое лечение и профилактику ПК. Группу сравнения составили больные с ЦП, которым применяли только эндоскопические методики с целью лечения и профилактики ПК. В группу контроля вошли пациенты, которые получали только консервативную терапию с той же целью. Пациентам всех групп применяли следующие вазоактивные препараты, влияющие на portoкавальный градиент давления (ПКГД): неселективные и селективные β -блокаторы; венозные вазодилататоры; периферические артериальные вазоконстрикторы, синтетические аналоги соматостатина. Степень печеночной функции оценивали по классификации Child-Turcotte-Pugh. Итого к ФК «В» отнесли 121 пациента (41,02 %), к ФК «С» – 174 больных (58,98 %).

На эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у всех больных выявлено изолированное варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) в 249 (84,41 %) случаев. Из них ВРВП I степени по А. Г. Шерцингеру наблюдали у 25 пациентов, II – у 64 больных и III степени – у 160 пациентов. Гастроэзофагеальный варикоз I типа (gastroesophageal varices, GOV-1) по S.K. Sarin выявлен в 12,88 % (38/295) наблюдениях; GOV-2 в 2,71 % (8/295). Среди больных с сочетанным варикозным расширением вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) у 4 пациентов имело место ВРВП II степени, а у 42 – диаметр ВРВП составил более 5 мм (III степень по А. Г. Шерцингеру).

В анамнезе у 141 (47,8 %) пациента отмечали наличие кровотечений из ВРВПЖ: у 71 больного – один эпизод ПК; у 38 – 2; у 21 – 3 и у 11 больных зафиксировано от 4 до 7 эпизодов ПК в анамнезе. В оставшихся 154 (52,2 %) случаях кровотечений не было. С продолжающимся ПК поступило в клинику 29 (9,83 %) больных, состоявшимся кровотечением 68 (23,05 %) пациентов. Признаки портальной гипертензионной гастропатии (ПГП) различной степени выраженности имели место у 108 (36,61 %) больных.

Синдром асцита диагностирован среди 68,5 % (189/295) больных при этом: асцит I – у 56/189 пациентов; асцит II у 74/189; асцит III – 59/189 (в т. ч. диуретико-резистентный у 9/189) больных. Спленомегалия выявлена в 86,44 % (255/295) наблюдений. У 212 из 295 (71,86 %) пациентов наблюдался гиперспленизм I ($n = 94$), II ($n = 97$) и III ($n = 21$) степеней. У 88 (29,83 %) пациентов из 295 установлены клинические признаки печеночной энцефалопатии (ПЭ) различной степени выраженности по West-Haven.

Общее число госпитализаций больных всех групп составило 658 [М 1; min/max 1–13]. Оперировано 193 больных (1 и 2 группы), которым в общей сложности выполнено 544 оперативных вмешательства (табл. 1). У 8 пациентов группы 1 в одну госпитализацию выполняли 2 операции. С временным интервалом 3-12 месяцев этапная минимально инвазивная коррекция осложнений ПГ применена у 101 пациента.

Комбинированная малоинвазивная хирургическая коррекция ПГ выполнена 109 (36,95 %) больным. При этом показаниями считали: признаки продолжающегося или состоявшегося ПК; необходимость вторичной или первичной профилактики ПК.

В зависимости от вышеперечисленных показаний все хирургические методы коррекции были разделены на следующие категории (табл. 1). В срочном порядке выполнили 193 (35,48 %) операции (продолжающееся и состоявшееся ПК), планово – 351 (64,52 %) малоинвазивное вмешательство (первичная и вторичная профилактика ПК). Рентгенэндоваскулярную редукцию селезеночного кровотока (РКС), различные варианты лапароскопического азиго-портального разобщения (ЛАПР), лимфовенозный анастомоз (ЛВА) с целью достижения гемостаза при кровотечении из ВРВПЖ не выполняли, так как результаты современных эндоскопических (эндоскопическое лигирование [ЭЛ], эндоскопическое склерозирование [ЭС]) и шунтирующих рентгенэндоваскулярных методик превосходят их по эффективности.

Эндолигирование ВРВП, как мера первичной и вторичной профилактики, выполнена в 117 наблюдениях (39,7 %) при наличии изолированного ВРВП II-III. Эндоскопическое лечение состоявшегося ПК проведено у 125 пациентов (42,4 %) и продолжающегося – 25 больным (8,5 %). При наличии ВРВПЖ GOV-1 ЭЛ выполняли латексными кольцами из прямой проекции ($n = 10$). С 2023 г. в случае верификации ВРВПЖ GOV-2 ($n = 4$) из инверсии осуществляли комбинированное ЭЛ сначала

желудочных вариксов нейлоновыми петлями, затем пищеводных – латексными кольцами. При этом использовали: лигирующее устройство (ЛУ) НХ-21 L-1 фирмы «Olympus»; нейлоновые петли диаметром 13 мм (МАJ-339), в соответствии с размером дистального колпачка; многозарядные ЛУ фирм «Olympus» (Япония), «Endo Stars» (Россия) и «Wilson-Cook» (Соединенные Штаты Америки [США]). В 5 наблюдениях прибегали к ЭС ВРВП. Применяли методику паравазального ($n = 2$) и интравазального ($n = 3$) введения вспененного 3 % раствора этоксисклерола. За один сеанс ЭС использовали от 8 до 16 мл склерозанта ($M = 10$). Во всех случаях ЭС завершали постановкой зонда-обтуратора Сенгстакена-Блэкмора на 4 ч для дополнительной компрессии с целью достижения максимального внутрипросветного тромбирования и химического контактного ожога эндотелия с последующим его некрозом и замещением соединительной тканью.

Таблица 1. Распределение оперативных методик малоинвазивной хирургической коррекции по показаниям

Table 1. Distribution of minimally invasive surgical correction techniques by indications

Операция	Категория 1 «Профилактика»		Категория 2 «Лечение»		Итого
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Состоявшееся кровотечение	Продолжающееся кровотечение	
ЭЛ ВРВП	85	92	125	25	327
ЭС ВРВП	1	1	1	3	6
ЭЛ ВРВЖ	2	3	5	4	14
РСК	37	18	18	0	73
ЛАПР	65	2	1	0	68
TIPS ¹	11	10	11	0	32
TIPS + ЭВВЖ ²	5	2	0	0	7
ЛВА	12	4	0	0	16
BRTO ³ + РСК	1	0	0	0	1
Всего вмешательств	219	132	161	32	544
Суммарно по категориям	351		193		544

Примечание: ЭЛ ВРВП – эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода; ЭС ВРВП – эндоскопическое склерозирование варикозно расширенных вен пищевода; ЭЛ ВРВЖ – эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен желудка; РСК – редукция селезеночного кровотока; ЛАПР – лапароскопическое азиго-портальное разобщение; TIPS – трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt); ЭВВЖ – эмболизация венечной вены желудка; ЛВА – лимфовенозный анастомоз; BRTO – Баллонная ретроградная облитерация венозного кровотока (Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration).

Note: EBL EV – endoscopic band ligation of esophageal varices; ES EV – endoscopic sclerotherapy of esophageal varices; EBL EVL – endoscopic band ligation of gastric varices; SBFR – splenic blood flow reduction; LAPD – laparoscopic azygoportal disconnection; TIPS – Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; EGCV – Embolization of the gastric coronary vein; LVA – lymphovenous anastomosis; BRTO – Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration.

При наличии варикозного расширения вен пищевода и желудка GOV-1, GOV-2, или изолированного ВРВЖ 1 типа без функционирующего спонтанного гастропленоренального шунта (ГРШ), а также при невозможности выполнения ЭЛ ВРВПЖ в силу большого диаметра и протяженности вариксов предпочтение отдавали различным вариантам ЛАПР. Данные вмешательства выполняли под эндотрахеальным наркозом с использованием наборов стандартного эндохирurgical инструментария. Обязательным этапом перед непосредственным выполнением операции была

постановка назогастрального зонда (16 Fr). Пациента на операционном столе располагали с максимально разведенными ногами, лежа на спине, при этом головной конец стола приподнимали на 20° и поворачивали в пределах 10° вправо. В составе операционной бригады: два ассистента и хирург. Инсуффляцию CO₂ в брюшную полость производили под давлением 12 мм рт. ст., затем под визуальным контролем выполняли последовательную расстановку троакаров: 2 троакара диаметром 5 мм и 3 троакара диаметром 10 мм. После ревизии органов брюшной полости проводили визуальную оценку изменений сосудов портального бассейна, состояния паренхимы печени и селезенки. При асцитическом синдроме выполняли полную либо частичную эвакуацию асцитической жидкости. Во всех случаях для гистологического подтверждения диагноза выполняли клиновидное краевое иссечение печени размерами 1,0 × 1,0 см. Гемостаз достигали применением биполярной электрокоагуляции. При диссекции венечной вены желудка (ВВЖ) использовали клипсы L8 от 3 до 8 штук, при полной деваскуляризации желудка и нижней трети пищевода применяли такие же клипсы в количестве более 8 штук.

Рентгенэндоваскулярную редукцию селезеночного кровотока (РСК) выполнили в 75 наблюдениях не только при наличии гиперспленизма и цитопенического синдрома. Эмболизация селезеночной артерии снижает ПКГД из-за блокирования артериального притока крови к селезенке и снижения объема венозного оттока в систему воротной вены (ВВ) [9]. Эндоваскулярные вмешательства выполняли в рентгенооперационной с помощью ангиографических установок Arcadis Avantic и OmniDiagnost Eleva. Доступом через бедренную артерию катетером 5F по методике Сельдингера целиако- и спленографию выполняли с целью верификации коллатералей селезеночной артерии (СА) и уровня отхождения СА. После определения анатомии чревного ствола и селезеночной артерии (СА) катетер устанавливали в проксимальной ее части, затем вводили эмболизирующий агент. Во всех наблюдениях для достижения эффекта «хронической» эмболизации в просвет СА сначала вводили спираль по диаметру равную внутреннему диаметру СА. После чего вторым этапом доставляли спираль более меньшего диаметра, чем предыдущая. При этом спирали располагали в просвете СА по принципу «одна в другую», что приводило к редукции кровотока. Применяли от 2 до 6 спиралей ($M = 3$): 0,035-10-8 «Gianturco»; 0,035-8-5, 035-6-4 («Cook»); 2d Helical-0,35-9-2,7; «Tornado», а также частицы поливинилалкоголя-500 (ПВА-500). Более выраженный и длительный клинический эффект дает стволочная эмболизация. Она легче переносится больными в раннем послеоперационном периоде. Стволочная или сочетание стволочной и паренхиматозной техник несут высокие риски развития тотального или субтотального инфаркта органа с дальнейшим развитием абсцедирования ткани селезенки, возникновением левостороннего плеврита и пневмонии. При развитии ишемии или сегментарного инфаркта селезенки снижается функционирование этих участков паренхимы и купируются явления гиперспленизма.

Во всех наблюдениях представлен вариант парциальной или стволочной частичной эмболизации. Критерием удовлетворительной эмболизации считали замедление скорости тока контрастного вещества в 3 раза от исходного. Также к хорошему результату относили достижение сегментарного или субсегментарного инфаркта селезенки. Операционное время составляло 35–50 мин. Эндоваскулярные методы лечения выполняли параллельно с консервативной терапией, включавшей комплекс патогенетических мероприятий в зависимости от выраженности тех или иных расстройств.

На 1-е, 7-е сутки после операции всем больным после РСК проводили комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) ультразвуковым сканером экспертного класса Hitachi arietta V70 (Япония), конвексный датчик С 251, диапазон частот 1–5 МГц. Применяли во всех наблюдениях также цветное дуплексное сканирование, при котором оценивали структуру печени и селезенки, линейные скорости кровотока (ЛСК) в сосудах портального бассейна ($n = 510$).

У 67/75 больных при УЗИ выявляли спленомегалию до осуществления РСК. Средний сагиттальный размер был равен $163,42 \pm 34,95$ мм [96; 245]. На основании полученных данных было выделено три группы больных (рис. 1).

Спленомегалию I степени ($n = 25$) выявляли при длиннике селезенки от 12 до 15 см ($13,8 \pm 0,19$ см), спленомегалию II (длинник от 15 до 18 см ($16,8 \pm 0,29$ см)) у 21 больного и спленомегалию III ($n = 21$) с сагиттальным размером от 18 до 23 см ($21,2 \pm 0,36$ см).

По мнению A. R. Mustafa et al. [10], наличие резистентного асцита является показанием к выполнению рентгенэндоваскулярной РСК, т.к. это вмешательство приводит к снижению портального давления и вследствие этого выраженности асцитического синдрома (АС) [10]. Но мы считаем, что данные показания должны оставаться на уровне мнения одного эксперта (уровень доказательности D) и не тиражироваться как пример другим клиникам, так как развитие инфаркта селезенки при наличии асцита II–III может провоцировать развитие асцита-перитонита и приводить к выраженному снижению

резервного потенциала печеночной функции. Среди больных, вошедших в наше исследование, асцит-перитонита после РСК не было.

Операция трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) в моноварианте выполнена в 32 наблюдениях. У 7 пациентов имела место комбинация TIPS с эмболизацией венечной вены желудка (ВВЖ). Во всех наблюдениях использовали голометаллические стенты диаметром 8–9 мм фирм «Cordis» (США), «Zilver Flex» (США), «OptiMed» (Германия).

При сопутствующем наличии синдрома портально-лимфатической гипертензии (ПЛГ) среди 16 больных выполняли внутренне дренирование грудного лимфатического протока (ГЛП), посредством наложения латеро-латерального лимфовенозного анастомоза (ЛВА). Во всех наблюдениях ЛВА выполнялся с сохранением естественного пути лимфотока – через устье ГЛП. Выполняли операцию под местным обезболиванием в сочетании с применением медикаментозной седации. Время операции составляло в среднем 75 мин [60–140].

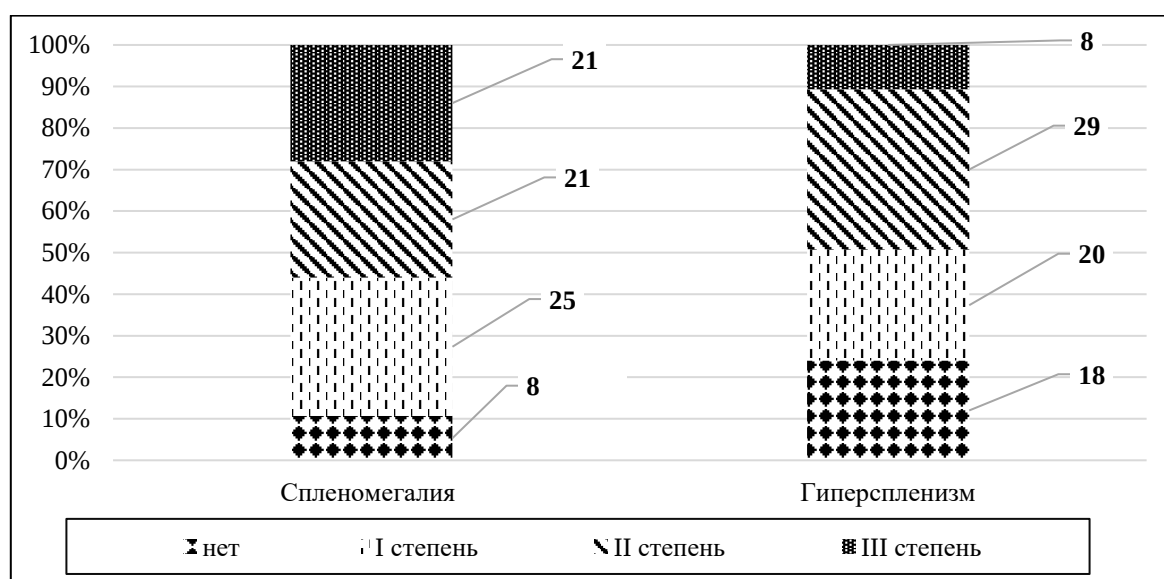


Рисунок 1. Спленомегалия и гиперспленизм среди пациентов основной группы
Figure 1. Splenomegaly and hypersplenism among patients in the main group

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Для проверки соответствия количественных переменных закону нормального распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$) или Шапиро-Уилка (при $n \leq 50$). Приводили среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm SD$) в описательной части анализа в случае нормального распределения и значения медианы с межквартильным интервалом (IQR) при распределении, отличном от нормального. С помощью χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, провели анализ несвязанных групп. Связанные выборки сравнивались посредством применения post-hoc анализа и коэффициента корреляции Спирмена (для определения степени связи). Двухранговый корреляционный анализ Фридмана и тест Вилкоксона применяли в оценке динамики показателей для связанных групп. Критерий Краскела-Уоллиса применяли при сравнении количественных переменных трех и более групп. Статистически достоверное различие определяли при значении показателя статистической значимости различий (p-value) менее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Эндоскопическое лечение и профилактика портальных кровотечений. Эндоскопические методики лечения или профилактики ПК применили в 160 случаях: в группу 1 вошло 78 больных из основной группы; в группу 2 – 84 пациента из группы сравнения. Медиана (Me) числа варикозных стволов в пищеводе равна 4 (Q1-Q2 : 3–4), а Me протяженности ВРВП в составила 9 см (7–15). Диаметр вариксов варьировал от 3 до 14 мм. Соотношение в исследуемых группах было следующим (табл. 2). При межгрупповом сравнении не выявлено значимых различий в степени ВРВП, ФК, количестве венозных стволов и числе осложнений. Группы по числу варикозных стволов, количеству осложнений и степени ВРВП были сопоставимы.

Длительность вмешательства составила 15-38 минут. При профилактических показаниях и при состоявшемся кровотечении без четкой верификации источника выполняли ЭЛ ВРВП спиральным

методом. За один сеанс накладывали от 1 до 10 лигатур ($M = 6$). Количество осложнений было одинаково в обеих группах и не зависело от количества кровотечений в анамнезе. Среди осложнений ЭЛ: постлигатурное язвенное кровотечение ($n = 10$); миграция лигатуры в первые сутки после ЭЛ и развитие первого эпизода либо рецидива ПК ($n = 3$); возникновение ПК во время ЭГДС ($n = 2$). В 9 наблюдениях в случае рецидивирующих профузных ПК прибегали к постановке самораскрывающихся металлических стентов Даниша («SX - EllaDanis» фирмы «ELLA – CS», Чехия). После выполнения премедикации осуществляли внутрипищеводное размещение стента стандартным способом с использованием доставочного устройства «CE₁₀₁₄». Деинсталляцию проводили на 5–7 сут экстрактором «ELLA Extractora» (Чехия). На 7 сут назначали контрольную ЭГДС. Во всех случаях достигали стойкий гемостаз. Эндокартина пищевода после извлечения стента представляла собой наличие множественных сливных некрозов слизистой. Во всех наблюдениях консервативная терапия позволила купировать некрозы без развития грозных осложнений. В 1 случае при извлечении стента на 5 сут получили дезэпителизацию слизистой оболочки пищевода.

Таблица 2. Характеристика пациентов, получивших эндоскопическое лечение и профилактику портальных кровотечений

Table 2. Characteristics of patients who received endoscopic treatment and prevention of portal bleeding

Наименование группы	Группа 1 (основная)	Группа 2 (сравнения)	Значимость различий
ВРВП 2 степени (3–5 мм)	11 (7 %)	15 (9 %)	$*H = 0,512, p = 0,474$
ВРВП 3 степени (более 5 мм)	67 (42 %)	67 (42 %)	
ФК «В»	44 (28 %)	39 (24 %)	$*H = 1,246, p = 0,264$
ФК «С»	34 (21 %)	43 (27 %)	
1–2 ствола	8 (5 %)	9 (6 %)	$*H = 0,369, p = 0,544$
3–4 ствола	68 (43 %)	73 (45 %)	
Более 4 стволов	2 (1 %)	0 (0 %)	
Осложнения общие	8 (5 %)	8 (5 %)	$*H = 0,033, p = 0,856$
ПК в анамнезе	52 (66,7 %)	59 (72 %)	$**\chi^2 = 0,525, p = 0,468$
1 сеанс ЭЛ ВРВП	15/155 (9,7 %)	23/155 (14,8 %)	$**\chi^2 = 0,175, p = 0,195$
≥ 2 сеансов ЭЛ ВРВП	61/155 (39,4 %)	56/155 (36,1 %)	
Летальный исход	0	3	$*H = 0,008, p = 0,928$
Примечание: ВРВП – варикозно расширенные вены пищевода; ФК – функциональный класс; ПК – портальное кровотечение; ЭЛ ВРВП – эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода; H – критерий Краскала – Уоллиса, χ^2 – критерий χ^2 Пирсона. Note: EV – esophageal varices; FC – functional class; PB – portal bleeding; EBL EV – endoscopic band ligation of esophageal varices; H – Kruskal – Wallis H-test, χ^2 – Pearson's χ^2-test.			

Результаты рентгенэндоваскулярной редукции селезеночного кровотока. При двухфакторном ранговом анализе Фридмана (табл. 3) для связанных выборок выявили отсутствие различий между исходным уровнем эритроцитов и лейкоцитов крови, а также на 1-е и 7-е сут и в отдаленном периоде ($p = 0,899$; $p = 0,204$). При межгрупповом сравнении исходных показателей тромбоцитов и показателей в раннем послеоперационном периоде выявлены значимые различия ($p = 0,001$). В отдаленном периоде наблюдения от 6 до 11 лет выявлено достоверное снижение показателей.

Диаметр ВВ, показатели ЛСК в СА и СВ, а также длинник селезенки значимо уменьшались к 7-м сут послеоперационного периода. Размеры инфаркта в связанных данных значимо не изменялись ($p = 0,132$). Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи (КС) между исходным саггитальным размером селезенки и исходными уровнями тромбоцитопении ($r_{xy} = -0,434$; $p < 0,001$), лейкоцитопении ($r_{xy} = -0,525$; $p < 0,001$), а также прямые КС между исходным саггитальным размером селезенки и диаметрами ВВ ($r_{xy} = 0,371$; $p = 0,001$) и СВ ($r_{xy} = 0,575$; $p < 0,001$).

Таблица 3. Оценка результатов рентгенэндоваскулярной редукции селезеночного кровотока в динамике
Table 3. Assessment of the results of X-ray endovascular reduction of splenic blood flow over time

Показатель	Этапы наблюдения					Post-hoc анализ без поправок на множественность	Post-hoc анализ с поправкой Бонферрони
	До операции (1)	1-е сут после операции (2)	7-е сут п/о периода (3)	На момент выписки (4)	Более 6 мес. (5)		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,91 $\pm$ 0,79 [2,3–6,2]	3,94 $\pm$ 0,72 [2,3–5,7]	3,88 $\pm$ 0,68 [2,01–5,7]	3,98 $\pm$ 0,75 [2,23–6,02]	3,95 $\pm$ 0,8 [2,4–5,54]	P = 0,899	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,59 $\pm$ 2,11 [1,5–13]	5,25 $\pm$ 2,26 [1,4–11,7]	5,64 $\pm$ 2,54 [2,1–16,4]	5,45 $\pm$ 2,93 [1,3–21,9]	5,6 $\pm$ 3,05 [1,4–16,5]	P = 0,204	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	116,73 $\pm$ 65,47 [22–350]	137,9 $\pm$ 73,97 [26–358]	174,96 $\pm$ 84,32 [34–428]	166,87 $\pm$ 172,98 [37–428]	142,79 [29–359]	P ₁₋₄ = 0,013 P ₁₋₃ = 0,001 P ₄₋₅ = 0,039 P ₃₋₅ = 0,003 P ₂₋₃ = 0,005	0,126 0,007 0,389 0,030 0,045
Диаметр воротной вены, мм	13,17 $\pm$ 3,25 [8–22]	11,33 $\pm$ 1,97 [8–13]	10,86 $\pm$ 2,19 [6–12]	–	–	P ₃₋₂ = 0,248 P ₁₋₃ = 0,006	0,745 0,18
Диаметр селезеночной вены*, мм	9,08 $\pm$ 3,25 [4–20]	9,17 $\pm$ 4,31 [4–14]	6,43 $\pm$ 2,34 [4–9]	–	–	P=0,368	
Линейная скорость кровотока в селезеночной артерии, см/с	62,56 $\pm$ 19,06 [25,3–120]	36,09 $\pm$ 14,26 [7,8–80]	32,67 $\pm$ 19,14 [0–80]	–	–	P ₁₋₃ = 0,000 P ₁₋₂ = 0,000 P ₂₋₃ = 0,898	0,000 0,000 1
Линейная скорость кровотока в селезеночной вене, см/с	14,8 $\pm$ 5,02 [0–27]	12,07 $\pm$ 4,18 [5–24]	8,86 $\pm$ 6,16 [0–30,2]	–	–	P ₂₋₃ = 0,086 P ₁₋₃ = 0,000 P ₁₋₂ = 0,001	0,258 0,000 0,002
Длинник селезенки, мм	163,43 $\pm$ 34,95 [96–245]	160 $\pm$ 34,14 [96–235]	159,16 $\pm$ 32,82 [92–250]	–	–	P ₁₋₂ = 0,024 P ₁₋₃ = 0,027 P ₂₋₃ = 0,966	0,072 0,081 1
Размер инфаркта, мм	–	69,67 $\pm$ 24,1 [25–110]	73,55 $\pm$ 33,68 [3–140]	–	–	P = 0,132	
Примечание: P1-4; P1-3; P4-5; P3-5; P2-3; P3-2; P1-2 – достоверность различий встречаемости оцениваемого фактора между пациентами 1 и 4 подгрупп, 1 и 3 подгрупп, 4 и 5 подгрупп, 3 и 5 подгрупп, 2 и 3 подгрупп, 3 и 2 подгрупп, 1 и 2 подгрупп, соответственно. Note: P1-4; P1-3; P4-5; P3-5; P2-3; P3-2; P1-2 – the reliability of differences in the occurrence of the evaluated factor between patients of subgroups 1 and 4, 1 and 3, 4 and 5, 3 and 5, 2 and 3, 3 and 2, 1 and 2, respectively.							

Все выявленные связи имели весьма умеренную либо заметную тесноту по шкале Чеддока. Выявлены достоверные обратные КС ЛСК в СА с уровнями тромбоцитов ($r_{xy} = -0,263$; $p = 0,025$) и лейкоцитов ($r_{xy} = -0,448$; $p < 0,001$) до РСК. При оценке связи предоперационной ЛСК СА с длинником селезенки и диаметром СВ выявили прямую КС: значения коэффициента корреляции составили 0,482 и 0,350; уровень значимости (p-value) $< 0,001$ и 0,003 соответственно. Все выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока, за исключением пары «ЛСК в СА и тромбоциты», где отмечался слабый уровень КС. При дальнейшем анализе раннего послеоперационного периода не выявлено достоверной связи между диаметром инфаркта органа и уровнем тромбоцитов и эритроцитов. Любопытно, что только показатели лейкоцитов и диаметр инфаркта на 7 сут после РСК имели достоверную обратную умеренную КС ($r_{xy} = -0,450$; $p = 0,035$). Это может говорить лишь о наличии воспалительной реакции организма. В свою очередь при оценке связи между ЛСК СВ и уровнем эритроцитов на 7 сут, а также между ЛСК СА и уровнем лейкоцитов отмечалась обратная КС ($r_{xy} = -0,300$; $p = 0,015$ и $r_{xy} = -0,430$; $p < 0,001$ соответственно). При уменьшении показателей линейного кровотока в СА и СВ

увеличивались уровни форменных элементов периферической крови. Наличие инфаркта паренхимы достоверно не влияет на уровень эритроцитов и тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде. Выявлена прямая весьма высокая (по шкале Чеддока) значимая связь между ЛСК в СВ и диаметром ВВ ($r_{xy} = 0,949$; $p = 0,014$). Установлено, что РСК уменьшает диаметр ВВ, что можно экстраполировать как снижение ПКГД. Среди послеоперационных осложнений наблюдали развитие псевдоаневризмы СА с ее последующей перфорацией и летальным исходом в 1 случае. Развитие тотального инфаркта селезенки при полном блоке кровотока частицами ПВА-500 и летальный исход вследствие печеночно-почечной недостаточности случился в 1 наблюдении. Левосторонний плеврит с гидротораксом, потребовавшим выполнения плевральных пункций, – в 2 наблюдениях. Гиперамилаземию отмечали у 8 пациентов. Транзиторный асцит не относили к осложнениям РСК, а считали закономерностью. Совокупная частота летальности в раннем послеоперационном периоде составила 2,7 %, а кумулятивная доля выживаемости после РСК в ближайшем периоде наблюдения равна 97,3 %. Медиана общего и послеоперационного койко-дня равна 14 (Q1-Q3 : 12–19 дней) и 11 (Q1-Q3 : 8–14 дней) дням соответственно.

Результаты лапароскопических разобщающих вмешательств. Всего 68 больным основной группы применили различные варианты лапароскопического азигопортального разобщения (ЛАПР). Среди них 37 мужчин и 31 женщина. Средний возраст составил $52,16 \pm 9,33$ лет 95 % ДИ [49,92, 54,4]. Стартово ЛАПР применили в 18 случаях в качестве первичной профилактики, в 2 наблюдениях как вторичную профилактику и в 1 случае как первый этап лечения, состоявшегося ПК. В остальных 47 случаях ЛАПР выполнили после ЭЛ ($n = 27$), РСК ($n = 5$), ЛВА ($n = 4$), комбинаций ЭЛ+РСК ($n = 7$), TIPS+РСК ($n = 2$), TIPS+ЭВВЖ ($n = 1$), ЛВА+ЭЛ ($n = 1$). До ЛАПР ВРВП I степени выявили у 4 (5,88 %) больных, ВРВП II степени у 11 (16,18 %) пациентов, ВРВП III степени у 53 (77,94 %). У 17 пациентов (25 %) выявлен гастроэзофагеальный варикоз I типа у 14 больных и II типа у 3. У 22 (32,35 %) больных диагностирована ПГГП различной степени выраженности. При стартовой ЛАПР у 8 пациентов имел место асцит I ($n = 5$), II ($n = 2$), III ($n = 1$). Лапароскопическую диссекцию венечной вены желудка (ЛДВВЖ) выполнили 64 (94,12 %) пациентам. В 3 случаях при развитии после ЭЛ ВРВП сочетанного GOV-1 и GOV-2, а также сохранении гиперспленизма после РСК выполняли полную деваскуляризацию желудка и нижней трети пищевода в сочетании с клипированием СА. В 1 случае после полной деваскуляризации желудка и пищевода с клипированием СА через 12 мес потребовалось выполнение РСК из-за наличия реканализации СА и рецидива гиперспленизма II степени. В среднем объем кровопотери составлял 230 мл (150–450 мл), а средняя длительность операционного времени была равна 49 мин (34–82 мин). Технические сложности при лапароскопическом выделении ВВЖ имели место в 1 наблюдении из-за наличия выраженного спаечного процесса, что потребовало конверсии оперативного вмешательства в минилапаротомный доступ. Интраоперационных осложнений не было. В раннем послеоперационном периоде у 1 пациента отмечали нарастание гепаторенального синдрома и ПЭ, которые купировали консервативно. В 1 наблюдении при выполнении ЛАПР больному с состоявшимся кровотечением через 2 мес. осуществили ЭЛ в связи с рецидивом кровотечения. На 5 сут после ЭЛ случилось постлигатурное язвенное кровотечение, что потребовало установки стента Даниша. Однако на фоне декомпенсации основного заболевания и развития полиорганной недостаточности наступила смерть. Связь ФК и развития осложнений, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически не значима ($p = 0,491$).

Результаты трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования. Перед выполнением операции TIPS проводили ЭГДС по данным которой ВРВП I степени определили у 3 пациентов (7,69 %), ВРВП II степени – у 9 (23,08 %), ВРВП III степени – у 33 (84,627 %). В 7 случаях (17,95 %) на ЭГДС, кроме ВРВП, выявили ВРВЖ, поэтому TIPS симультанно было дополнено селективной эмболизацией ВВЖ 2–4 металлическими спиралями через созданный портосистемный шунт. Полная визуализация воротной вены, внутрипеченочного шунта без дефектов контрастирования и отсутствие ретроградного кровотока по пищеводно-желудочным коллатералям отмечали во всех наблюдениях. Средняя длительность операции – 110 мин [80–130]. На контрольной ЭГДС, выполненной на 7 сут послеоперационного периода отмечали значимый регресс ВРВПЖ у 81,58 % пациентов (Т-критерий Вилкоксона = 31, $p < 0,0001$). При контрольном УЗИ на 1-е, 7-е сут и через 1 мес. у всех пациентов ЛСК в ВВ достоверно увеличивалась с $10,32 \pm 4,05$ см/с (95 % ДИ [8,93–11,71]) до 13 (Q1-Q3 : 10–18) см/с ($p = 0,005$). Достоверное повышение значений ЛСК в ВВ отмечали в 67,65 % случаях. Во всех наблюдениях портосистемный внутрипеченочный шунт был проходим. У 3 больных выполнение TIPS было безуспешным из-за сложной анатомии. После 7 попыток пункции ВВ от проведения дальнейшей процедуры воздерживались из-за угрозы развития кровяно- и желчеистечения. Впоследствии 2-м больным была выполнена лапароскопия из-за подозрения на внутрибрюшное кровотечение,

на которой выявлено 50–100 мл геморрагического содержимого без признаков продолжающегося кровотечения. Тромбоз шунта верифицировали у 5 пациентов (12,82 %) на 6-м мес. наблюдения. Данное обстоятельство индуцировало рецидив ВРВП с последующим ПК. Осложнение было устранено выполнением ЭЛ ВРВП. Латентную ПЭ диагностировали у 8 пациентов (20,51 %). Во всех наблюдениях достигали медикаментозного контроля, а окклюзия шунта не требовалась. При оценке динамики ФК на втором году наблюдения 12 (30,75 %) больных Child «В» перешли в класс «С». При наблюдении до 3 лет выживаемость составляла 82,6 %. В интервале 3–4 лет регистрировали 8 летальных исходов (20,51 %): 6 – в связи с прогрессированием печеночной недостаточности и 2 – от рецидива ПК. В течение первых 3 лет 2 пациентам осуществлена ортотопическая трансплантация печени. С 2024 года выполняем BRTO при наличии ВРВЖ. Данную операцию у больного с ЦП выполнили впервые симультанно с РСК (патент № 2860641 от 21.04.2026 г.). Преимуществом симультанного выполнения такой комбинации является не только эрадикация ВРВЖ и купирование явлений гиперспленизма, но и портальная декомпрессия в сочетании с повышением объема печеночной перфузии (гепатопетального кровотока).

Результаты хирургической коррекции портально-лимфатической гипертензии. Операционное время при ЛВА составляло в среднем $55,5 \pm 12,5$ мин. Состояние сосудов системы воротной вены и правой внутренней яремной вены, а также динамику АС контролировали при УЗИ на 10–14 сут послеоперационного периода. Выявили значимое снижение степени АС после ЛВА ($p = 0,038$). Нами определено, что в 56,25 % наблюдений достоверно фиксировали регресс АС. В послеоперационном периоде в указанной выборке лимфорее не наблюдали. В течение 1–2 сут в 3 наблюдениях через линию шва развивалось «пропотевание» лимфы, что указывало на сохраняющееся высокое давление в ГЛП. Во всех случаях данные симптомы прекращались к 4–5 сут. Это состояние не относили к осложнениям операции и не считали истинной лимфореей. Летальных исходов не было. Послеоперационный койко-день в среднем был равен $13,43 \pm 4,55$ 95 % ДИ [10,8–16,1].

Принципы этапности и персонифицированного подхода в комбинированном малоинвазивном хирургическом лечении и профилактике портальных кровотечений у больных циррозом печени. В ходе проведения ретроспективного этапа исследования получено следующее распределение пациентов по видам комбинированного хирургического лечения. Установлены суммарные показатели каждой оперативной комбинации. В 74/109 случаях стартовым методом были различные варианты разобщающих вмешательств. Наиболее частыми комбинациями были: ЭЛ ВРВП, дополненное ЛАПР и рентгенэндоваскулярной РСК; сочетание ЭЛ и ЛАПР. Выбор стартового метода определяли из наличия продолжающегося, состоявшегося кровотечения или его угрозы. В 21 (21/74) случае применяли первым этапом ЛАПР в различных вариантах: диссекция (клипирование на протяжении с разобщением путей эфферентного и афферентного венозного оттока) венечной вены желудка ($n = 20$), полная деваскуляризация желудка дополненная клипированием СА ($n = 1$). При достижении регресса ВРВПЖ вторым этапом у 9 больных потребовалось дополнительно выполнить ЭЛ ВРВП. В числе вмешательств, направленных на снижение ПКГД, применили операции TIPS ($n = 6$) и РСК ($n = 14$). В одном случае во время TIPS выполнена симультанно транс-TIPS эмболизация венечной вены желудка. Одним из преимуществ операций ЛАПР является увеличение перфузии печеночной ткани из-за нарастающего гепатопетального кровотока, поэтому в большинстве случаев после таких вмешательств отсутствуют симптомы ПЭ. Однако неизбежным следствием является увеличение ПКГД и, как следствие, риск развития ПЛГ. Поэтому в 2 случаях после ЛАПР при развитии ПЛГ и напряженного и/или резистентного асцита выполняли ЛВА. В 53 (53/74) наблюдениях стартовым способом минимально инвазивной коррекции (МХК) выбрано эндоскопическое вмешательство. В арсенал используемых эндоскопических методик входили: ЭЛ ВРВП и/или ВРВЖ, а также ЭС. Показаниями в 5 случаях было продолжающееся ПК, а в 24 – состоявшееся. В качестве первичной профилактики ЭЛ ВРВП применили у 8 пациентов, а вторичной профилактики – у 16. При эндоскопическом осмотре у 4 (4/53) пациентов верифицировано ВРВЖ GOV-1 по Sarin. Наличие GOV-1 позволяет выполнять лигирование из прямой проекции, которое 2 больным применили на высоте кровотечения, а в качестве первичной и вторичной профилактики по 1 случаю соответственно. ЭЛ ВРВПЖ, как стартовый метод профилактики ПК в комплексе МХК, выбирали при наличии признаков угрозы развития ПК: «вишневые» пятна или гематоцистные пятна, варикс на вариксе. В случае продолжающегося или состоявшегося ПК стартово ЭЛ применено в 29 (29/53) случаях у пациентов 1 группы. После достижения эрадикации или регресса ВРВПЖ в различных последовательностях, исходя из персонифицированного подхода, применяли TIPS ($n = 17$), ЛВА ($n = 3$), ЛАПР ($n = 32$), РСК ($n = 33$). Операции, направленные на снижение ПКГД применяли как первый этап в 24/109 наблюдениях. Из них TIPS в 8 случаях (в 5 наблюдениях с ЭВВЖ), операция РСК у 16 пациентов. Основными показаниями к ЭВВЖ считали наличие нескольких стволов GOV-1 по К.

Sarín протяженностью более 15 мм и диаметром более 5 мм (III степень по А. Г. Шерцингеру), а также наличие возможности технического успеха выполнения процедуры. Симультанно BRTO и РСК выполнили в 1/109 случае при сочетанном наличии гиперспленизма II степени и угрозы развития эпизода ПК из ВРВПЖ. В 10/109 наблюдениях преобладающим осложнением был синдром ПЛГ, поэтому стартовым методом выбрано выполнение ЛВА. В дальнейшем этим пациентам ЛВА дополнили РСК ($n = 7$), ЛАПР ($n = 3$), ЭЛ ($n = 2$), TIPS ($n = 1$).

Летальные исходы в результате лечения регистрировали в основной группе в 3 (2,8 %) наблюдениях; в группе сравнения в 5 (6,1 %) и в контрольной группе в 20 (19,8 %). Во всех группах выявлены значимые асимптотические и точные различия ($p < 0,0001$) (табл. 4).

Таблица 4. Частота летальности в группах больных
Table 4. Mortality rate in patient groups

Группа	Частота летального исхода		p-value
	Число летальных случаев	% летальности	
1 группа (основная)	3/109	2,8	$P < 0,0001$ $P_{2-3}=0,011$
2 группа (сравнения)	5/82	6,1	
3 группа (контрольная)	20/101	19,8	
<i>Примечание: P_{2-3} – достоверность различий встречаемости оцениваемого фактора между пациентами 2 и 3 групп.</i> <i>Note: P_{2-3} – the reliability of differences in the occurrence of the evaluated factor between patients of groups 2 and 3.</i>			

При внутригрупповом сравнении частоты летального исхода получены значимые различия. Различия были обусловлены более высокой частотой летального исхода (в 7 раз) в группе контроля по сравнению с основной группой. В группе сравнения летальность в 3 раза меньше, чем в группе контроля (рис. 2). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,256$).

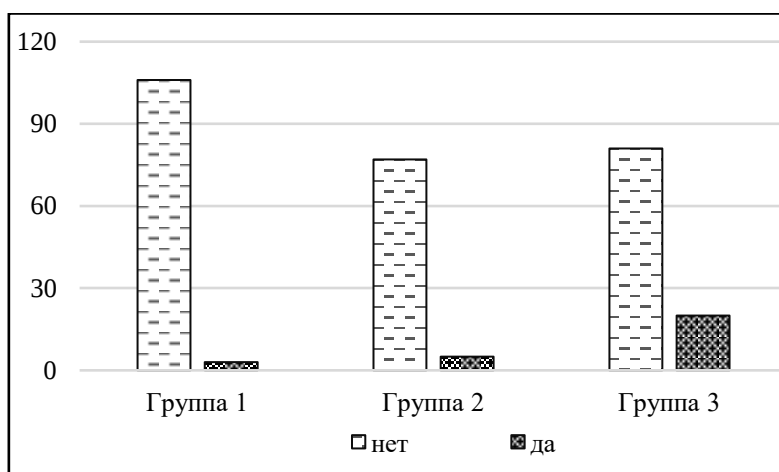


Рисунок 2. Частота летального исхода в результате проведенного лечения
Figure 2. Frequency of fatal outcomes as a result of the treatment administered

Заключение. Комбинированное минимально инвазивное хирургическое лечение и профилактика портальных кровотечений расширяет спектр возможностей оказания помощи больным декомпенсированным циррозом печени. Количество рецидивов варикозного расширения вен пищевода через 1 год после изолированного эндолигирования в нашем исследовании составило 38,7 %. В свою очередь число рецидивов варикозного расширения вен пищевода уменьшалось до 17,3 % при выполнении персонифицированной этапной малоинвазивной хирургической коррекции ($p < 0,0001$). Таким образом, соблюдение принципа персонифицированного подхода в применении малоинвазивных вмешательств в различных комбинациях, исходя из преобладающего осложнения портальной гипертензии, позволяет

существенно снизить количество рецидивов варикозного расширения вен желудка и, следовательно, риск портальных кровотечений.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Михин С. В.: руководство, управление проектом, подготовка первоначального проекта; Мозговой П. В.: рецензирование и редактирование; Китаева А. В.: дизайн; Китаева А. В., Луковсков М. Ю., Алейникова Е. С., Строганова Е. П., Лопушков А. В., Михин Е. С.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Mikhin S. V.: leadership, project management, preparation of the initial project; Mozgovoy P. V.: review and editing; Kitaeva A. V.: design; Kitaeva A. V., Lukovskov M. Yu., Aleynikova E. S., Stroganova E. P., Lopushkov A. V., Mikhin E. S.: collection, analysis, and interpretation of work results.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Цеймах Е. А., Шиповский В. Н., Макин А. А., Губаренко Е. Ю., Арутюнова А. К., Парфенова И. Н., Забадаева О. Б., Савеленок И. Д., Зинченко В. Ю. Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное стент-шунтирование как мост перед трансплантацией печени у больных портальной гипертензией с рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода // Бюллетень медицинской науки. 2024. Т. 2, № 34. С. 136–145. https://doi.org/10.31684/25418475_2024-2-136.
2. Tevethia H. V., Pande A., Vijayaraghavan R., Kumar G., Sarin S. K. Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte-Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: the 'CAVARLY TRIAL' // BMJ Journals. 2024. Vol. 73, no. 11. P. 1844–1853. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331181>.
3. Ефимов Д. Ю., Федорук Д. А., Носик А. В., Кирковский Л. В., Козак О. Н., Авдей Е. Л., Савченко А. В., Коротков С. В., Щерба А. Е., Руммо О. О. Эволюция подходов к синдрому портальной гипертензии и принципы персонализации лечения // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27. № 2. С. 39–47. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-39-47>.
4. Назыров Ф. Г., Девятов А. В., Бабаджанов А. Х., Махмудов У. М., Омонов О. А. Сравнительный анализ эффективности различных способов профилактики пищеводно-желудочных кровотечений у больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии. 2022 Т. 27. № 2. С. 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-31-38>.
5. Котив Б. Н., Дзидзава И. И., Бугаев С. А., Онницев И. Е., Солдатов С. А., Алентьев С. А., Смородский А. В., Шевцов С. В., Джафаров А. А. Мини-инвазивные способы лечения и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27, № 2. С. 48–57. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-48-57>.
6. Онницев И. Е., Бугаев С. А., Ивануса С. Я., Дзидзава И. И., Хохлов А. В., Котив Б. Н. Профилактика рецидива кровотечения из варикозных вен пищевода и желудка у пациентов с декомпенсированным циррозом печени // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 2. С. 333–339. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-333>.
7. Хоронько Ю. В., Сапронова Н. Г., Косовцев Е. В., Хоронько Е. Ю., Канцуров Р. Н., Ашимов И. А. Выбор портосистемного шунтирующего вмешательства (операции TIPS) при осложненной портальной гипертензии // Анналы хирургической гепатологии. 2022. Т. 27, № 2. С. 20–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-20-30>.
8. Манукьян Г. В., Мусин Р. А., Манукьян В. Г. Дифференцированное хирургическое лечение больных циррозом печени с портальной гипертензией. Часть II. Хирургическая агрессия и патогенез послеоперационных осложнений // Анналы хирургической гепатологии. 2015. Т. 20. № 2. С. 8–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.201528-19>.
9. Ahmadzade M., Akhlaghpour S., Rouientan H., Hassanzadeh S., Ghorani H., Heidari-Foroozan M., Fathi M., Alemi F., Nouri S., Trinh K., Yamada K., Ghasemi-Rad M. Splenic artery embolization for variceal bleeding in portal hypertension: a systematic review and metanalysis // Emergency Radiology. 2025. Vol. 32, no. 1. P. 79–95. <https://doi.org/10.1007/s10140-024-02299-x>.
10. Mustafa A. R., Atta R., Goodman R., Wu V., Irani Z., Zurkiya O., Bethea E. D., Yamada K., Wehrenberg-Klee E. P. Proximal splenic artery embolization for treatment of refractory ascites, a single-center experience // Hepatology Research. 2024. Vol. 28, no. 10. P. 219. <https://doi.org/10.1111/hepr.14116>.

References

1. Tseimakh E. A., Shipovskiy V. N., Makin A. A., Gubarenko E. Yu., Arutyunova A. K., Parfenova I. N., Zabadaeva O. B., Savelenok I. D., Zinchenko V. Yu. Transjugular intrahepatic porto systemic stent bypass surgery as a

bridge to liver transplantation in portal hypertension patients with recurrent bleeding from esophageal varices. Byulleten meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science. 2024; 2 (34): 136–145. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-2-136> (In Russ.).

2. Tevethia H. V., Pande A., Vijayaraghavan R., Kumar G., Sarin S. K. Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte-Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: the 'CAVARLY TRIAL'. BMJ Journals. 2024; 73 (11): 1844–1853. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331181>.

3. Efimov D. Yu., Fedoruk D. A., Nosik A. V., Kirkovsky L. V., Kozak O. N., Avdey E. L., Savchenko A. V., Korotkov S. V., Shcherba A. E., Rummo O. O. Evolution of approaches to portal hypertension syndrome and principles underlying treatment personalization. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology. 2022; 27 (2): 39–47. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-39-47> (In Russ.).

4. Nazyrov F. G., Devyatov A. V., Babadjanov A. Kh., Makhmudov U. M., Omonov O. A. Efficacy of different methods for preventing gastroesophageal bleeding in patients with liver cirrhosis: comparative analysis // Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology. 2022; 27 (2): 31–38. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-31-38> (In Russ.).

5. Kotiv B. N., Dzidzava I. I., Bugaev S. A., Onnitsev I. E., Soldatov S. A., Alent'ev S. A., Smorodsky A. V., Shevtsov S. V., Dzhabarov A. A. Minimally invasive ways to treat and prevent gastroesophageal portal bleeding. Annaly khirurgicheskoy gepatologii. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology. 2022; 27 (2): 48–57. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-48-57> (In Russ.).

6. Onnitsev I. E., Bugaev S. A., Ivanusa S. Ya., Dzidzava I. I., Khokhlov A. V., Kotiv B. N. Prevention of recurrent bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach among patients with decompensated liver cirrhosis. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal. 2019; 100 (2): 333–339. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-333> (In Russ.).

7. Khoronko Yu. V., Sapronova N. G., Kosovtsev E. V., Khoronko E. Yu., Kantsurov R. N., Ashimov I. A. Selection of a portosystemic shunt placement procedure (TIPS) in the treatment of complicated portal hypertension. // Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology. 2022; 27 (2): 20–30. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-20-30> (In Russ.).

8. Manukyan G. V., Musin R. A., Manukyan V. G. Differentiated Surgical Treatment of Patients with Liver Cirrhosis and Portal Hypertension. Part II. Surgical Aggression and Pathogenesis of Postoperative Complications. Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology. 2015; 20 (2): 8–19. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.201528-19> (In Russ.).

9. Ahmadzade M., Akhlaghpour S., Rouientan H., Hassanzadeh S., Ghorani H., Heidari-Foroozan M., Fathi M., Alemi F., Nouri S., Trinh K., Yamada K., Ghasemi-Rad M. Splenic artery embolization for variceal bleeding in portal hypertension: a systematic review and metanalysis. Emergency Radiology. 2025; 32 (1): 79–95. <https://doi.org/10.1007/s10140-024-02299-x>.

10. Mustafa A. R., Atta R., Goodman R., Wu V., Irani Z., Zurkiya O., Bethea E. D., Yamada K., Wehrenberg-Klee E. P. Proximal splenic artery embolization for treatment of refractory ascites, a single-center experience. Hepatology Research. 2024; 28 (10): 219. <https://doi.org/10.1111/hepr.14116>.

Информация об авторах

А. В. Китаева, ассистент кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-3707-173X, e-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru;

С. В. Михин, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-4790-7254, e-mail: msv11058@rambler.ru;

П. В. Мозговой, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-4944-1395, e-mail: mozgovoypv@mail.ru;

М. Ю. Луковсков, врач эндоскопист, Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-0348-9413, e-mail: saint-34@mail.ru;

Е. С. Алейникова, врач-рентгенолог, врач ультразвуковой диагностики, Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0008-4518-927X, e-mail: elena.alejnikova@volgmed.ru;

Е. П. Строганова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0002-1821-2872, e-mail: dr.stroganova@mail.ru;

А. В. Лопушков, кандидат медицинских наук, заведующий анестезиолого-реанимационным отделением, Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-7626-7383, e-mail: andreu85@bk.ru;

Е. С. Михин, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0002-5025-8996, e-mail: doc7192@rambler.ru.

Information about the authors

A. V. Kitaeva, Assistant of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-3707-173X, e-mail: a-kitaeva-72-77@mail.ru;

S. V. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-4790-7254, e-mail: msv11058@rambler.ru;

P. V. Mozgovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0003-4944-1395, e-mail: mozgovoypv@mail.ru;

M. Yu. Lukovskov, endoscopist, Clinical Hospital of Emergency Medical Care No. 7, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-0348-9413, e-mail: saint-34@mail.ru;

E. S. Aleynikova, radiologist, ultrasound diagnostics physician, Clinic No. 1 of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0008-4518-927X, e-mail: elena.alejnikova@volgmed.ru;

E. P. Stroganova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0002-1821-2872, e-mail: dr.stroganova@mail.ru;

A. V. Lopushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Clinic No. 1 of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-7626-7383, e-mail: andreu85@bk.ru;

E. S. Mikhin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0002-5025-8996, e-mail: doc7192@rambler.ru.

Статья поступила в редакцию 04.09.2025; одобрена после рецензирования 06.10.2025; принята к публикации 27.05.2026.

The article was submitted 04.09.2025; approved after reviewing 06.10.2025; accepted for publication 27.05.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-99-108>

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОРЯДКА ENTEROBACTERALES
В НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ**

**Вячеслав Александрович Косов, Ирина Семеновна Степаненко,
Михаил Романович Киценко, Роман Александрович Кузнецов**
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Антибиотикорезистентность представляет собой одну из наиболее серьезных угроз для глобального здравоохранения в современном мире. В контексте всех этих событий, растущее количество инфекционных болезней, вызванные полирезистентными штаммами микроорганизмов, в неонатологических отделениях вызывает особое беспокойство. *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, относятся к группе патогенов «ESKAPE». Данная группа включена в список приоритета в борьбе с их растущей резистентностью, поскольку «ESKAPE» патогены наиболее часто встречаются в качестве возбудителя инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и в отделениях интенсивной терапии новорожденных. **Цель.** Оценка антибиотикорезистентности микроорганизмов *E. coli* и *K. pneumoniae* в отделениях интенсивной терапии новорожденных г. Волгограда. **Материалы и методы.** Работа проводилась в клинике «Семейной медицины» г. Волгограда. Материалом для исследования послужили мазки из зева, фекалии, кровь, моча новорожденных от 4 дней до 4 мес. Идентификация микроорганизмов, определение чувствительности бактерий к антимикробным препаратам производились с помощью автоматического бактериологического анализатора. **Результаты.** В результате исследования, было установлено, что *K. pneumoniae* проявляет абсолютную резистентность (100 %) к большинству распространенных классов антибиотиков, включая бета-лактамы (например, цефалоспорины I поколения, цефепим, цефтриаксон), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и даже некоторые карбапенемы (эртапенем). *E. coli* показали полную устойчивость (100 %) к ряду важных групп антибиотиков, включая цефалоспорины II поколения (цефазолин, цефуроксим), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и карбапенемы (эртапенем). **Заключение.** Подавляющее большинство штаммов *K. pneumoniae* абсолютно устойчивы к целому ряду антибиотиков широкого спектра действия, включая пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны. Более того, несмотря на относительно меньшее выделение *E. coli*, этот микроорганизм также характеризуется высоким уровнем устойчивости к ключевым антибиотикам.

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, антибиотикорезистентность, неонатология

Для цитирования: Косов В. А., Степаненко И. С., Киценко М. Р., Кузнецов Р. А. Региональные особенности циркуляции микроорганизмов представителей порядка Enterobacterales в неонатологических стационарах // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 99–108. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-99-108>.

ORIGINAL RESEARCH

Scientific article

**REGIONAL FEATURES OF THE CIRCULATION OF MICROORGANISMS
OF REPRESENTATIVES OF THE ORDER ENTEROBACTERALES
IN NEONATOLOGY HOSPITALS**

**Vyacheslav A. Kosov, Irina S. Stepanenko,
Mikhail R. Kitsenko, Roman A. Kuznetsov**
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Annotation. Antibiotic resistance is one of the most serious threats to global health in the modern world. In the context of all these events, the growing number of infectious diseases caused by polyresistant strains of microorganisms in neonatology departments is of particular concern. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* belong to the “ESKAPE” group of pathogens. This group is included in the priority list in the fight against their growing resistance, since “ESKAPE” pathogens are most often found as the causative agent of healthcare-associated infections and in neonatal intensive care units. **Goal.** Assessment of antibiotic resistance of *E. coli* and *K. pneumoniae* microorganisms in neonatal intensive care units in Volgograd. **Materials and methods.** The work was carried out in the clinic of “Family Medicine” in Volgograd. The material for the study was smears from the pharynx, feces, blood, urine of newborns from 4 days to 4 months. Identification of microorganisms and determination of the sensitivity of bacteria to antimicrobial drugs were performed using a bacteriological automatic analyzer. **Results.** As a result of the study, it was found that *K. pneumoniae* exhibits absolute resistance (100 %) to most common classes of antibiotics, including beta-lactams (for example, cephalosporins of the first generation, cefepime, ceftriaxone), aminoglycosides (gentamicin, amikacin), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin) and even some carbapenems (ertapenem). *E. coli* showed complete resistance (100 %) to a number of important groups of antibiotics, including second-generation cephalosporins (cefazolin, cefuroxime), aminoglycosides (gentamicin, amikacin), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin) and carbapenems (ertapenem). **Conclusion.** The vast majority of *K. pneumoniae* strains are absolutely resistant to a number of broad-spectrum antibiotics, including penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, and fluoroquinones. Moreover, despite the relatively lower excretion of *E. coli*, this microorganism is also characterized by a high level of resistance to key antibiotics.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, antibiotic resistance, neonatology

For citation: Kosov V. A., Stepanenko I. S., Kitsenko M. R., Kuznetsov R. A. Regional features of the circulation of micro-organisms of representatives of the order Enterobacterales in neonatology hospitals. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 99–108. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-99-108> (In Russ.).

Введение. Антибиотикорезистентность (АР) представляет собой одну из наиболее серьезных угроз для глобального здравоохранения в современном мире. Это явление связано со способностью бактерий противостоять действию антибиотиков, что делает лечение инфекционных заболеваний более сложным и иногда невозможным. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антибиотикорезистентность приводит к миллионам случаев заболеваемости и смертности, а также к значительным экономическим потерям [1]. В контексте всех этих событий, растущее количество инфекционных болезней, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, в неонатологических отделениях вызывает особое беспокойство. По данным центра по контролю и профилактики болезней России, Европы и США, частота выявления нозокомиальных микроорганизмов у новорожденных составляет от 4 до 7 % [2].

Klebsiella pneumoniae является наиболее опасной бактерией при неонатологических инфекциях. Данный микроорганизм обладает ограниченным, но эффективно реализуемым набором факторов вирулентности, которые способствуют развитию патологических процессов внутри организма новорожденного. Из всех факторов вирулентности *K. pneumoniae*, именно капсулы серотипов K1 и K2 вызывают такие патологические процессы, как гиперпродукция мукоидного вещества, что в свою очередь способствует обильному выделению слизи [3]. Недавние исследования акцентируют внимание на гипервирулентном патотипе *K. pneumoniae* (hvKP), который может вызывать различные инвазивные инфекции у иммунокомпетентных лиц. Данный патотип, в отличие от классического патотипа *K. pneumoniae* (cKP), содержит плазмидные факторы вирулентности (rmpA, rmpA2, iro, and iuc) и связан с капсулами типа K1 и K2. Несмотря на то, что гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae* были открыты 4 десятилетия назад, сообщается о карбапенем-резистентных hvKP, и клиническая картина данного патотипа резко меняется [4]. Из-за отсутствия идентифицирующего маркера гипервирулентности, отличить классический тип *K. pneumoniae* от гипервирулентного в рутинной диагностике становится невозможным. На основе обнаружения капсулярно-последовательных типов было выявлено 26 % неонатологических септических штаммов гипервирулентного типа [5]. Также капсула способствует маскировке микроорганизма от воздействия иммунной системы и нарушает активацию системы комплемента [6]. Липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки также вносит свой вклад, защищая бактерию от воздействия фагоцитов и системы комплементов иммунной системы организма [7].

Escherichia coli представляет собой грамотрицательную бактерию палочковидной формы. Данный микроорганизм был впервые выделен в 1885 году из стула младенца Теодором Эшерихом. У младенцев *E. coli* колонизируется в ЖКТ через несколько часов после рождения. Несмотря на то, что бактерия отлично вступает в комменсализм с человеком, данный вид микроорганизма может вызывать заболевания у пациентов с нарушенным желудочно-кишечным барьером и с ослабленным иммунитетом. *E. coli* классифицируют на различные группы: A, B1, B2, C, D, E, F и клада. Данная классификация

была основана на различии генетических подструктур. Штаммы *E. coli*, вызывающие патологические процессы, являются B2 и D, в то время, как группы A и B1, в большинстве случаев, не вызывают патологических изменений [8]. Выделенные с человека штаммы *E. coli* могут вызывать диарейные заболевания 9 патоваров, 7 из которых описаны, как энтеропатогенный *E. coli* (EPEC), энтерогеморрагический *E. coli* (EHEC), энтеротоксигенный *E. coli* (ETEC), энтероинвазивный *E. coli* (EIEC), энтероагрегативный *E. coli* (EAEC), диффузно-адгезивный *E. coli* (DAEC) и адгезивно-инвазивный *E. coli* (AIEC) [9].

E. coli, также как и *K. pneumoniae*, относятся к группе патогенов «ESKAPE». Данная группа микроорганизмов включена в список приоритета в борьбе с их растущей резистентностью, поскольку «ESKAPE» патогены наиболее часто встречаются в качестве возбудителя ИСМП. В случае с новорожденными, *E. coli* и *K. pneumoniae* часто встречаются в отделениях интенсивной терапии новорожденных (ОИТН). Примечательно, что ESML – продуцирующие *E. coli* (ESBL-PEco) и ESML – *K. pneumoniae* (ESBL-PKpn) присутствуют среди устойчивых штаммов, и являются распространенным явлением среди пациентов госпитализированных новорожденных. Более того, генетическое родство между ESBL-PEco и ESBL-PKpn проявляет важность эндогенной инфекции и клональной диссеминации [10].

Спектр препаратов выбора для лечения инфекционных болезней небольшой в связи с особенностями иммунной системы новорожденных и стремительно растущей резистентностью к антимикробным препаратам у представителей вида *K. pneumoniae*. Среди антибактериальных препаратов используют антибиотики группы цефалоспоринового ряда, также аминогликозиды, карбапенемы и фторхинолоны. Применяют бактериофаги и комбинации антибиотиков. Но уже в 2013 г. сообщалось, что комбинация ампициллина и гентамицина для лечения неонатального сепсиса может быть неэффективна [11]. Комбинация цефтазидим/авибактам, которая была предложена в 2023 г., применяется лишь для лечения взрослых и детей, больше 3-х месяцев, а новорожденным данная комбинация противопоказана. Уже сообщаются случаи инфекции кровотока у новорожденных, вызванные штаммом *K. pneumoniae*, совместно продуцирующим *bla*_{KPC-2} и *bla*_{VEB-25} β-лактамазы. Данный случай лишь подчеркивает, что варианты использования антимикробных препаратов сильно ограничиваются и приходится использовать либо препараты «последней линии», такие как полимиксины и тигециклин, либо использовать комбинацию цефтазидим/авибактам, меропенем/ваборбактам, фармакокинетические данные которых ограничены [12, 13].

Все это наталкивает на важность микробиологического мониторинга резистентности и грамотного назначения антимикробных препаратов. Проведение контроля чувствительности к антимикробным препаратам необходимо для формирования клинических рекомендаций по рациональному использованию антимикробных препаратов. Так, осуществленный микробиологический мониторинг в рамках внутривузовского гранта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Волгограда, в 2023 г. выявил из 95 штаммов клинически значимых микроорганизмов 30,53 % представителей рода *Staphylococcus*, почти 27 % патогенных бактерий рода *Klebsiella* и 22,11 % представителей рода *Escherichia*. Были выявлены резистентные штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli* к таким антибактериальным препаратам, как амикацин, ампициллин, азтреонам, цефепим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, эртапенем, гентамицин, левофлоксацин, пиперациллин-тазобактам, пиперациллин, тобрамицин, ампициллин-сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефуроксим, и лишь промежуточную чувствительность проявили к имипенему и меропенему у *K. pneumoniae*, а *E. coli* – промежуточную чувствительность к цефотаксиму, цефтазидиму, цефуроксиму и ампициллину-сульбактаму. Помимо высокого проявления резистентности к широкому спектру антибиотиков, *K. pneumoniae* стала лидером по количеству выделенных генов резистентности, по сравнению с представителями рода *Staphylococcus* и *Escherichia*. Были выделены гены *ctx-M-1*, *kpc*, *shv*, *tem*, *ndm* и 4 штамма с сочетанием 4 генов резистентности. У *E. coli* были выявлены гены резистентности *tem* и *ctx-M-1* [14].

Цель: оценка распределения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов *E. coli* и *K. pneumoniae* в отделениях интенсивной терапии новорожденных г. Волгограда.

Материалы и методы. Работа проводилась в клинике «Семейная медицина» г. Волгограда. Материалами для исследования послужили мазки из зева, фекалии, кровь, моча новорожденных от 4 дней до 4 мес. Выделение и идентификация микроорганизмов проводились бактериологическими методами по классическим методикам. Всего в исследование был изучен 61 штамм бактерий рода *Klebsiella* и *E. coli*. Из общего числа пациентов были образованы 2 группы: 1 группа – бактерии рода *Klebsiella* (*n* = 36), 2 группа – бактерии вида *E. coli* (*n* = 25). Определение чувствительности бактерий к

антимикробным препаратам производилось с помощью автоматического бактериологического анализатора «MicroScan WalkAway 40 Plus» (Beckman Coulter, Inc., США). Анализ антибиотикорезистентности штаммов проводился с помощью платформы «AMRcloud» (<https://amrcloud.net/>). Определение генов резистентности проводилось методом real-time ПЦР с использованием набора реагентов БакРезиста GLA (ЗАО «НПФ «ДНК-технология», Россия).

Результаты. В результате исследования из проб новорожденных пациентов был выделен и изучен 61 штамм микроорганизмов, дающих обильный рост и идентифицированных как представители рода *Escherichia* и *Klebsiella*. Графически это отражено на рисунке 1.

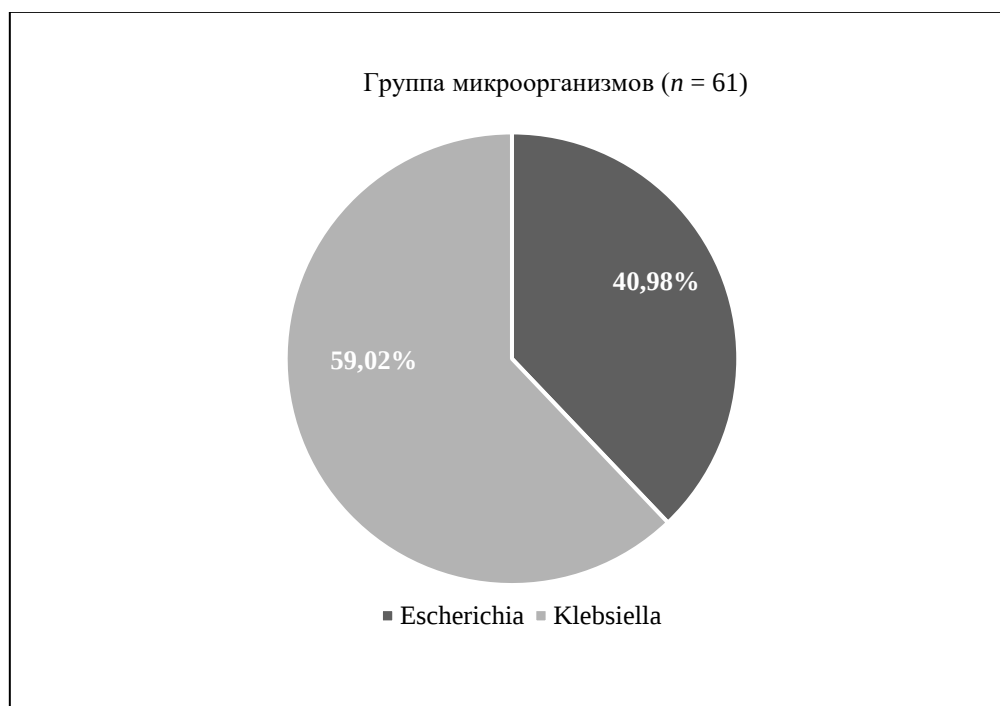


Рисунок 1. Суммарное количество возбудителей рода *Escherichia* и *Klebsiella*, выделенных из пациентов отделения неонатологии

Figure 1. The total number of pathogens of the genus *Escherichia* and *Klebsiella*, isolated from patients of the Department of Neonatology

Суммарное количество различных видов возбудителей составило 61 штамм, их процентное соотношение представлено в таблице 1. Количественно преобладают представители *K. pneumoniae* (55,74 %), дальнейшая градация по убыванию соответствует следующему: *E. coli* (40,98 %), *K. oxytoca* (3,28 %).

Таблица 1. Соотношение таксономических видов микроорганизмов *K. pneumoniae*, *E. coli* и *K. oxytoca*, выделенных из пациентов отделения неонатологии

Table 1. The ratio of taxonomic species of microorganisms *K. pneumoniae*, *E. coli* and *K. oxytoca*, isolated from patients of the Department of Neonatology

Вид микроорганизма	N	%
<i>K. pneumoniae</i>	34	55,74
<i>E. coli</i>	25	40,98
<i>K. oxytoca</i>	2	3,28

Среди изолятов *K. pneumoniae* к левофлоксацину резистентны 32 штамма, с промежуточной чувствительностью 2 штамма; к пиперациллину резистентны 34 штамма; к тобрамицину резистентны 34 штамма; к цефтриаксону резистентны 34 штамма; к цефуроксиму резистентны 24 штамма, с промежуточной чувствительностью 10 штаммов; к цiproфлоксацину резистентны 34 штамма; к эртапенему резистентны 34 штамма, к гентамицину резистентны 34 штамма, к азтреонаму резистентны 34 штамма, к цефазолину резистентны 2 штамма, к цефепиму резистентны 34 штамма, к цефотаксиму резистентны 24 штамма с промежуточной чувствительностью 10 штаммов, к цефокситину резистентен 1 штамм, к

ампициллину-сульбактаму чувствительны 15 штаммов, резистентны 19 штаммов, к цефтазидиму чувствительны 10 штаммов, резистентны 23 штамма, с промежуточной чувствительностью 1 штамм, к пиперациллину-тазобактаму чувствительны 2 штамма, резистентны 32 штамма, к амикацину резистентны 34 штамма, к ампициллину резистентны 34 штамма, к хлорамфениколу чувствительны 2 штамма, к имипенему чувствительны 22 штамма, резистентны 11 штаммов с промежуточной чувствительностью 1 штамм, к меропенему чувствительны 19 штаммов, резистентны 11 штаммов с промежуточной резистентностью 4 штамма, к тикарцеллину-клавуланату чувствителен 1 штамм с промежуточной чувствительностью 1 штамм, к триметоприм-сульфаметоксазолу чувствительны 16 штаммов с промежуточной чувствительностью 18 штаммов. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Оценка распределения категорий чувствительности к левофлоксацину, пиперациллину, тобрамицину, цефтриаксону, цефуроксиму, цiproфлоксацину, эртапенему, гентамицину, азтреонаму, цефазолину, цефепиму, цефотаксиму, цефокситину, ампициллину-сульбактаму, цефтазидиму, пиперациллину-тазобактаму, амикацину, ампициллину, хлорамфениколу, имипенему, меропенему, тикарцеллину-клавуланату, триметропим-сульфаметоксазолу среди изолятов *K. pneumoniae*

Table 2. Assessment of the distribution of sensitivity categories to levofloxacin, piperacillin, tobramycin, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, ertapenem, gentamicin, aztreonam, cefazolin, cefepime, cefotaxime, cefoxitin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, piperacillin-tazobactam, amikacin, ampicillin, chloramphenicol, imipenem, meropenem, ticarcillin-clavulanate, trimethoprim-sulfamethoxazole among *K. pneumoniae* isolates

diff_disc	Микроорганизмы	% R: 0–20 %	% R: 21–50 %	% R: 51–100 %
Точность результата ≥ 80 %	<i>K. pneumoniae</i> (94,44 %; 34/36)	Триметоприм-сульфаметоксазол (0 %; 0/34)		Левофлоксацин (94,12 %; 32/34), пиперациллин-тазобактам (94,12 %; 32/34), амикацин (100 %; 34/34), ампициллин (100 %; 34/34), азтреонам (100 %; 34/34), цефепим (100 %; 34/34), цефтриаксон (100 %; 34/34), цiproфлоксацин (100 %; 34/34), эртапенем (100 %; 34/34), гентамицин (100 %; 34/34), пиперациллин (100 %; 34/34), тобрамицин (100 %; 34/34)
Точность результата < 80 %	<i>K. pneumoniae</i> (94,44 %; 34/36)	Хлорамфеникол (0 %; 0/2), тикарцеллину-клавуланат (0 %; 0/2)	Имипенем (32,35 %; 11/34), меропенем (32,35 %; 11/34)	Ампициллин-сульбактам (55,88 %; 19/34), цефтазидим (67,65 %; 23/34), цефотаксим (70,59 %; 24/34), цефуроксим (70,59 %; 24/34), цефазолин (100 %; 2/2), цефокситин (100 %; 1/1)
Точность результата < 80 %	<i>K. oxytoca</i> (5,56 %; 2/36)	цефотаксим (0 %; 0/2), цефтазидим (0 %; 0/2), имипенем (0 %; 0/2), меропенем (0 %; 0/2), триметоприм-сульфаметоксазол (0 %; 0/2)	Ампициллин-сульбактам (50 %; 1/2) цефуроксим (50 %; 1/2)	Амикацин (100 %; 2/2), ампициллин (100 %; 2/2), азтреонам (100 %; 2/2), цефепим (100 %; 2/2), цефтриаксон (100 %; 2/2), цiproфлоксацин (100 %; 2/2), эртапенем (100 %; 2/2), гентамицин (100 %; 2/2), левофлоксацин (100 %; 2/2), пиперациллин-тазобактам (100 %; 2/2), пиперациллин (100 %; 2/2), тобрамицин (100 %; 2/2)

Среди изолятов *E. coli* к ампициллину-сульбактаму чувствительны 13 штаммов, резистентны 12 штаммов; к ампициллину чувствительны 11 штаммов, резистентны 14 штамма; к пиперациллину-тазобактаму чувствителен 1 штамм, резистентны 24 штамма; к амикацину резистентны 25 штаммов; к азтреонаму резистентны 25 штаммов; к цефазолину резистентен 1 штамм; к цефепиму резистентны 25 штаммов; к цефотаксиму резистентны 8 штаммов с промежуточной чувствительностью 17 штаммов; к цефтриаксону резистентны 25 штаммов; к цефуроксиму резистентны 9 штаммов с промежуточной чувствительностью 16 штаммов; к цiproфлоксацину резистентны 25 штаммов; к эртапенему резистентны 25 штаммов; к гентамицину резистентны 25 штаммов; к левофлоксацину резистентны 25 штаммов; к пиперациллину резистентны 25 штаммов; к тикарцеллину-клавуланату резистентен 1 штамм; к тигециклину резистентны 25 штаммов; к тобрамицину резистентны 25 штаммов, к хлорамфениколу чувствителен 1 штамм; к имипенему чувствительны 24 штамма, резистентен 1 штамм;

к меропенему чувствителен 22, с промежуточной чувствительностью 3 штамма, к триметропим-сульфаметоксазолу чувствительны 17 штаммов с промежуточной чувствительностью 8 штаммов; к цефтазидиму чувствительны 16 штаммов, резистентны 8 штаммов с промежуточной чувствительностью 1 штамм. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Оценка распределения категорий чувствительности к ампициллину-сульбактаму, ампициллину, амикацину, азтреонаму, цефазолину, цефепиму, цефотаксиму, цефтриаксону, цефуроксиму, ципрофлоксацину, эртапенему, гентамицину, левофлоксацину, пиперациллину, тикарцеллину-клавуланату, тигециклину, тобрамицину, хлорамфениколу, имипенему, меропенему, триметропим-сульфаметоксазолу, цефтазидиму среди изолятов *E. coli*
Table 3. Assessment of the distribution of ampicillin sensitivity categories-sulbactam, ampicillin, amikacin, aztreonam, cefazolin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, ertapenem, gentamicin, levofloxacin, piperacillin, ticarcillin-clavulanate, tigecycline, tobramycin, chloramphenicol, imipenem, meropenem, trimethopim-sulfamethoxazole, ceftazidime among *E. coli* isolates

diff_disc	Микроорганизмы	% R: 0–20 %	% R: 21–50 %	% R: 51–100 %
Точность результата ≥ 80 %	<i>E. coli</i> (100 %; 25/25)	Меропенем (0 %; 0/25), триметоприм-сульфаметоксазол (0 %; 0/25), имипенем (4 %; 1/25)		Левофлоксацин (100 %; 25/25), пиперациллин-тазобактам (96 %; 24/25), амикацин (100 %; 25/25), азтреонам (100 %; 25/25), цефепим (100 %; 25/25), цефтриаксон (100 %; 25/25), ципрофлоксацин (100 %; 25/25), эртапенем (100 %; 25/25), гентамицин (100 %; 25/25), пиперациллин (100 %; 25/25), тобрамицин (100 %; 25/25), тигециклин (100 %; 25/25)
Точность результата < 80 %	<i>E. coli</i> (100 %; 25/25)	Хлорамфеникол (0 %; 0/1)	Цефотаксим (32 %; 8/25), цефтазидим (32 %; 8/25), цефуроксим (36 %; 9/25), ампициллин-сульбактам (48 %; 12/25)	Ампициллин (56 %; 14/25), цефазолин (100 %; 1/1), имкарциллин-клавуланат (100 %; 1/1)

В сравнительном аспекте, в равной степени, выделенные микроорганизмы видов *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* и *E. coli* были резистентны в 100 % случаев к таким антибактериальным препаратам, как левофлоксацин, пиперациллин-тазобактам, амикацин, азтреонам, цефепим, цефтриаксон, ципрофлоксацин, эртапенем, пиперациллин, тобрамицин гентамицин.

В отличие от *K. oxytoca* и *E. coli*, *K. pneumoniae* проявила устойчивость к таким антибактериальным препаратам, как ампициллин-сульбактам (60 %), цефтазидим (68 %), цефотаксим (71 %), цефуроксим (71 %) и цефокситин (100 %). *E.coli*, в свою очередь, проявила резистентность к таким антибактериальным препаратам, как тигециклин и тикарциллин-клавулановой кислоте в 100 % случаев. *K. pneumoniae* и *E. coli* в равной степени, проявляют резистентность в 100 % случаев к цефазолину (табл. 4).

Таблица 4. Соотношение резистентности микроорганизмов *K. pneumoniae*, *E. coli*, и *K. oxytoca* к традиционным антибактериальным препаратам, %

Table 4. Resistance of microorganisms *K. pneumoniae*, *E. coli*, and *K. oxytoca* to traditional antibacterial drugs, %

Антибактериальные препараты	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i>
Тигециклин	0	0	100*
Триметропим-сульфаметоксазол	0	0	0
Хлорамфеникол	0	–	0
Тикарциллин-клавулановая кислота	0	–	100*
Имипенем	32	0	4

Продолжение табл. 4

Антибактериальные препараты	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>E. coli</i>
Меропенем	32	0	0
Левифлоксацин	94*	100*	100*
Пиперацillin-тазобактам	94*	100*	96*
Амикацин	100*	100*	100*
Ампициллин	100*	100*	56
Азтреонам	100*	100*	100*
Цефепим	100*	100*	100*
Цефтриаксон	100*	100*	100*
Ципрофлоксацин	100*	100*	100*
Эртапенем	100*	100*	100*
Гентамицин	100*	100*	100*
Пиперацillin	100*	100*	100*
Тобрамицин	100*	100*	100*
Ампициллин-сульбактам	60	50	48
Цефтазидим	68	0	32
Цефотаксим	71	0	32
Цефуросим	71	50	36
Цефазолин	100*	–	100*
Цефокситин	100*	–	–

Обсуждение. Антибиотикорезистентность (АР) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения, особенно значимая в неонатологических отделениях. Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами, представляют серьезную угрозу жизни и здоровью новорожденных. Микроорганизмы семейства *Enterobacteriales*, включая *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделяются как ключевые патогены в данной ситуации. Эти бактерии характеризуются высокой степенью устойчивости к различным группам антибиотиков, что затрудняет проведение эффективной терапии и повышает риски неблагоприятных исходов.

Иммунная система новорожденных отличается незрелостью и недостаточным развитием механизмов защиты против инфекционных агентов. Бактериальные инфекции, вызванные резистентными штаммами, оказывают дополнительное давление на иммунитет ребенка, способствуя увеличению риска развития тяжелых форм заболевания и осложнений. Например, высокая степень резистентности к антибиотикам увеличивает продолжительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии, повышает вероятность развития суперинфекций и ассоциируется с худшими клиническими исходами.

Кроме того, некоторые патогены, такие как *K. pneumoniae*, обладают специфическими механизмами уклонения от иммунного ответа, такими как образование капсулы, препятствующей распознаванию и уничтожению бактерий системой комплемента и фагоцитами. Такие особенности увеличивают нагрузку на организм новорожденного и снижают эффективность защитных реакций иммунитета.

Исследование продемонстрировало значительную распространенность антибиотикорезистентных штаммов среди исследованных образцов *E. coli* и *K. pneumoniae* в отделениях интенсивной терапии новорожденных города Волгограда. В ходе работы было установлено, что *K. pneumoniae* оказалась доминирующей группой среди выделенных микроорганизмов (55,74 %), демонстрируя широкую и глубокую устойчивость практически ко всем изучаемым антибиотикам. Среди штаммов *K. pneumoniae* абсолютная резистентность наблюдалась к большинству распространенных классов антибиотиков, включая бета-лактамы (например, цефалоспорины I поколения, цефепим, цефтриаксон), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и даже некоторые карбапенемы (эртапенем). Лишь небольшая доля (около трети) демонстрировала частичную чувствительность к имипенему и меропенему. Напротив, *E. coli*, хотя и имела меньшую частоту выделения (40,98 %), показала аналогично высокий уровень резистентности. Все исследованные штаммы *E. coli* показали полную устойчивость к ряду важных групп антибиотиков, включая цефалоспорины II поколения (цефазолин, цефуросим), аминогликозиды (гентамицин, амикацин), фторхинолоны

(ципрофлоксацин, левофлоксацин) и карбапенемы (эртапенем). Тем не менее, отдельные штаммы сохранили небольшую чувствительность к другим классам антибиотиков, таким как имипенем и меропенем.

По уровню антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* превосходит *E. coli*, показывая универсальную устойчивость к гораздо большему числу препаратов. Хотя оба микроорганизма обладают высокой степенью резистентности, *K. pneumoniae* демонстрирует особенно широкий спектр устойчивости, включающий критически важные классы антибиотиков – карбапенемы и фторхинолоны. Эти различия важны для понимания динамики инфекций и стратегии лечения.

Таким образом, полученные данные подчеркивают необходимость строгого контроля над применением антибиотиков в медицинских учреждениях, особенно в отделениях интенсивной терапии новорожденных, где пациенты находятся в зоне риска развития тяжелых осложнений, связанных с антибиотикоустойчивостью.

Выводы. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, относящихся к порядку *Enterobacterales*, в частности *E. coli* и *K. pneumoniae*, представляет серьезную проблему в современной медицине, особенно в неонатологических отделениях. Настоящая работа демонстрирует значительное повышение степени резистентности штаммов *Enterobacterales* к основным антибиотикам, используемым в педиатрии. В частности, показано, что подавляющее число штаммов *K. pneumoniae* абсолютно устойчивы к целому ряду антибиотиков широкого спектра действия, включая пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и фторхинолоны. Более того, несмотря на относительно меньшее выделение *E. coli*, этот микроорганизм также характеризуется высоким уровнем устойчивости к ключевым антибиотикам. Отмеченная динамика резистентности совпадает с данными, полученными в ходе аналогичных российских исследований последнего пятилетия. Согласно результатам Национального мониторинга антибиотикорезистентности, опубликованным в 2023 г., наблюдается стойкий рост доли полирезистентных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* среди пациентов стационаров [15]. Российские специалисты также акцентируют внимание на необходимости внедрения инновационных подходов к профилактике и лечению инфекций, обусловленных этими высокорезистентными микроорганизмами [16]. В мировом масштабе подобные исследования демонстрируют схожие закономерности: например, ученые из Эфиопии фиксируют аналогичный рост устойчивости *Enterobacterales* к традиционному набору антибиотиков в педиатрической практике [17].

Полученные данные показывают, что проблема антибиотикорезистентности в неонатологических отделениях остается актуальной и требует пристального внимания специалистов. Наблюдаемый рост устойчивости штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* свидетельствует о необходимости усиления профилактических мероприятий, совершенствования методов диагностики и адекватного подбора антимикробных препаратов. Для снижения рисков распространения полирезистентных штаммов необходима разработка региональных протоколов и руководств по контролю за использованием антибиотиков, регулярный мониторинг резистентности и внедрение инновационных подходов к лечению, включая применение бактериофагов и комбинаторной терапии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. World Health Organization, 2022.
2. Иванова М. В. Оптимизация эпидемиологического надзора за внутриутробными инфекциями и инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи у новорождённых. Москва, 2021. 24 с.

3. Swartz E. P., Rohde P. A. Klebsiella (Friedländer's Bacillus) infections in an army hospital // American Journal of Clinical Pathology. 1946. Vol. 16, no. 2. P. 88–97.
4. Mukherjee S., Mitra S., Dutta S., Basu S. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent Klebsiella pneumoniae // Frontiers in Medicine. 2021. Vol. 8. P. 634349.
5. Mukherjee S., Bhadury P., Mitra S., Naha S., Saha B., Dutta S., Basu S. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae causing neonatal bloodstream infections: emergence of NDM-1-producing hypervirulent ST11-K2 and ST15-K54 strains possessing pLVPK-associated markers // Microbiology Spectrum. 2023. Vol. 11, no. 2. P. e04121–e04122.
6. Merino S., Camprubí S., Albertí S., Benedí V. J., Tomas J. Mechanisms of Klebsiella pneumoniae resistance to complement-mediated killing // Infection and immunity. 1992. Vol. 60, no. 6. P. 2529–2535.
7. Чеботарь И. В., Бочарова Ю. А., Подопрігора И. В., Шагин Д. А. Почему Klebsiella pneumoniae становится лидирующим оппортунистическим патогеном // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 1. С. 4–19.
8. Nasrollahian S., Graham J. P., Halaji M. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli* // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2024. Vol. 14. P. 1387497.
9. Pakbin B., Brück W. M., Rossen J. W. A. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: A review // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22, no. 18. P. 9922.
10. Jiménez-Rojas V., Villanueva-García D., Miranda-Vega A. L., Aldana-Vergara R., Aguilar-Rodea P., López-Marceliano B., Reyes-López A., Alcántar-Curiel M. D. Gut colonization and subsequent infection of neonates caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2024. Vol. 13. P. 1322874.
11. Roy S., Gaind R., Chellani H., Mohanty S., Datta S., Singh A. K., Basu S. Neonatal septicaemia caused by diverse clones of *Klebsiella pneumoniae* & *Escherichia coli* harbouring blaCTX-M-15 // Indian Journal of Medical Research. 2013. Vol. 137, no. 4. P. 791–799.
12. Zarras C., Iosifidis E., Simitsopoulou M., Pappa S., Kontou A., Roilides E., Papa A. Neonatal Bloodstream Infection with Ceftazidime-Avibactam-Resistant bla KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Carrying bla VEB-25 // Antibiotics. 2023. Vol. 12, no. 8. P. 1290.
13. Carattoli A., Hasman H. PlasmidFinder and in silico pMLST: identification and typing of plasmid replicons in whole-genome sequencing (WGS) // Horizontal gene transfer: methods and protocols. 2020. P. 285–294.
14. Косов В. А., Степаненко И. С., Тимофеева А. С., Михайлова Л. В., Соловьева А. А. Изучение локальных особенностей антибиотикочувствительности госпитальных штаммов микроорганизмов // Проблемы медицинской микологии. 2024. Т. 26, № 2. С. 147–148.
15. Козлов Р. С., Палагин И. С., Иванчик Н. В., Трушин И. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В., Перепанова Т. С. и исследовательская группа «ДАРМИС – 2023». Национальный мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ДАРМИС – 2023» // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024. Т. 26, № 3. С. 328–337.
16. Боронина Л. Г., Кочнева Н. А., Саматова Е. В., Асновская А. Г., Устюгова С. С., Панова С. А., Степанова А. Ю., Захарчук К. В. Сравнительная характеристика бактериальных патогенов, выделенных от пациентов реанимационных отделений детского стационара // Клиническая лабораторная диагностика. 2024. Т. 69 (5). С. 215–221. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-5-215-221>.
17. Sherif M., Abera D., Desta K. Prevalence and antibiotic resistance pattern of bacteria from sepsis suspected neonates at St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia // BMC Pediatrics. 2023. Vol. 23, no. 1. P. 575.

References

1. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. World Health Organization, 2022.
2. Ivanova M. V. Optimizatsiya epidemiologicheskogo nadzora za vnutritrobnymi infektsiyami i infektsiyami, svyazannymi s okazaniem meditsinskoy pomoshchi u novorozhdennykh = Optimization of epidemiological surveillance of intrauterine infections and infections related to the provision of medical care in newborns. Moscow; 2021. 24 p. (In Russ.).
3. Swartz E. P., Rohde P. A. Klebsiella (Friedländer's Bacillus) infections in an army hospital. American Journal of Clinical Pathology. 1946; 16 (2): 88–97.
4. Mukherjee S., Mitra S., Dutta S., Basu S. Neonatal sepsis: the impact of carbapenem-resistant and hypervirulent Klebsiella pneumoniae. Frontiers in Medicine. 2021; 8: 634349.
5. Mukherjee S., Bhadury P., Mitra S., Naha S., Saha B., Dutta S., Basu S. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae causing neonatal bloodstream infections: emergence of NDM-1-producing hypervirulent ST11-K2 and ST15-K54 strains possessing pLVPK-associated markers. Microbiology Spectrum. 2023; 11 (2): e04121-22.
6. Merino S., Camprubí S., Albertí S., Benedí V. J., Tomas J. Mechanisms of Klebsiella pneumoniae resistance to complement-mediated killing. Infection and immunity. 1992; 60 (6): 2529–2535.

7. Chebotar I. V., Bocharova Yu. A., Podoprigora I. V., Shagin D. A. Why *Klebsiella pneumoniae* is becoming a leading opportunistic pathogen. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2020; 22 (1): 4–19 (In Russ.).
8. Nasrollahian S., Graham J. P., Halaji M. A review of the mechanisms that confer antibiotic resistance in pathotypes of *E. coli*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024; 14: 1387497.
9. Pakbin B., Brück W. M., Rossen J. W. A. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: A review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (18): 9922.
10. Jiménez-Rojas V., Villanueva-García D., Miranda-Vega A. L., Aldana-Vergara R., Aguilar-Rodea P., López-Marceliano B., Reyes-López A., Alcántar-Curiel M. D. Gut colonization and subsequent infection of neonates caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024; 13: 1322874.
11. Roy S., Gaïnd R., Chellani H., Mohanty S., Datta S., Singh A. K., Basu S. Neonatal septicaemia caused by diverse clones of *Klebsiella pneumoniae* & *Escherichia coli* harbouring blaCTX-M-15. *Indian Journal of Medical Research*. 2013; 137 (4): 791–799.
12. Zarras C., Iosifidis E., Simitsopoulou M., Pappa S., Kontou A., Roilides E., Papa A. Neonatal Bloodstream Infection with Ceftazidime-Avibactam-Resistant bla KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* Carrying bla VEB-25. *Antibiotics*. 2023; 12 (8): 1290.
13. Carattoli A., Hasman H. PlasmidFinder and in silico pMLST: identification and typing of plasmid replicons in whole-genome sequencing (WGS). *Horizontal gene transfer: methods and protocols*. 2020: 285–294.
14. Kosov V.A., Stepanenko I.S., Timofeeva A.S., Mikhailova L.V., Solovyova A.A. Study of local features of antibiotic sensitivity of hospital strains of microorganisms. *Problemy meditsinskoy mikologii* = Problem in medical mycology. 2024; 26 (2): 147–148 (In Russ.).
15. Kozlov R. S., Palagin I. S., Ivanchik N. V., Trushin I. V., Dekhnich A. V., Edelstein M. V., Perepanova T. S. and «DARMIS – 2023» Study Group. National monitoring of antibiotic resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter epidemiological study “DARMIS – 2023”. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2024; 26 (3): 328–337 (In Russ.).
16. Boronina L. G., Kochneva N. A., Samatova E. V., Asnovskaya A. G., Ustuygova S. S., Panova S. A., Stepanova A. Yu., Zakharchuk K. V. Comparative characteristics of bacterial pathogens isolated from patients in ICU reservation departments of children’s hospital. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = Clinical laboratory diagnostics. 2024; 69 (5): 215–221 (In Russ.).
17. Sherif M., Abera D., Desta K. Prevalence and antibiotic resistance pattern of bacteria from sepsis suspected neonates at St. Paul’s Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC pediatrics*. 2023; 23 (1): 575.

Информация об авторах

В. А. Косов, ассистент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

И. С. Степаненко, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: ymahkina@mail.ru;

М. Р. Киценко, ассистент кафедры микробиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0006-5742-5108, e-mail: kits.m@mail.ru;

Р. А. Кузнецов, аспирант, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, ORCID: 0009-0007-6574-1618, e-mail: RomanK2004@inbox.ru.

Information about the authors

V. A. Kosov, Assistant of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0005-4254-3868, e-mail: slava.kosov.1999@bk.ru;

I. S. Stepanenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0000-0001-5793-438X, e-mail: ymahkina@mail.ru;

M. R. Kitsenko, Assistant of the Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0006-5742-5108, e-mail: kits.m@mail.ru;

R. A. Kuznetsov, postgraduate student, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, ORCID: 0009-0007-6574-1618, e-mail: RomanK2004@inbox.ru.

Статья поступила в редакцию 01.12.2025; одобрена после рецензирования 22.05.2026; принята к публикации 17.06.2026.

The article was submitted 01.12.2025; approved after reviewing 22.05.2026; accepted for publication 17.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-71

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-109-120>

РАЗРАБОТКА И ТЕСТИРОВАНИЕ МАНЕКЕНА ГОЛОВЫ НОВОРОЖДЁННОГО С АНАТОМИЧЕСКИ ТОЧНЫМИ ВЕРХНИМИ ДЫХАТЕЛЬНЫМИ ПУТЯМИ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ОБУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

Всеволод Сергеевич Макаров^{1, 2}, Евгений Вячеславович Шестак^{1, 2},
Вадим Юрьевич Старков^{1, 2}

¹Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена отсутствием в Российской Федерации недорогих и реалистичных моделей головы новорождённых для тестирования неинвазивного респираторного оборудования и обучения медицинского персонала. Большинство из доступных на рынке манекенов обладают либо недостаточной анатомической точностью и невозможностью проведения измерений, либо крайне высокой ценой. **Цель исследования:** разработка и тестирование манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для испытаний респираторного оборудования и обучения медицинского персонала. **Материалы и методы.** Исследование основано на использовании обезличенных данных компьютерной томографии новорождённых без патологий, полученных в государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». На основе данных создана 3D-модель головы с реалистичными дыхательными путями, воспроизводящая анатомические особенности. Материалы включали PLA-пластик и двухкомпонентный силикон. Испытания проводились с использованием аппарата CPAP Infant Flow и высокоточных измерительных приборов. Период исследования включал разработку, изготовление и тестирование модели на протяжении 12 мес. **Результаты.** Разработанная модель головы продемонстрировала высокую точность воспроизведения давления в дыхательных путях. Ультратонкий силикон позволил идентифицировать зоны повышенного давления на коже, что делает модель полезной для обучения персонала. Практическая значимость заключалась в тестировании и настройке респираторного оборудования, а также обучении медицинского персонала в условиях, близких к клиническим. **Заключение.** Разработанный манекен головы новорождённого доказал свою эффективность как инструмент для тестирования оборудования и обучения персонала. Однако требуется дальнейшая оценка долговечности модели и её адаптация для работы с различными типами респираторных систем, а также последующее внедрение дополнительных электронных измерительных модулей для расширения функционала.

Ключевые слова: манекен головы новорождённого, неинвазивная респираторная поддержка, обучение медицинского персонала, тестирование оборудования

Для цитирования: Макаров В. С., Шестак Е. В., Старков В. Ю. Разработка и тестирование манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для испытаний респираторного оборудования и обучения медицинского персонала // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 109–120. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-109-120>.

ORIGINAL RESEARCH

Original article

DEVELOPMENT AND TESTING OF A NEONATAL HEAD MANIKIN WITH AN ANATOMICALLY ACCURATE UPPER AIRWAY FOR RESPIRATORY EQUIPMENT TESTING AND MEDICAL PERSONNEL TRAINING

Vsevolod S. Makarov^{1, 2}, Evgenii V. Shestak^{1, 2}, Vadim Yu. Starkov^{1, 2}

¹Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Abstract. The relevance of the study is determined by the lack of inexpensive and realistic models of newborn heads in the Russian Federation for testing non-invasive respiratory support equipment and training medical personnel. Most of the manikins available on the market either have insufficient anatomical accuracy and the impossibility of taking measurements, or are extremely expensive. **Objective.** development and testing of a neonatal head manikin with anatomically accurate upper airway for respiratory equipment testing and medical personnel training. **Materials and methods.** The study is based on the use of anonymized data from computed tomography of newborns without pathologies, obtained at the State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region, the Yekaterinburg Clinical Perinatal Center. Based on the data, a 3D model of the head with realistic airways was created, reproducing the anatomical features. The materials included PLA plastic and two-component silicone. The tests were conducted using the CPAP Infant Flow device and high-precision measuring devices. The study period included the development, production and testing of the model over a period of 12 months. **Results.** The developed head model demonstrated high accuracy in reproducing airway pressure. Ultra-soft silicone allowed identifying areas of increased pressure on the skin, making the model useful for training personnel. The practical significance consisted in testing and adjusting respiratory equipment, as well as training medical personnel in conditions close to clinical ones. **Conclusion.** The developed manikin of the newborn head has proven its effectiveness as a tool for testing equipment and training personnel. However, further assessment of the model's durability and its adaptation for work with different types of respiratory systems is required, as well as further implementation of additional electronic measuring modules to expand the functionality.

Key words: neonatal head manikin, non-invasive respiratory support, medical personnel training, equipment testing

For citation: Makarov V. S., Shestak E. V., Starkov V. Yu. Development and testing of a neonatal head manikin with anatomically accurate upper airway for respiratory equipment testing and medical personnel training. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 109–120. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-109-120> (In Russ.).

Введение. Современный подход к медицине предъявляет высокие требования к подготовке медицинских сотрудников и тестированию оборудования, в том числе респираторным аппаратам и девайсам, контактирующим с тканями человека. Особую роль играет сектор неонатологии, где сотрудники работают с крайне незрелыми детьми от 500 г и менее, у которых быстро развиваются осложнения, а к респираторному оборудованию предъявляются высокие требования [1].

Проблема заключается в том, что современные респираторы должны учитывать анатомические особенности головы и воздухоносных путей новорожденного. Ошибки в дизайне аппаратов и лицевых интерфейсах, их неправильное использование могут привести к травмам носа, повреждению кожного покрова и недостаточной эффективности органозамещающей функции – вентиляции лёгких [2].

Обучение медицинского персонала не менее важно. От навыков работы с аппаратами неинвазивной респираторной поддержки напрямую зависит эффективность респираторной терапии и снижение осложнений [3, 4]. Учитывая особенности работы с новорожденными детьми, не всегда безопасно проводить обучение специалистов первого года работы на живых пациентах [5]. С этой целью можно использовать манекены, эффективность обучения на которых не вызывает сомнений [6, 7], однако далеко не все учреждения здравоохранения обладают материальной базой для проведения полноценных тренингов молодых специалистов [8].

Манекены с высокой анатомической точностью и возможностью проведения дополнительных измерений обладают высокой ценой и недоступны к приобретению небольшими медицинскими учреждениями или тренинговыми центрами.

Цель исследования – разработка и тестирование манекена головы новорождённого с анатомически точными верхними дыхательными путями для испытаний респираторного оборудования и обучения медицинского персонала.

Материалы и методы. На способы и технологию разработки, представленной симуляционной модели головы новорождённого получен патент от 05.12.2025 г. № 2852232 [9].

Дизайн исследования: одноцентровое обсервационное исследование.

Условия проведения исследования: модель разработана в молодёжной научной лаборатории «Приборостроение для медицины критических состояний» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России); тестирование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (ГБУЗ СО «ЕКПЦ») [8].

Этапы разработки симуляционной модели:

1 этап – костные структуры. Исходными данными послужили обезличенные КТ-сканы новорождённых из ГБУЗ СО «ЕКПЦ», у которых не было выявлено патологий головы, шеи и грудной клетки [10]. На их основе реконструированы череп и шейный отдел позвоночника. Структуры, не влияющие на лицевой скелет и геометрию дыхательных путей, упростили – это сократило время печати без потери анатомического правдоподобия [8]. Нижнечелюстной сустав тоже упрощён, но с обязательным условием: после заливки силиконом он должен сохранять подвижность [11–12].

2 этап – мягкие ткани. На основе костного каркаса смоделирован обобщённый облик новорождённого без воспроизведения конкретных черт ребёнка. Геометрию и взаиморасположение носа и рта задавали по усреднённым антропометрическим данным – ручным измерениям и КТ [12]. В дыхательных путях заложены естественные изгибы, сужения и характерные пути сброса воздуха при работе назальных интерфейсов. Воздушный тракт спроектирован как сборная конструкция из нескольких сегментов: внутри черепа они стыкуются в единый канал, но после полимеризации силикона остаются извлекаемыми [13]. Дополнительно предусмотрена сменная вставка-обтуратор в ротовую полость, перекрывающая утечку через рот без искажения общего потока.

3 этап – литевая форма. Форма одновременно удерживает череп и заготовки дыхательных путей и отливает лицо ребёнка. Она выполнена из двух разъёмных половин – это обеспечивает многоразовость и точное сведение анатомических ориентиров при сборке. По периметру проходит бортик, удерживающий силикон: платиновый компаунд твёрдостью 1 Шор слишком текуч, чтобы обойтись без него. Костные структуры и вставки фиксируются собственными замками, исключающими смещение при заливке. Опытным путём были выявлены зоны, где образуются воздушные полости, к которым провели каналы для отвода воздуха.

4 этап – интерфейс для измерительного оборудования. В модель встроен адаптер для регистрации давления в дыхательных путях; через него же подключается система искусственного лёгкого, что расширяет круг сценариев – от испытаний аппаратов до отработки навыков подбора параметров вентиляции. Кожный покров имитирует двухкомпонентный платиновый силиконовый компаунд твёрдостью 1 по Шору [14]. Такая твердость воспроизводит податливость тканей новорождённого и в сочетании с анатомической геометрией обеспечивает достоверное позиционирование респираторных интерфейсов. Модель не привязана к конкретной измерительной системе и принимает любые приборы для регистрации параметров дыхания.

Способ изготовления. Цифровые модели печатали на FDM 3D-принтере из PLA-пластика с толщиной слоя 0,1 мм – этот параметр определяет качество поверхности и точность мелких анатомических деталей. После печати элементы собирали, проверяли укладку дыхательных путей, форму герметизировали и стягивали изоляционной лентой. Перед заливкой её обязательно тестировали водой – самый надёжный способ найти негерметичные стыки. Затем форму заполняли силиконовым компаундом.

Оборудование и расходные материалы: FDM 3D-принтер Elegoo Saturn 3 Ultra 12K, область печати 218,88 × 122,88 × 260 мм («Shenzhen Elegoo Technology Co., Ltd.», Китай); PLA-филамент, 5 кг – на две пробные модели и итоговый комплект костных структур и форм (Bestfilament, Россия); силикон «SilcoPlat» на платиновой основе твёрдостью 2 по Шору, 4 кг с учётом брака на два прототипа и итоговый образец (ХимСнабКомпозит, Россия); анализатор-калибратор «CitrexH4», № 54548-13 в Государственном реестре средств измерений РФ («Imtmedical AG», Швейцария); аппарат респираторной терапии Infant Flow SiPAP («VIASYS Healthcare Inc.», США); изогнутые носовые канюли для недоношенных детей со шлангом 2,1 м (АО «Интерсёдджикал»); силиконовые назальные маски и канюли размеров S–L («Intersurgical Ltd.», Великобритания); эндотрахеальная трубка № 4,5 без манжеты, внутренний диаметр 4,5 мм, наружный 6,2 мм, длина 210 мм («Mederen», Израиль) [8].

Целевые показатели исследования. Основной показатель исследования: значения среднего давления в дыхательных путях, определяемые на выходе из симуляционной модели. Дополнительные показатели исследования: определение зон наибольшего давления лицевого интерфейса.

Методы измерения целевых показателей. Испытания проводили в следующем порядке. Манекен соединяли с аппаратом CPAP Infant Flow через штатные интерфейсы; размер маски подбирали под носовые ходы манекена согласно рекомендациям производителя. Далее проверяли фиксацию интерфейсов, назальных масок и канюль: задача состояла в том, чтобы добиться максимальной герметичности, не сдавливая силиконовый слой, – это воспроизводило реальные условия работы оборудования. После этого аппарат запускали в различных режимах настройки.

Давление в дыхательных путях регистрировали поверенным анализатором CitrexH4, подключённым к эндотрахеальной трубке внутренним диаметром 4,5 мм, размещённой в дистальном отделе

воздушного тракта манекена. Параллельно с показаниями CitrexH4 фиксировали значения, выдаваемые самим аппаратом Infant Flow, – целью было сопоставить эти два набора данных при разных значениях потока дыхательной смеси. Одновременно отслеживали распределение давления на поверхности силиконовой «кожи» в зонах контакта с канюлями и маской.

Каждая серия измерений проводилась в двух конфигурациях: с установленной ротовой вставкой и без неё. Извлечённая вставка имитировала клиническую ситуацию открытого рта у новорождённого, то есть значительную утечку из дыхательных путей [8].

Результаты и их обсуждение.

Изготовление модели. Результатом проведенной работы стала разработка 3D-моделей костных структур. На рисунке 1 изображена окончательная 3D-модель черепа и позвоночника с готовыми замками крепления в литейной форме. На рисунке 2 – окончательная модель нижней челюсти со специально разработанными замками, которые, присоединяясь к ответной части в черепе, сохраняют свободный ход и позволяют легко прикреплять и откреплять челюсть.

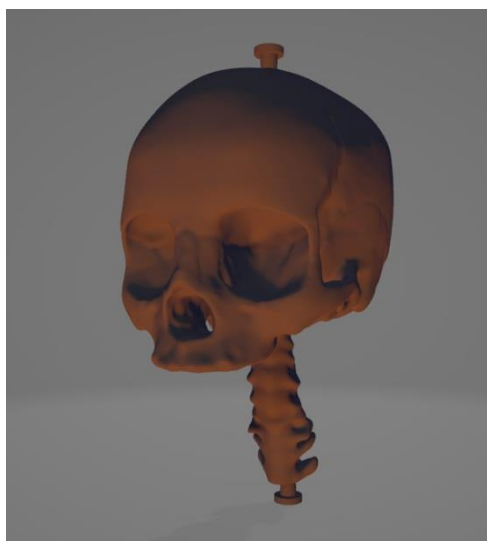


Рисунок 1. **Череп и позвоночник**
Figure 1. **Skull and spine**



Рисунок 2. **Нижняя челюсть**
Figure 2. **Lower jaw**

Параллельно спроектирован комплект вставок, формирующих язык, ротовую полость и верхние дыхательные пути. Языковая вставка вместе с прилегающей частью ротовой полости показана на рисунке 3. Носовые ходы образуют две симметричные вставки, одна из которых представлена на рисунке 4. Продолжение тракта – носоглотку, вход в трахею и саму трахею – формирует отдельный элемент (рис. 5) [8].



Рисунок 3. **Ротовая полость**
Figure 3. **Oral cavity**



Рисунок 4. **Носовые ходы**
Figure 4. **Nasal passages**



Рисунок 5. **Ротоглотка, вход в трахею**
Figure 5. **Oropharynx, entrance to trachea**

Также было выполнено моделирование литейных форм (рис. 6–7), которые формируют лицо манекена. В модели можно заметить углубления для фиксации вставок и отверстия для заливки силикона и отхождения воздуха.



Рисунок 6. Нижняя часть формы
Figure 6. The lower part of the form



Рисунок 7. Верхняя часть формы
Figure 7. Top of the form

После получения всех необходимых моделей была произведена печать на 3D-принтере вставок, формирующих дыхательные пути (рис. 8). На рисунке 9 изображен череп с закрепленной нижней челюстью в нижней части литейной формы. На рисунке 10 представлены вставки, формирующие дыхательные пути, вставленные в нижнюю часть литейной формы без черепа. На рисунке 11 показан череп, вставленный в нижнюю часть литейной формы с закрепленными вставками, формирующими дыхательные пути.



Рисунок 8. Вставки дыхательных путей
Figure 8. Airway inserts



Рисунок 9. Череп с частью позвоночника с закрепленной нижней челюстью
Figure 9. Skull with part of the spine with the lower jaw attached



Рисунок 10. Вставки дыхательных путей
Figure 10. Airway inserts



Рисунок 11. Череп с нижней челюстью
с установленными вставками в литевой форме
Figure 11. Skull with lower jaw with
inserts installed in a cast mold

После проверки и сборки всех частей произведена заливка формы дегазированным силиконом твердостью 1 по Шору с добавлением красителя «кожа». После полного застывания силикона готовая модель извлекается из литевой формы, после удаляются вставки (рис. 12). На рисунке 13 демонстрируется ротовая полость, видно язык и окружающее пространство. На рисунке 14 при отгибании носа можно увидеть структуру носовых ходов. В нижней части манекена располагается выход дыхательных путей (рис. 15) с естественными сужениями [8].



Рисунок 12. Готовая модель
Figure 12. Finished model



Рисунок 13. Ротовая полость с отогнутой губой
Figure 13. Oral cavity with a retracted lip

Сравнительная оценка давлений. Симуляционная модель головы новорождённого оснащена адаптером для подключения измерительных приборов, что позволяет оценивать давление в дыхательных путях при тестировании респираторной техники. Также возможна интеграция системы искусственного лёгкого для проведения обучающих сценариев и подбора оптимальных параметров вентиляции. Анатомически корректная ротовая полость предусматривает установку вставки, блокирующей утечку воздуха через рот и не нарушающей общий поток, что даёт возможность имитировать как

герметичные, так и негерметичные клинические условия. Модель позволяет воспроизводить различные респираторные ситуации и подключается к широкому спектру измерительной аппаратуры. В ходе испытаний манекен был соединён с аппаратом Infant Flow через стандартные назальные маски и канюли размера L, выбранные согласно инструкции производителя. Оценивалась герметичность интерфейсов и корректность установки без чрезмерного давления на мягкие ткани.



Рисунок 14. Носовые ходы
Figure 14. Nasal passages

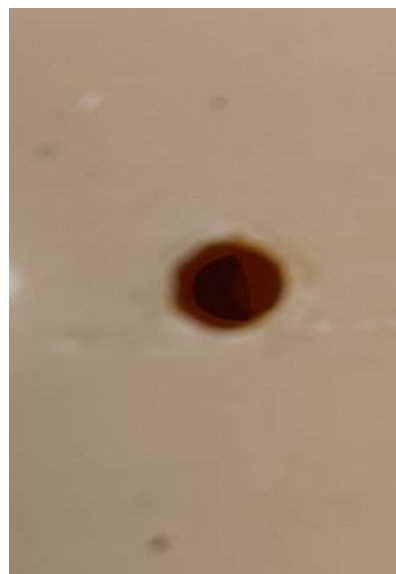


Рисунок 15. Выход дыхательных путей
Figure 15. Airway exit

Испытания проводились при изменении воздушного потока от 2 до 12 л/мин с шагом 1 л/мин. Измерения выполнялись в два этапа: первый – при подключении Citrex H4 к эндотрахеальной трубке с установленной ротовой вставкой; второй – при подключении Citrex H4 к той же трубке, но с извлечённой ротовой вставкой, имитируя открытую ротовую полость. На каждом этапе осуществлялось по 10 замеров для каждой скорости потока. Также параллельно отслеживалось распределение давления на поверхности силиконовой «кожи» манекена в местах контакта с интерфейсами [8].

На первом этапе, когда Citrex H4 подключался к эндотрахеальной трубке с закрытым ртом, на уровнях потока 11 и 12 л/мин отмечались статистически значимые отличия давления ($p = 0,039$ и $p = 0,023$), что подтверждает функциональность дыхательных путей модели и наличие потерь давления по мере прохождения воздушного потока (табл. 1) [8].

На втором этапе (открытый рот) давление на Citrex H4 резко снижалось вплоть до нулевых значений при потоках 2–3 л/мин ($p < 0,001$), что объясняется имитацией утечки воздуха через открытую ротовую полость (табл. 2) [8].

Таблица 1. Показатели давления на первом этапе испытания с ротовой вставкой

Table 1. Pressure readings during the first stage of testing with the oral insert

Поток, л/мин	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP Infant Flow (смH ₂ O) M ± SD	0,20 ± 0,06	0,60 ± 0,06	1,12 ± 0,10	1,80 ± 0,13	2,60 ± 0,13	3,01 ± 0,13	4,18 ± 0,12	5,29 ± 0,11	6,02 ± 0,19	9,03 ± 0,19	9,24 ± 0,16
MAP CitrexH4 (смH ₂ O) M ± SD	0,18 ± 0,07	0,57 ± 0,09	1,09 ± 0,09	1,76 ± 0,16	2,53 ± 0,17	2,96 ± 0,18	4,12 ± 0,16	5,21 ± 0,15	5,84 ± 0,22	8,86 ± 0,14	9,04 ± 0,19
p (t Стьюдента двусторонний)	0,548	0,424	0,516	0,557	0,330	0,507	0,363	0,208	0,069	0,039*	0,023*

Таблица 2. Показатели давления на втором этапе испытания без ротовой вставки

Table 2. Pressure readings in the second stage of testing without an oral insert

Поток, л/мин	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MAP Infant Flow (смH ₂ O) M ± SD	0,20 ± 0,05	0,60 ± 0,06	1,12 ± 0,10	1,81 ± 0,13	2,61 ± 0,14	3,01 ± 0,13	4,18 ± 0,12	5,29 ± 0,11	6,02 ± 0,19	9,03 ± 0,19	9,24 ± 0,16
MAP CitrexH4 (смH ₂ O) M ± SD	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,20 ± 0,10	0,64 ± 0,13	1,0 ± 0,08	1,50 ± 0,15	2,44 ± 0,13	2,82 ± 0,12	3,93 ± 0,12	4,92 ± 0,19	5,5 ± 0,18
p (t Стьюдента двусторонний)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таким образом, модель достоверно воспроизводит клинические сценарии с различными параметрами вентиляции и герметичности, что делает её полезным инструментом для обучения и тестирования оборудования.

Дополнительные результаты исследования. Распределение давления от лицевого интерфейса. Ультратягкий силикон дал возможность детально проследить, где именно при наложении назальных канюль и маски возникают зоны максимального давления. Наиболее выраженные точки нагрузки приходятся на носогубный треугольник, крылья носа и скуловую область. При некорректной фиксации канюль давление перераспределяется, появляются локальные пики нагрузки и деформация носа – в клинических условиях это и приводит к формированию пролежней.



Рисунок 16. Сравнение деформации крыльев носа при избыточном усилии крепления
Figure 16. Comparison of the deformation of the nasal wings with excessive fastening force

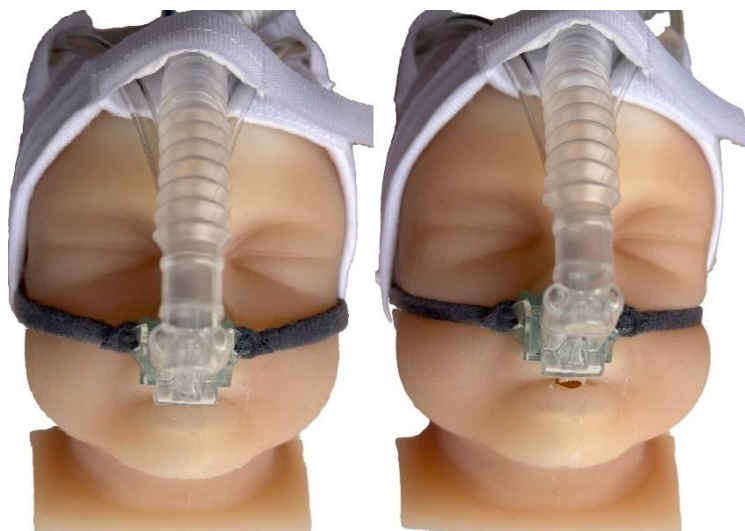


Рисунок 17. Сравнение деформации области скуловой кости при избыточном креплении
Figure 17. Comparison of the deformation of the zygomatic bone region with excessive anchorage

Обсуждение. Была разработана анатомическая точная модель головы новорождённого с верхними дыхательными путями. Её ключевые достоинства – доступность и высокая реалистичность, благодаря которым она одинаково применима и для тестирования оборудования, и для обучения персонала. Испытания показали значительную потерю давления в дыхательных путях при имитации открытого рта. Эти данные подтверждают пригодность манекена для оценки респираторного оборудования и различных лицевых интерфейсов.

Ограничения исследования. Ограничения исследования включают отсутствие длительных испытаний на долговечность материалов, использованных при производстве манекена, а также необходимость проверки эффективности модели на более широком спектре оборудования.

Интерпретация результатов исследования. Существует ряд исследований, демонстрирующих возможность проведения испытаний респираторного оборудования и лицевых интерфейсов с использованием самодельных манекенов. Одно из таких исследований посвящено тестированию системы ViPAP с использованием специально разработанной головы новорождённого ребёнка [15]. В сравнении с разработанным манекеном можно выделить несколько существенных отличий. Конструкция описанного в исследовании манекена выполнена из жёстких материалов, что исключает податливость

кожных покровов. Это, в свою очередь, сужает возможность оценки безопасности лицевых интерфейсов и снижает реалистичность имитации различных сценариев при обучении медицинского персонала. Дыхательные пути в данном манекене характеризуется высокой анатомической точностью, однако отсутствует ротовая полость, что исключает возможность моделирования утечек воздуха. Таким образом, конструкция манекена ориентирована на узкоспециализированные задачи, ограничивая его применение в более широком контексте.

В другом исследовании изучались преимущества индивидуальных масок, созданных с учётом анатомических особенностей пациента [16]. Для этих целей использовался специально разработанный манекен. Его преимуществом являлась возможность измерения давления в местах контакта маски с поверхностью лица, благодаря использованию внешних датчиков, которые не требовали специального крепления и не были встроены в ткани манекена. Голова манекена была выполнена из мягкого полимерного материала, что могло повысить его долговечность. Однако такая конструкция не позволяла визуально оценить деформацию кожных покровов при неправильном креплении маски. Кроме того, отсутствие ротовой полости ограничивало возможность моделирования утечек воздуха.

В третьей работе для оценки нестандартных масок использовался коммерческий манекен [17]. Несмотря на высокое качество, выявлен ряд ограничений: рот требовалось заклеивать вручную подручными средствами – иных способов исключить утечку конструкция не предусматривала. Жёсткие материалы корпуса и отсутствие встроенных датчиков давления не позволяли оценить компрессию тканей.

Сравнительный анализ указанных исследований подтверждает актуальность разработки универсального манекена. Особое внимание было уделено конструкции, которая была бы простой в изготовлении, легко модифицируемой и подходящей для проведения как тренингов, так и сложных научных исследований. При этом основной акцент был сделан на вопросах анатомической точности, безопасности лицевых интерфейсов и возможности имитации разнообразных сценариев, включая моделирование утечек воздуха и оценку воздействия на кожные покровы.

Проведённое исследование продемонстрировало высокий уровень воспроизведения анатомических характеристик модели, что подтверждается сопоставлением данных о давлении, полученных от аппаратов респираторной поддержки и внешних измерительных приборов [8]. Однако наблюдаемые расхождения в измерениях давления при некоторых режимах требуют дальнейшего изучения. Увеличение точности измерений может быть достигнуто за счёт применения более сложных моделей дыхательных путей или использования дополнительного калибровочного оборудования.

Манекен поддерживает тренировку широкого набора клинических сценариев: смену положения ребёнка, вариации давления при разных потоках дыхательной смеси, смещение лицевых интерфейсов, замену типов креплений. На основе полученных данных были выстроены алгоритмы оптимального наложения назальных канюль и масок, снижающие нагрузку на кожу и предотвращающие формирование зон избыточного давления. Эти алгоритмы вошли в обучающие программы для персонала и уменьшают вероятность ошибок при подключении аппаратов респираторной поддержки и систем подачи кислорода [8]. Кроме того, модель помогла локализовать участки риска по пролежням; на эти зоны рекомендуется превентивно накладывать гидрогелевые повязки – особенно у крайне недоношенных детей и пациентов, длительно получающих неинвазивную респираторную поддержку.

Алгоритмы включают пошаговые инструкции по фиксации оборудования, проверке давления и периодической переоценке состояния кожных покровов. Во время практических занятий медицинский персонал обучается следовать этим алгоритмам, закрепляя навыки с помощью манекена.

Практическая значимость исследования заключается в следующем: в тестировании респираторного оборудования в условиях, максимально приближенных к клиническим; разработке алгоритмов наложения респираторных интерфейсов, минимизирующих давление на кожные покровы; обучении медицинского персонала с использованием визуализации зон риска повреждений кожи при наложении канюль и масок.

Перспективы дальнейших исследований включают: адаптацию модели к различным типам респираторных устройств; интеграцию дополнительных сенсорных модулей для отслеживания параметров дыхания и объективного контроля давления на различные участки; возможность масштабирования технологии для создания моделей других частей тела.

Заключение. Разработанный манекен головы новорождённого доказал свою эффективность как инструмент для тестирования респираторного оборудования и обучения медицинского персонала. Его высокая анатомическая точность и возможность воспроизведения клинических сценариев делают модель универсальным средством в области неонатальной медицины. Для полного внедрения модели в

практическую деятельность необходимы дальнейшая оценка долговечности модели при интенсивной эксплуатации; тестирование совместимости с различными типами оборудования; разработка модулей для более точного измерения и анализа параметров респираторной терапии.

Внедрение подобных моделей может значительно повысить качество обучения медицинского персонала и тестирования оборудования, что, в свою очередь, снизит риски осложнений у новорождённых и улучшит исходы лечения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Благодарность. Коллектив авторов выражает признательность Сабирову Михаилу Маулитовичу, врачу отделения реанимации Екатеринбургского перинатального центра, за помощь в проведении испытаний.

Acknowledgments. The team of authors expresses gratitude to Sabirov Mikhail Mauliovich, physician of the intensive care unit of the Yekaterinburg Perinatal Center, for assistance in conducting the tests.

Список источников

1. Newnam K. M., McGrath J. M., Estes T., Jallo N., Salyer J., Bass W. T. An integrative review of skin breakdown in the preterm infant associated with nasal continuous positive airway pressure // *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 2013. Vol. 42, no. 5. P. 508–516. doi: 10.1111/1552-6909.12233.
2. Boyar V. Pressure Injuries of the Nose and Columella in Preterm Neonates Receiving Noninvasive Ventilation via a Specialized Nasal Cannula: A Retrospective Comparison Cohort Study // *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 2020. Vol. 47, no. 2. P. 111–116. doi: 10.1097/WON.0000000000000616.
3. Naha N., Pournami F., Prabhakar J., Jain N. Nasal Injury with Continuous Positive Airway Pressure: Need for “Privileging” Nursing Staff // *Indian Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 86, no. 7. P. 595–598. doi: 10.1007/s12098-019-02960-1.
4. McCoskey L. Nursing Care Guidelines for prevention of nasal breakdown in neonates receiving nasal CPAP // *Advances in Neonatal Care*. 2008. Vol. 8, no. 2. P. 116–124. doi: 10.1097/01.ANC.0000317260.99072.ae.
5. Chae S., Shon S. Effectiveness of simulation-based interprofessional education on teamwork and communication skills in neonatal resuscitation // *BMC Medical Education*. 2024. Vol. 24, no. 1. P. 602. doi: 10.1186/s12909-024-05581-1.
6. Yousef N., Moreau R., Soghier L. Simulation in neonatal care: towards a change in traditional training? // *European Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 181, no. 4. P. 1429–1436. doi: 10.1007/s00431-022-04373-3.
7. MacKinnon K., Marcellus L., Rivers J., Gordon C., Ryan M., Butcher D. Student and educator experiences of maternal-child simulation-based learning: a systematic review of qualitative evidence protocol // *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2015. Vol. 13, no. 1. P. 14–26. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1694.
8. Шестак Е. В. Респираторные нарушения у новорождённых детей: новые технологии ранней диагностики, лечения и профилактики локальных осложнений: специальность 3.1.21. «Педиатрия». Екатеринбург, 2025. 276 с.
9. Патент 2852232 Рос. Федерация: МПК G09B 23/28 Симуляционная модель головы новорожденного и способ изготовления для проведения испытаний неинвазивной респираторной поддержки и обучения медицинских специалистов работе с дыхательной аппаратурой / Шестак Е. В., Макаров В. С., Старков В. Ю.; заяв. и пат. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. № 2024139057; заявл. 23.12.2024; опубл. 05.12.2025. Бюл. № 34.
10. Buser T. J., Boyd O. F., Cortés Á., Donatelli C. M., Kolmann M. A., Luparell J. L., Pfeiffenberger J. A., Sidlauskas B. L., Summers A. P. The Natural Historian's Guide to the CT Galaxy: Step-by-Step Instructions for Preparing and Analyzing Computed Tomographic (CT) Data Using Cross-Platform, Open Access Software // *Integrative Organismal Biology*. 2020. Vol. 2, no. 1. P. obaa009. doi: 10.1093/iob/obaa009.
11. Sander I. M., McGoldrick M. T., Helms M. N., Betts A., van Avermaete A., Owers E., Doney E., Liepert T., Niebur G., Liepert D., Leevy W. M. Three-dimensional printing of X-ray computed tomography datasets with multiple materials using open-source data processing // *Anatomical Sciences Education*. 2017. Vol. 10, no. 4. P. 383–391. doi: 10.1002/ase.1682.

12. Weatherall A. D., Rogerson M. D., Quayle M. R., Cooper M. G., McMenamin P. G., Adams J. W. A Novel 3-Dimensional Printing Fabrication Approach for the Production of Pediatric Airway Models // *Anesthesia and Analgesia*. 2021. Vol. 133, no. 5. P. 1251–1259. doi: 10.1213/ANE.0000000000005260.
13. Kavanagh K. R., Cote V., Tsui Y., Kudernatsch S., Peterson D. R., Valdez T. A. Pediatric laryngeal simulator using 3D printed models: A novel technique // *Laryngoscope*. 2017. Vol. 127, no. 4. P. E132–E137. doi: 10.1002/lary.26326.
14. Eu D., Daly M. J., Taboni S., Sahoaler A., Gilbank A. N., Irish J. C. Evaluation of a 3D Printed Silicone Oral Cavity Cancer Model for Surgical Simulations // *Journal of Personalized Medicine*. 2024. Vol. 14, no. 5. P. 450. doi: 10.3390/jpm14050450.
15. Dundek M. L., Ng E. K., Brazil A. M., DiBlasi R. M., Poli J. A., Burke T. F. Evaluation of a Bubble CPAP System for Low Resource Settings // *Respiratory Care*. 2021. Vol. 66, no. 10. P. 1572–1581. doi: 10.4187/respcare.08948.
16. Kamath A. A., Kamath M. J., Ekici S., Stans A. S., Colby C. E., Matsumoto J. M., Wylam M. E. Workflow to develop 3D designed personalized neonatal CPAP masks using iPhone structured light facial scanning // *3D Print Med*. 2022. Vol. 8, no. 1. P. 23. doi: 10.1186/s41205-022-00155-7.
17. Neonatal CPAP Mask Biomedical Engineering Senior Design Project 2022 // University of Rochester. URL: <https://www.hajim.rochester.edu/senior-design-day/neonatalcpap-adaptor/>.

References

1. Newnam K. M., McGrath J. M., Estes T., Jallo N., Salyer J., Bass W. T. An integrative review of skin breakdown in the preterm infant associated with nasal continuous positive airway pressure. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 2013; 42 (5): 508–516. doi: 10.1111/1552-6909.12233.
2. Boyar V. Pressure Injuries of the Nose and Columella in Preterm Neonates Receiving Noninvasive Ventilation via a Specialized Nasal Cannula: A Retrospective Comparison Cohort Study. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*. 2020; 47 (2): 111–116. doi: 10.1097/WON.0000000000000616.
3. Naha N., Pournami F., Prabhakar J., Jain N. Nasal Injury with Continuous Positive Airway Pressure: Need for “Privileging” Nursing Staff. *Indian Journal of Pediatrics*. 2019; 86 (7): 595–598. doi: 10.1007/s12098-019-02960-1.
4. McCoskey L. Nursing Care Guidelines for prevention of nasal breakdown in neonates receiving nasal CPAP. *Advances in Neonatal Care*. 2008; 8 (2): 116–124. doi: 10.1097/01.ANC.0000317260.99072.ae.
5. Chae S., Shon S. Effectiveness of simulation-based interprofessional education on teamwork and communication skills in neonatal resuscitation. *BMC Medical Education*. 2024; 24 (1): 602. doi: 10.1186/s12909-024-05581-1.
6. Yousef N., Moreau R., Soghier L. Simulation in neonatal care: towards a change in traditional training? *European Journal of Pediatrics*. 2022; 181 (4): 1429–1436. doi: 10.1007/s00431-022-04373-3.
7. MacKinnon K., Marcellus L., Rivers J., Gordon C., Ryan M., Butcher D. Student and educator experiences of maternal-child simulation-based learning: a systematic review of qualitative evidence protocol. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2015; 13 (1): 14–26. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1694.
8. Shestak E. V. Respiratornye narusheniya u novorozhdennykh detey: novye tekhnologii ranney diagnostiki, lecheniya i profilaktiki lokal'nykh oslozhneniy = Respiratory disorders in newborns: New technologies for early diagnosis, treatment and prevention of local complications. Yekaterinburg; 2025: 276 p. (In Russ.).
9. Shestak E. V., Makarov V. S., Starkov V. Yu. Patent RF, no. 2852232, IPC G09B 23/28. Simulation model of a newborn's head and method of manufacture for testing non-invasive respiratory support and training medical specialists in working with respiratory equipment. Applicant and patent holder Ural State Medical University. Appl. no. 2024139057, filed 23.12.2024, publ. 05.12.2025, bull. no. 34. (In Russ.).
10. Buser T. J., Boyd O. F., Cortés Á., Donatelli C. M., Kolmann M. A., Luparell J. L., Pfeifferberger J. A., Sidlauskas B. L., Summers A. P. The Natural Historian's Guide to the CT Galaxy: Step-by-Step Instructions for Preparing and Analyzing Computed Tomographic (CT) Data Using Cross-Platform, Open Access Software. *Integrative organismal biology*. 2020. Vol. 2, no. 1. P. obaa009. doi: 10.1093/iob/obaa009.
11. Sander I. M., McGoldrick M. T., Helms M. N., Betts A., van Avermaete A., Owers E., Doney E., Liepert T., Niebur G., Liepert D., Leevy W. M. Three-dimensional printing of X-ray computed tomography datasets with multiple materials using open-source data processing. *Anatomical Sciences Education*. 2017. Vol. 10, no. 4. P. 383–391. doi: 10.1002/ase.1682.
12. Weatherall A. D., Rogerson M. D., Quayle M. R., Cooper M. G., McMenamin P. G., Adams J. W. A Novel 3-Dimensional Printing Fabrication Approach for the Production of Pediatric Airway Models. *Anesthesia and Analgesia*. 2021; 133 (5): 1251–1259. doi: 10.1213/ANE.0000000000005260.
13. Kavanagh K. R., Cote V., Tsui Y., Kudernatsch S., Peterson D. R., Valdez T. A. Pediatric laryngeal simulator using 3D printed models: A novel technique. *Laryngoscope*. 2017; 127 (4): E132–E137. doi: 10.1002/lary.26326.
14. Eu D., Daly M. J., Taboni S., Sahoaler A., Gilbank A. N., Irish J. C. Evaluation of a 3D Printed Silicone Oral Cavity Cancer Model for Surgical Simulations. *Journal of Personalized Medicine*. 2024; 14 (5): 450. doi: 10.3390/jpm14050450.

15. Dundek M. L., Ng E. K., Brazil A. M., DiBlasi R. M., Poli J. A., Burke T. F. Evaluation of a Bubble CPAP System for Low Resource Settings. *Respiratory Care*. 2021; 66 (10): 1572–1581. doi: 10.4187/respcare.08948.
16. Kamath A. A., Kamath M. J., Ekici S., Stans A. S., Colby C. E., Matsumoto J. M., Wylam M. E. Workflow to develop 3D designed personalized neonatal CPAP masks using iPhone structured light facial scanning. *3D Print Med*. 2022. Vol. 8, no. 1. P. 23. doi: 10.1186/s41205-022-00155-7.
17. Neonatal CPAP Mask Biomedical Engineering Senior Design Project 2022. University of Rochester. URL: <https://www.hajim.rochester.edu/senior-design-day/neonatalcpap-adaptor/>.

Информация об авторах

В. С. Макаров, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия; младший научный сотрудник молодежной научной лаборатории ЦНИЛ, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0009-0008-4211-8775, e-mail: severuccio@ya.ru;

Е. В. Шестак, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; руководитель молодежной научной лаборатории ЦНИЛ, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0000-0003-3445-2956, e-mail: shestakev@yandex.ru;

В. Ю. Старков, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, Екатеринбургский клинический перинатальный центр; младший научный сотрудник молодежной научной лаборатории ЦНИЛ, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0000-0003-0113-0766, e-mail: v.u.starkov@gmail.com.

Information about the authors

V. S. Makarov, anesthesiologist-resuscitator of the Department, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia; Junior Researcher of the Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0009-0008-4211-8775, e-mail: severuccio@ya.ru;

E. V. Shestak, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Anesthesiologist-Resuscitator of the Highest Qualification Category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia; Head of the Laboratory, Associate Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0000-0003-3445-2956, e-mail: shestakev@yandex.ru;

V. Yu. Starkov, anesthesiologist-resuscitator of the Department, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia; Junior Researcher of the Laboratory, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0000-0003-0113-0766, e-mail: v.u.starkov@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 11.08.2025; одобрена после рецензирования 07.04.2026; принята к публикации 15.06.2026.

The article was submitted 11.08.2025; approved after reviewing 07.04.2026; accepted for publication 15.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 611:378.016:004.588:004.9

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-121-126>

ИЗУЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА ПОСРЕДСТВОМ КОНТЕНТА «АНАТОМИЯ В ЦИФРЕ»

Олег Юрьевич Нуждин¹, Евгения Николаевна Немыкина¹,
Иван Иванович Кужеливский¹, Янис Эдвардович Шавловский²

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Московский государственный университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Аннотация. Результаты проведенного опроса среди студентов медиков 1 и 2 курсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» о выборе метода изучения дисциплины «Анатомия человека» показали, что большинство из них отдают предпочтение образовательным видеоматериалам. **Целью** данного исследования стал обзор и анализ доступных образовательных видеороликов по морфологии человека. **Материалы и методы:** в качестве материала и методов исследования был использован видеоконтент, созданный на кафедре анатомии человека под названием «Анатомия в цифре», с использованием анатомических компьютерных 3D-моделей. В рамках исследования было опубликовано 9 видеороликов, посвященных описанию отдельных костей мозгового и лицевого черепа, в которых применялись динамические элементы (всплывающие пунктирные линии, выделяющие анатомические структуры и их названия, с параллельным озвучиванием материала). **Результаты исследования** показали, что за 4 года с момента создания контента «Анатомия в цифре» канал начал пользоваться популярностью среди студентов, ординаторов и практикующих врачей, о чем свидетельствует статистика просмотров, оценок и комментариев представленных видеороликов. **Заключение.** Проведенное исследование подтверждает необходимость продолжения наполнения образовательного видеоконтента по всем разделам дисциплины «Анатомия человека» и его интеграции в учебный процесс.

Ключевые слова: цифровизация образования, цифровой видеоконтент, 3D-анатомия

Для цитирования: Нуждин О. Ю., Немыкина Е. Н., Кужеливский И. И., Шавловский Я. Э. Изучение дисциплины Анатомия человека посредством контента «Анатомия в цифре» // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 121–126. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-121-126>.

ORIGINAL ARTICLE

Original article

STUDYING HUMAN ANATOMY USING THE “ANATOMY IN DIGITAL” EDUCATIONAL CONTENT

Oleg Yu. Nuzhdin¹, Evgenia N. Nemykina¹,
Ivan I. Kuzhelivsky¹, Janis E. Shavlovskiy²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract. The results of a survey conducted among first- and second-year medical students of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” regarding their preferred methods for studying the discipline “Human Anatomy” demonstrated that the majority favor educational video materials. **The aim of this study** was to review and analyze available educational video resources in human morphology. **Materials and Methods:** the study utilized video content developed by the Department of Human Anatomy entitled “Anatomy in Digital”, created using 3D anatomical computer models. As part of the study, nine educational videos were produced, each dedicated to the description of individual bones of the neurocranium and facial skeleton. The videos incorporated dynamic visual elements (animated markers highlighting anatomical structures and their labels, accompanied by

synchronized narration). **Results:** the findings indicate that over the four years since the creation of the “Anatomy in Digital” content, the channel has gained popularity among students, medical residents, and practicing physicians, as evidenced by view statistics, user engagement, and feedback on the published videos. **Conclusion.** The study confirms the importance of further development of educational video content across all sections of the “Human Anatomy” discipline and its integration into the educational process.

Key words: digitalization of education, educational video content, 3D anatomy

For citation: Nuzhdin O. Yu., Nemykina E. N., Kuzhelivsky I. I., Shavlovsky Ya. E. Studying the discipline of Human Anatomy through the content “Anatomy in Digital”. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 121–126. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-121-126> (In Russ.).

Введение. По результатам анкетного опроса, проведенного среди студентов 1 и 2 курсов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» (552 респондента, что составляет почти треть от общего числа учащихся), было установлено, что подавляющее большинство студентов-медиков активно использует различные цифровые образовательные ресурсы для самоподготовки. Наиболее предпочтительным методом изучения учебного материала по дисциплине «Анатомия человека» оказались обучающие видеоролики, которые выбрали около 90 % опрошенных студентов [1].

Современные технологии все более активно входят в нашу жизнь, область медицинского образования не остается в стороне. Анатомия человека является одной из фундаментальных дисциплин в медицине, и ее изучение требуют от студентов глубокого понимания человеческого тела, строения его структур и функций. В этой связи использование цифровых ресурсов для изучения анатомии человека становится важной темой, может значительно повысить качество образования и подготовку будущих медицинских специалистов [2-6].

Цифровой видеоконтент «Анатомия в цифре» был разработан как пилотный проект, предназначенный для изучения анатомии человека.

Цель исследования – обзор и анализ доступных образовательных видеороликов по морфологии человека.

Методология исследования опирается на количественные и качественные методы анализа данных, включая контент-анализ видеоматериалов и статистическую обработку результатов опроса. Использование анатомических 3D-моделей позволяет углубить понимание морфологических структур, а внедрение интерактивных элементов способствует повышению вовлеченности студентов в процесс обучения.

Таким образом, исследование направлено на оценку эффективности использования цифровых образовательных ресурсов в преподавании анатомии человека, а также выявление их влияния на качество обучения студентов-медиков разных специальностей.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования был проведен анализ наиболее популярных образовательных видеоконтентов по анатомии человека, используемых студентами. Обзор показал, что представленные контенты в основном включают записи лекций с использованием подручных средств (таблиц, схем, манекенов и муляжей), а также видеоматериалы с применением 3D-электронных атласов. Однако 3D-атласы, основанные на искусственно созданных анатомических объектах при помощи дизайн-программирования, пока не достигли высокой реалистичности: а их использование в онлайн-формате требует дополнительных разъяснений, выбора оптимальных ракурсов, масштабов и экспозиции, что затрудняет восприятие информации и увеличивает продолжительность обучающих видеороликов. Встретились обучающие видеоконтенты, особенностью которых является наличие заранее продуманного сценария, текста и видеоряда, в которых информация представляется в формате таблиц, классификаций, изображений и фотографий. Также важным элементом в этих обучающих видеороликах явилось применение курсора мыши и анимированных указателей в виде «стрелок», указывающих на описываемые анатомические объекты. На наш взгляд, применение такого инструмента способствует детальному и наилучшему восприятию информации.

На основании выявленных особенностей изученных обучающих видеоконтентов было принято решение о создании пилотного видеоконтента по дисциплине «Анатомия человека». Однако возникли сложности при выборе метода демонстрации анатомических объектов, так как изучение анатомии требует осознания анатомических структур и объектов в трехмерном пространстве, в отличие от гистологических оцифрованных микроскопических препаратов, которые могут быть изучены в одномерной плоскости.

Первоначально был протестирован метод оцифровки экспозиций анатомического музея кафедры Анатомия человека с использованием фотографий и их последующей цифровой доработки

с добавлением всплывающих названий и пунктирных линий, выделяющих различные анатомические структуры. Тем не менее данный подход не полностью отражает трехмерность объектов, хотя и обеспечивает их реалистичное представление.

В ходе поиска альтернативных решений был обнаружен проект по трёхмерной визуализации нормальной анатомии человека «Анатомический Стандарт» (сайт проекта www.anatomystandard.ru), контент которого свободно распространяется под лицензией Creative Commons BY–NC 4.0 и предлагает высококачественные изображения и короткие анимации, созданные на основе данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии с использованием компьютерной графики. Данные модели отличаются высокой детализацией и реалистичностью, что значительно улучшает визуализацию анатомических структур. В результате было решено создать ряд образовательных видеороликов для студентов на основе данного контента. В рамках этого проекта был запущен цифровой видеоконтент «Анатомия в цифре», на котором было размещено 9 обучающих видеороликов, посвященных строению костей черепа и его топографии. В этих видеороликах использованы компьютерные анимации, проецируемые на 3D-модели, с добавлением всплывающих пунктирных линий для обозначения отдельных анатомических структур и их названий, сопровождаемых параллельным озвучиванием описываемого материала.

Результаты и их обсуждение. В течение четырехлетнего периода с момента запуска видеоконтента канала «Анатомия в цифре» было зафиксировано более 119600 просмотров, что соответствует суммарному времени непрерывного просмотра 7000 ч. Максимальный пик количества просмотров достигло 1000 в сутки в 2023 г, как иллюстрируется на рисунке 1. Пик активности зрителей наблюдался в осенний период, что связано с учебным процессом студентов первого курса медицинских вузов, изучающих анатомию черепа в рамках тематического плана «кости мозгового и лицевого черепа», как в Российской Федерации, так и в странах постсоветского пространства.

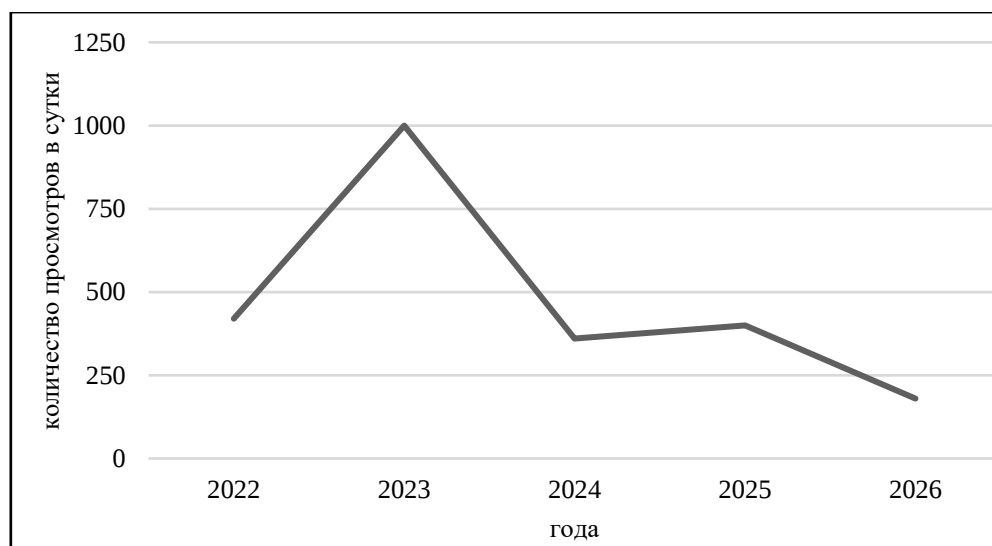


Рисунок 1. Динамика просмотров видеороликов по годам
Figure 1. Maximum peaks in the number of video views per day

Из общего числа просмотров 84 % приходится на Российскую Федерацию, в то время как 5 % составляют просмотры из Узбекистана, 4 % – из Казахстана, из Беларуси – 3 % и по Киргизии и Таджикистана – по 2 % соответственно (рис. 2). Данные результаты свидетельствуют о значительном интересе к образовательному контенту по анатомии, а также о его актуальности для студентов медицинских образовательных учреждений как в России, так и на постсоветском пространстве.

Также были выявлены интересы по темам изучения костей черепа. Как видно из таблицы, наибольший интерес, судя по количеству просмотров видеороликов, вызвали клиновидная, небная, височная и решетчатая кости (47200, 24500, 12600. и 11200 соответственно). На просмотр данных тем пришлось большее количество времени, а именно: на клиновидную кость – 3200 ч, на небную – 1200 ч, и чуть меньше времени ушло на просмотр височной и решетчатой костей (786 и 483 ч соответственно).

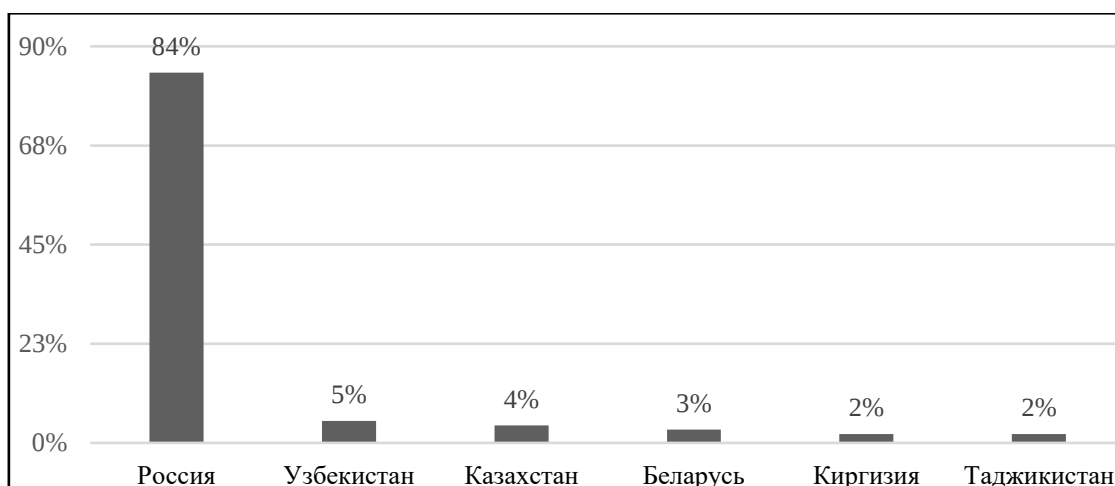


Рисунок 2. География просмотра канала «Анатомия в цифре»
Figure 2. Geography of viewing of the channel “Anatomy in Digital”

Таблица. Количество и время просмотров анатомических тем на видеоконтенте «Анатомия в цифре» за 2025–2026 гг.

Table. The number and time of views of anatomical topics on the “Anatomy in Digital” video content for 2025–2026

Тема	Количество просмотров, (%)	Время просмотров, ч (%)
Клиновидная кость	47300 (39,5 %)	3200 (45,7 %)
Небная, скуловая, сошник	24500 (20,5 %)	1200 (17,1 %)
Височная кость	12600 (10,5 %)	786 (11,2 %)
Решетчатая кость	11200 (9,4 %)	483 (6,9 %)
Лобная кость	5600 (4,7 %)	219 (3,1 %)
Топография черепа	5600 (4,7 %)	363 (5,2 %)
Верхняя челюсть	5300 (4,4 %)	252 (3,6 %)
Затылочная кость	5000 (4,2 %)	363 (5,2 %)
Нижняя челюсть	2500 (2,1 %)	134 (2 %)

Разработанный видеоконтент «Анатомия в цифре» успешно нашел свою целевую аудиторию. Анализ отзывов пользователей показывает, что данный контент пользуется популярностью как среди студентов медицинских вузов, так и среди практикующих врачей и ординаторов. Приведем некоторые фрагменты отзывов: «Структурно, глубоко, понятно, максимально насыщено», «Жаль, что подобные ресурсы не были доступны в мое время обучения», «Благодарю за детальный разбор клиновидной кости, особенно за использование пунктирной визуализации», «Наконец-то я нашла объяснение с наглядной демонстрацией», «Отличная визуализация, что крайне полезно для начинающего остеопата». Учитывая статистические данные по просмотрам и времени взаимодействия с контентом, а также большое количество положительных отзывов зрителей с просьбами о расширении тематики видеороликов, можно сделать вывод о высокой востребованности данного образовательного продукта. Это особенно актуально в свете дефицита аналогичных обучающих видеоматериалов по дисциплине «Анатомия человека».

Закключение. Изучение анатомии человека с использованием цифровых методов является ключевым шагом в подготовке будущих медицинских специалистов. Внедрение цифровых технологий по-новому преобразует сам образовательный процесс, повышая его доступность, взаимодействие и качество изучаемой дисциплины.

Используя положительный опыт пилотного проекта видеоконтента «Анатомия в цифре», планируется в ближайшее время сформировать образовательный интерактивный сайт-контент с

использованием отсканированных анатомических препаратов, включая препараты, изготовленные методом пластинации для формирования базы био-3D моделей. Основные характеристики данной образовательной платформы включают в себя интерактивные био-3D-модели анатомических препаратов, использование которых позволит также самостоятельно разрабатывать экспозиции и анимации для демонстрации анатомических объектов с различных ракурсов, что обеспечит более качественный подход к режиссированию видеороликов и улучшит восприятие представленной информации.

Также 3D-моделирование является одной из самых новейших технологий, применяемых в современном обучении, в том числе и анатомии. Студенты имеют возможность рассматривать анатомические структуры под различными углами, вращая и масштабируя модели по своему усмотрению, тем самым открывая новые горизонты в понимании сложных анатомических взаимосвязей. Все это позволяет легко визуализировать, как различные системы организма взаимодействуют друг с другом.

Примечательно, что использование 3D-моделей значительно снижает необходимость в реальных образцах для изучения строения органов и систем. Традиционные методы обучения, основанные на использовании человеческих анатомических препаратов, несут ряд недостатков, включая ограниченность доступных образцов, а также проблемы этического характера. Доступ к виртуальным моделям позволяет избежать этих трудностей и обеспечить каждому студенту уникальную возможность поработать с разнообразным контентом [7–10].

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Овчинникова Е. С., Попова З. Ш., Нуждин О. Ю., Пономарев А. С., Лагунова Л. В. Предпочтения выбора образовательных ресурсов и методов обучения студентов-медиков при изучении анатомии человека // Современные тренды высшего образования. Ульяновск, 2023. С. 378–383.
2. Артебякина К. С., Черноморцева Е. С., Затолокина М. А. Использование цифровых технологий в обучении и практике предмета анатомия человека для студентов медицинского ВУЗА // Инновационная наука. 2021. № 12–1. С. 119–121.
3. Елеусинова Р. Н., Катипов С. Ж. Использование цифровых технологий в преподавании медико-биологических дисциплин на факультете физической культуры и спорта // Наука и образование. 2023. № 2 (71). С. 235–243.
4. Морозова И. В., Мартынова Н. А. Применение 3d-моделирования и информационных технологий в повышении эффективности изучения оперативной хирургии и топографической анатомии // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 8–2. С. 213–213.
5. Черноморцева Е. С. Современные подходы к преподаванию и изучению анатомии человека // Достижения современной морфологии, практической медицины и образовании. Курск: Курский гос. мед. ун-т, 2020. С. 560–565.
6. Fujita A., Kawate T. A study on the needs of practical training for rehabilitation students, using human anatomical specimens // Bulletin of Health Sciences University. 2016. № 12. P. 67–75.
7. Морозов А. М., Сергеев Н. А., Дубатолов Г. А., Ермилова Е. А., Городничев К. И., Пахомов М. А. Использование современных методов обучения в медицинском университете // Успехи гуманитарных наук. 2019. № 6. С. 70–75.
8. Мошкин А. С., Халилов М. А., Шевердин Н. Н., Новиков М. С., Лаврова Е. А. Современные методы применения цифровых технологий в преподавании анатомии человека // Тверской медицинский журнал. 2022. № 4. С. 123–124.
9. Кныш О. Е., Нуждин О. Ю. 3D-моделирование морфологических объектов как метод изучения морфологических дисциплин // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Екатеринбург, 2024. С. 1000–1004.

10. Эргешова А. М., Джолдубаев С. Д., Аргынбаева А. Т., Нуруев М. К. Использование интерактивной формы обучения на кафедре анатомии, гистологии и нормальной физиологии // Вестник Ошского государственного университета. 2023. № 2 (2). С. 95–100.

References

1. Ovchinnikova E. S., Popova Z. Sh., Nuzhdin O. Yu., Ponomarev A. S., Lagunova L.V. Preferences for the choice of educational resources and teaching methods of medical students in the study of human anatomy. *Sovremennye trendy vysshego obrazovaniya* = Modern trends in higher education. Ulyanovsk; 2023: 378–383.
2. Artebyakina K. S., Chernomortseva E. S., Zatolokina M. A. Use of Digital Technologies in Teaching and Practicing Human Anatomy for Medical University Students. *Innovatsionnaya nauka* = Innovative Science. 2021; 12–1: 119–121.
3. Eleusinova R. N., Katipov S. Zh. Use of Digital Technologies in Teaching Medical and Biological Disciplines at the Faculty of Physical Education and Sports. *Nauka i obrazovanie* = Science and Education. 2023; 2 (71): 235–243.
4. Morozova I. V., Martynova N. A. Application of 3D modeling and information technologies in increasing the efficiency of studying operative surgery and topographic anatomy. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* = Modern science-intensive technologies. 2013; 8–2: 213–213.
5. Chernomortseva E. S. Modern approaches to teaching and studying human anatomy. *Dostizheniya sovremennoy morfologii, prakticheskoy meditsiny i obrazovaniya* = Achievements of modern morphology, practical medicine and education. Kursk: Kursk State Medical University; 2020: 560–565.
6. Fujita A., Kawate T. A study on the needs of practical training for rehabilitation students, using human anatomical specimens. *Bulletin of Health Sciences University*. 2016; 12: 67–75.
7. Morozov A. M., Sergeev N. A., Dubatolov G.A., Ermilova E. A., Gorodnichev K. I., Pakhomov M. A. Use of Modern Teaching Methods at a Medical University. *Uspekhi gumanitarnykh nauk* = Advances in the Humanities. 2019; 6: 70–75.
8. Moshkin A. S., Khalilov M. A., Sheverdin N. N., Novikov M. S., Lavrova E. A. Modern methods of using digital technologies in teaching human anatomy. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal* = Tver Medical Journal. 2022; 4: 123–124.
9. Knysh O. E., Nuzhdin O. Yu. 3D modeling of morphological objects as a method for studying morphological disciplines. *Aktualnye voprosy sovremennoy meditsinskoy nauki i zdravookhraneniya* = Current issues of modern medical science and health care. Yekaterinburg; 2024: 1000–1004.
10. Ergeshova A. M., Dzholdubaev S. D., Argynbaeva A. T., Nuruev M. K. Use of an interactive form of training at the Department of Anatomy, Histology and Normal Physiology. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta* = Bulletin of Osh State University. 2023; 2 (2): 95–100.

Информация об авторах

О. Ю. Нuzhdin, старший преподаватель кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0000-0002-8808-4995, e-mail: Oxta2002@gmail.com;

Е. Н. Немыкина, кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0009-0004-2871-1952, e-mail: Nemykinaev.a@gmail.com;

И. И. Кузеливский, кандидат медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия, ORCID: 0000-0002-8732-9313, e-mail: 9627788702@mail.ru;

Я. Э. Шаловский, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2715-8003, e-mail: Shavlovskiy_ya@staff.sechenov.ru.

Information about the authors

O. Yu. Nuzhdin, Senior Lecturer of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0000-0002-8808-4995, e-mail: Oxta2002@gmail.com;

E. N. Nemykina, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0009-0004-2871-1952, e-mail: Nemykinaev.a@gmail.com;

I. I. Kuzhelivsky, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia, ORCID: 0000-0002-8732-9313, e-mail: 9627788702@mail.ru;

Ya. E. Shalovsky, Assistant of the Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-2715-8003, e-mail: Shavlovskiy_ya@staff.sechenov.ru.

Статья поступила в редакцию 16.09.2025; одобрена после рецензирования 01.06.2026; принята к публикации 10.06.2026.

The article was submitted 16.09.2025; approved after reviewing 01.06.2026; accepted for publication 10.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.366-003.7-053.2

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-127-134>

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Олеся Валерьевна Первишко, Алина Станиславовна Иваненко,
Светлана Юрьевна Маталаева, Василиса Владимировна Молоховская
Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Аннотация. Ранняя диагностика желчнокаменной болезни в детском возрасте представляет определенные трудности в практике врача-педиатра. **Цель исследования.** Выявление особенностей клинического течения желчнокаменной болезни у детей в различных возрастных группах. **Материалы и методы.** Исследование проводилось при участии 71 ребенка с подтвержденным диагнозом желчнокаменной болезни в возрасте от 0 до 18 лет. Пациенты были разделены на группы в зависимости от клинического течения желчнокаменной болезни: бессимптомную форму имели 38 детей, диспепсическую – 20 пациентов, болевую – 13. Всем пациентам проводился перечень лабораторно-инструментальных исследований. **Результаты исследования.** Достоверно установлена прямая связь между половозрастными особенностями пациента и клиническим течением желчнокаменной болезни. Диспепсическая форма выявлялась у обоих полов в младших возрастных группах и часто сопровождалась реактивными изменениями поджелудочной железы и инфицированием *Helicobacter pylori*. Болевая форма чаще регистрировалась у девочек подросткового возраста и характеризовалась выраженными изменениями слизистой пищевода, включая эрозивный эзофагит. Бессимптомная форма желчнокаменной болезни была характерна для подростков мужского пола и ассоциировалась с аномалиями формы желчного пузыря. **Заключение.** Полученные данные подчёркивают значение половозрастного подхода при оценке клинического течения желчнокаменной болезни у детей и подтверждают необходимость индивидуализации наблюдения и диагностики.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, дети, клинические формы, эндоскопия, ультразвуковое исследование

Для цитирования: Первишко О. В., Иваненко А. С., Маталаева С. Ю., Молоховская В. В. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей разных возрастных групп // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 127–134. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-127-134>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

CLINICAL FEATURES OF GALLSTONE DISEASE IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS

Olesya V. Pervishko, Alina S. Ivanenko,
Svetlana U. Matalaeva, Vasilisa V. Molokhovskaya
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract. Early diagnosis of gallstones in children presents certain challenges for pediatricians. **The purpose of the study.** Identification of the clinical features of gallstone disease in children of different ages. **Materials and methods.** The study involved 71 children diagnosed with gallstone disease conditions between the ages of 0 and 18. The participants were divided into three groups based on their clinical presentation: 38 had an asymptomatic form, 20 had dyspeptic symptoms, and 13 had pain. All participants underwent a series of lab and imaging tests. **The results of the study.** A reliable relationship was found between sex and age and the clinical presentation of gallstone disease. Dyspeptic symptoms were found in both sexes in younger children and were often accompanied by pancreatic abnormalities and *Helicobacter pylori* infection. Painful symptoms were more common in adolescent girls and were characterized by significant changes in the esophagus, including erosive esophagitis. The asymptomatic form of gallstone disease is

common in male adolescents and is associated with irregularities in the shape of the gallbladder. **Conclusion.** The findings emphasize the significance of considering gender and age when assessing the clinical course of gallstone disease in children, and they confirm the necessity for personalized monitoring and diagnosis.

Key words: gallstone disease, children, clinical forms, endoscopy, ultrasound

For citation: Pervishko O. V., Ivanenko A. S., Matalaeva S. U., Molokhovskaya V. V. Clinical features of gallstone disease in children of different age groups. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 127–134. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-127-134> (In Russ.).

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) на сегодняшний день уже не является редкой находкой в педиатрической практике. Ежегодно отмечается рост заболеваемости не только во взрослой популяции, но и у детей разных возрастных групп, согласно литературным данным, он составляет от 1,9 до 4 % [1]. При этом сообщается об увеличении холецистэктомии у детей за последние 9 лет на 21,3 % случаев [2].

С одной стороны, холелитиаз является «случайной» находкой при проведении скрининговой программы осмотра несовершеннолетних детей, в связи с чем врачи-педиатры стали чаще встречаться с бессимптомным проявлением холелитиаза. С другой стороны, расширенные перинатальные скрининги беременных женщин все чаще выявляют случаи ЖКБ плода, причем средний гестационный возраст на момент постановки диагноза составляет 34,7 недели. Статистически больше случаев холелитиаза было определено у плодов женского пола (56 %) [3]. Кроме того, неуклонный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения в детском возрасте также является одним из факторов риска развития ЖКБ.

ЖКБ является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого принимают участие не только внутрипузырные причины литиаза, но и экстрапузырные механизмы. К числу ключевых этиологических факторов относят генетический полиморфизм, эпигенетические причины, прием лекарственных препаратов (антибактериальная терапия, гормональные средства), многоуровневые нарушения метаболизма холестерина, особенности моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта и микробиом кишечника. Эксперты выделяют основные факторы риска развития ЖКБ у взрослых: пол, возраст, генетические факторы, масса тела, особенности питания и сопутствующие заболевания [4]. В детской популяции данные признаки мало изучены, поэтому представляют научный интерес. Следует отметить, что в детском возрасте клиническое течение холелитиаза существенно отличается от такового у взрослых. По данным обзора W. Shen, J. Guo, Y. Zhu [5], бессимптомное течение патологии у детей составляет до 50 % случаев, а классические билиарные симптомы проявляются лишь у трети больных.

Предполагается, что клинические формы ЖКБ у детей имеют различную манифестацию в зависимости от возраста, пола и индекса массы тела (ИМТ) и сопровождаются специфическими изменениями в результатах лабораторных и инструментальных исследований.

В связи с этим изучение возрастно-половых особенностей клинического течения ЖКБ у педиатрических пациентов разных возрастных групп позволяет стратифицировать группы риска развития симптомных форм, что, в свою очередь, поможет оптимизировать показания к инструментальному (ультразвуковое исследование (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС)) и лабораторному обследованию, а также скорректировать алгоритмы динамического наблюдения и лечения.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование был включен 71 ребенок с ЖКБ: все дети находились под наблюдением в амбулаторно-поликлинических отделениях детских городских поликлиник № 1, № 3 г. Краснодара. В ходе проведенного исследования пациенты были разделены по клиническому течению заболевания согласно установленным клиническим рекомендациям Союза педиатров России [6]. Количество детей, имеющих бессимптомную форму, составило 38 обследуемых, диспепсическую – 20 пациентов и болевую – 13. У пациентов с бессимптомным течением конкремент был случайной «ультразвуковой находкой» при проведении эхографического исследования органов брюшной полости во время скрининговых обследований.

В группе детей с диспепсической формой основные жалобы были представлены тошнотой (9–12,7 %), функциональными запорами и диареей (6–8,5 %), неспецифическими эпигастральными болями (7,0–9,9 %), проявлениями постпрандиального дистресса. Дети с болевой формой обращались к педиатру с жалобой на интенсивную боль в эпигастральной области и правом подреберье, возникающую после приема жареной и жирной пищи. Из перечисленных ими жалоб на втором месте были

рвота пищей, съеденной накануне, с примесью желчи (9–12,7 %), тошнота (8–11,3 %), горечь во рту и изжога (6–8,5 %).

При проведении исследования считали необходимым также разделить пациентов на следующие возрастные группы: дети первых трех лет жизни ($n = 5$), от 4 до 6 лет ($n = 4$), 7–11 лет ($n = 15$), 12–17 лет ($n = 47$).

Протокол клинических исследований был одобрен и утвержден на заседании этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Перед проведением исследований получено информированное согласие родителей или законных представителей ребенка на использование результатов в печатном и электронном виде.

Всем детям было проведено общеклиническое (общий анализ крови и мочи) и биохимическое исследование сыворотки крови (общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), общий билирубин, прямой билирубин, общий белок и белковые фракции, щелочная фосфатаза, глюкоза, амилаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатамино-трансфераза (АСТ)). Инструментальные методы исследования включали УЗИ брюшной полости с использованием аппарата SIEMENS SONOLINE G 50 и ЭГДС с использованием эндоскопа OLYMPUS GIF-XPE и определением *Helicobacter pylori* (HP) путем быстрого уреазного теста (экспресс-теста Bi-ohit).

Результаты исследования были представлены в виде базы данных с использованием пакета электронных таблиц MS Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 10. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что ИМТ пациентов достоверно не зависел от форм клинического течения ЖКБ (табл. 1). Однако бессимптомное течение заболевания и диспепсическая форма патологии встречались у детей как с нормальной массой тела, так и с избытком или дефицитом веса. В то же время болевая форма была характерна для обследуемых с нормальной или избыточной массой тела.

Таблица 1. Индекс массы тела в зависимости от клинической формы желчнокаменной болезни, $n = 71$ (%)
Table 1. Body mass index depending on the clinical form of gallstone disease, $n = 71$ (%)

Table 1. Body mass index depending on the clinical form of gallstone disease, n = 71 (%)					
Показатели	Категории	Клинические формы заболевания			P
		Бессимптомная	Диспепсическая	Болевая	
Категории ИМТ (SDS), абс. (%)	ИМТ от –1 до +1	23 (60,5 %)	10 (50,0 %)	6 (46,2 %)	0,555
	ИМТ от +1 до+2	12 (31,6 %)	9 (45,0 %)	7 (53,8 %)	
	ИМТ от –2 до –3	3 (7,9 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	
<i>Примечание: ИМТ – индекс массы тела; SDS – standard deviation score (стандартное отклонение индекса массы тела); p – уровень значимости изменений. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.</i>					
<i>Note: SDS – standard deviation score; p – denotes statistically significant differences (p < 0.05). Differences were considered statistically significant at p < 0.05.</i>					

Анализ частоты встречаемости различных симптомных клинических форм ЖКБ выявил, что в возрасте старше 7 лет болевая форма патологии диагностируется в пределах от 7,7 % до 92,3 % обследуемых (табл. 2).

Схожая тенденция к увеличению частоты выявления (от 25 до 70 %) прослеживается и при диспепсической форме. Полученные данные можно объяснить повышением чувствительности афферентных нервных окончаний [7]. Бессимптомное течение заболевания встречалось во всех возрастных группах обследуемых детей, однако также отмечалось с большей частотой в подростковом периоде. Несмотря на отсутствие статистической значимости, выявленная динамика заслуживает дальнейшего исследования на более расширенной выборке пациентов.

Таблица 2. Клиническое течение желчнокаменной болезни в зависимости от возраста, $n = 71$, (%)Table 2. Clinical course of gallstone disease depending on age, $n = 71$ (%)

Возрастные группы, абс. (%)	Клинические формы заболевания			χ^2	Р
	Бессимптомная	Диспепсическая	Болевая		
0–3 лет	5 (13,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,96	0,181
4–6 лет	3 (7,9 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)		
7–11 лет	9 (23,7 %)	5 (25,0 %)	1 (7,7 %)		
12–17 лет	21 (55,3 %)	14 (70,0 %)	12 (92,3%)		
<i>Примечание: χ^2 – критерий достоверности; p – уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.</i>					
<i>Note: χ^2 – denotes the test of significance; p – indicates the level of statistical significance. Differences were considered statistically significant at p < 0.05.</i>					

Также был проведен анализ гендерных различий клинического течения ЖКБ. Установлено, что бессимптомное течение ЖКБ достоверно чаще преобладает у лиц мужского пола ($\chi^2 = 9,49$; $p = 0,002$), тогда как болевая форма чаще встречается у девочек ($\chi^2 = 4,43$; $p = 0,035$) (табл. 3). Полученные результаты можно объяснить изменением уровня половых гормонов. В частности, высокий уровень эстрогенов способствует увеличению поступления холестерина в желчь за счет связывания с рецепторами на мембране гепатоцитов [8].

Таблица 3. Клиническое течение желчнокаменной болезни у детей в зависимости от пола, $n = 71$, %Table 3. Clinical course of gallstone disease in children depending on sex, $n = 71$ (%)

Клинические формы	Пол		χ^2	Р
	Девочки абс. (%)	Мальчики абс. (%)		
Бессимптомная	17 (36,2 %)	30 (63,8 %)	9,49	0,002*
Болевая	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)	4,43	0,035*
Диспепсическая	10 (50,0 %)	10 (50,0 %)		1,0
Примечание: χ^2 – критерий достоверности; p – уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.				
Note: χ^2 – denotes the test of significance; p – indicates the level of statistical significance. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.				

Результаты, полученные в ходе наблюдения, схожи с ретроспективным популяционным исследованием, проведенным в Канаде [9]. В частности, определено, что заболеваемость увеличилась среди лиц женского пола – с 14,7 до 21,1 % и подавляющее большинство оперативных вмешательств было выполнено у женщин в связи с выраженным болевым синдромом. Катамнестические наблюдения во взрослой популяции также определяют половые различия в клинической картине ЖКБ – у женщин чаще встречается холелитиаз с болевыми и диспепсическими формами, тогда как у мужчин отмечают бессимптомное течение с тяжелой осложненной манифестацией [10].

Самой сложной для верификации диагноза является диспепсическая форма патологии. Проведенные наблюдения за пациентами определили, что клинические проявления диспепсии у детей в возрасте до 7 лет могут быть оценены как «маски» гастроэнтерологической патологии, что связано с низкой настороженностью в отношении выявления ЖКБ в данной возрастной группе. Также не были установлены достоверные половые различия данного варианта заболевания ($p = 1,000$).

Пациентам (39 человек – 54,9 %), предъявлявшим жалобы на эпигастральные боли, чувство тяжести и переполнения в верхней половине живота, периодическую тошноту, изжогу, рвоту и отрыжку воздухом, была проведена ЭГДС с целью уточнения характера поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Была обнаружена закономерность прогрессирования поражения пищевода в зависимости от клинической формы ЖКБ. Дети с болевыми и диспепсическими формами достоверно чаще имели поражения слизистой пищевода, чем пациенты с бессимптомным течением ЖКБ ($\chi^2 = 7,79$; $p = 0,026$) (табл. 4).

Катаральная гастропатия оказалась наиболее частой находкой при исследовании, в частности у 12 обследуемых с диспепсической формой и 8 детей с болевой, без статистически значимого отличия между группами (66,7 % vs 50 %; $\chi^2 = 0,57$; $p = 0,45$). Эрозивно-язвенная гастропатия выявлена у 1 ребенка с диспепсической и 1 пациента с болевой формой патологии. Положительный НР-статус

определялся у 4 (36,3 %) детей с диспепсической формой, у 1 (20 %) – с болевой, у 3 (18,6 %) – с бессимптомным течением ЖКБ.

Таблица 4. Эндоскопические признаки поражения пищевода
в зависимости от клинической формы желчнокаменной болезни, $n = 39$, %

Table 4. Endoscopic signs of esophageal lesions depending on the clinical form of gallstone disease, $n = 39$ (%)

Клинические формы заболевания	Эндоскопические признаки абс. (%)			χ^2	Р
	Слизистая пищевода интактная	Признаки катарального эзофагита	Признаки эрозивного эзофагита		
Бессимптомная	16 (50)	0 (0,0)	0 (0,0)	7,79	0,026*
Диспепсическая	11 (34,3)	2 (50,0)	1 (33,3)		
Болевая	5 (15,7)	2 (50,0)	2 (66,7)		

Примечание: χ^2 – критерий достоверности; p – уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note: χ^2 – denotes the test of significance; p – indicates the level of statistical significance. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Выявленные поражения слизистой оболочки объясняются нарушениями моторно-эвакуаторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), постоянным или эпизодическим забросом щелочной смеси (желчь $\pm$ панкреатический сок) в желудок и выше в пищевод, сниженным давлением нижнего пищеводного сфинктера. Известно также, что наиболее агрессивным повреждающим эффектом на слизистую желудка и пищевода обладают конъюгированные и неконъюгированные желчные кислоты. Длительное воздействие желчи в составе дуоденального содержимого на слизистую желудка и пищевода приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям, способствуя хроническому воспалению [11].

При проведении УЗИ достоверно чаще выявлялись реактивные поражения паренхимы поджелудочной железы у детей с диспепсической формой заболевания ($\chi^2 = 8,56$; $p = 0,014$) (табл. 5).

Таблица 5. Результаты эхографии органов брюшной полости
в зависимости от клинической формы течения желчнокаменной болезни

Table 5. Results of abdominal ultrasound depending on the clinical form of gallstone disease

Клинические формы заболевания	Ультразвуковые находки абс. (%)	
	Реактивные изменения поджелудочной железы	Аномалия формы желчного пузыря
Бессимптомная	28 (56 %)	7 (41,2)
Диспепсическая	17(34,0 %)	9 (52,9)
Болевая	5 (10 %)	1 (5,9 %)
Р	0,014*	0,025*
χ^2	8,56	7,4

Примечание: χ^2 – критерий достоверности; p – уровень значимости. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note: χ^2 – denotes the test of significance; p – indicates the level of statistical significance. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Схожие данные были получены в ретроспективном исследовании по определению частоты билиарного панкреатита у детей [12]. В частности, они были обусловлены влиянием мелких конкрементов на головку поджелудочной железы с формированием «транзиторного отёка», который клинически проявлялся в виде плохо локализуемого дискомфорта и тошноты, а не симптомами типичной «билиарной колики».

Аномалии формы желчного пузыря были описаны у 17 детей (23,9 %), они достоверно чаще встречались при бессимптомном и диспепсическом течении ЖКБ. Такое строение желчного пузыря приводит к нарушению эвакуаторной функции и, как следствие, ведет к появлению жалоб на тошноту, на приступообразные боли при нарушении питания и физической нагрузке. Аномалии строения желчного пузыря имеют патогенетическое значение и могут являться причинно-следственной связью формирования камня в желчном пузыре [13, 14].

У 62 (87,3 %) обследуемых пациентов в желчном пузыре выявлялся единичный конкремент размером до 2 мм, 8 детей имели более 2 конкрементов при визуализации. У одного ребенка имело место

наличие множественных конкрементов, размеры которых варьировались от 2 до 4 мм. Изменения эхогенности и толщины стенки желчного пузыря встречались крайне редко, более 2 мм толщину стенки желчного пузыря имели 2 обследуемых.

Бессимптомная форма оказалась наиболее распространённой, особенно в подростковом возрасте и среди лиц мужского пола. Указанная форма нередко выявлялась случайно при скрининговых УЗИ органов брюшной полости, характеризовалась интактной слизистой пищевода и желудка при проведении ЭГДС в сочетании с частыми аномалиями формы желчного пузыря по данным УЗИ.

Диспепсическая форма чаще встречалась у детей старшего возраста, без выраженных половых различий. Для неё были характерны реактивные изменения поджелудочной железы, частое выявление катаральной гастропатии и высокий уровень инфицирования НР, что указывает на необходимость комплексного гастроэнтерологического обследования у детей с недифференцированными симптомами.

Болевая форма имела наиболее яркую клиническую картину, преимущественно диагностировалась у девочек в подростковом возрасте. У таких пациентов достоверно чаще выявлялись эндоскопические эрозивные изменения слизистой пищевода. УЗИ подтвердило связь между диспепсической формой ЖКБ и реактивными изменениями поджелудочной железы, а также выявило достоверную ассоциацию между аномалиями формы желчного пузыря и бессимптомным течением заболевания.

На основании проведенного комплексного анализа данных были определены опорные признаки для каждой клинической формы ЖКБ у детей (рис.).

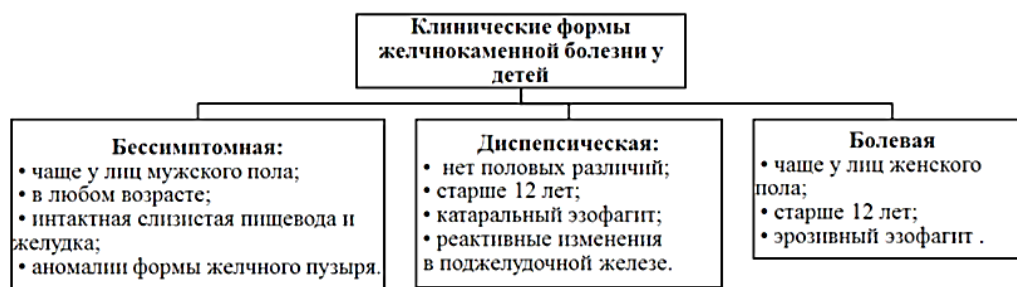


Рисунок. Клинические формы желчнокаменной болезни у детей
(клинико-инструментальная характеристика)

Figure. Clinical forms of gallstone disease in children (clinical and instrumental characteristics)

Заключение. Симптомные формы желчнокаменной болезни в детском возрасте имеют многообразие клинических проявлений и нередко приводят к увеличению периода постановки окончательного диагноза. Выявленные различия в клинической манифестации, эндоскопических и эхографических признаках должны учитываться при формировании диагностических алгоритмов, выборе объема обследования и определении тактики ведения пациентов в условиях педиатрической практики.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Wong M. C. Y., Incerti F., Avanzini S., Palo F., Sertorio F., Damasio M. B., Arrigo S., Gandullia P., Mattioli G. Cholelithiasis management in a third-level pediatric center: case series and literature review // Updates in Surgery. 2022. Vol. 74. P. 963–968. doi: 10.1007/s13304-021-01227-9.

2. Zdanowicz K., Daniluk J., Lebensztejn D. M., Daniluk U. The etiology of cholelithiasis in children and adolescents: a literature review // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (21). P. 13376. doi: 10.3390/ijms232113376.
3. Schwab M. E., Braun H. J., Feldstein V. A., Nijagal A. Prenatal diagnosis of fetal gallstones: clinical significance and natural outcome // *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022. Vol. 41 (8). P. 2103–2110. doi: 10.1002/jum.15958.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the pre-vention, diagnosis and treatment of gallstones // *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 65 (1). P. 146–181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
5. Shen W., Guo J., Zhu Y. Pediatric cholelithiasis: a mini review // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2017. Vol. 9 (1). P. 54–59. doi: 10.4253/wjge.v9.i1.54.
6. Желчнокаменная болезнь у детей: клинические рекомендации. Версия 2024. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. 90 с. URL: <https://pediatrhelp.ru/klinicheskie-rekomendaczii/gastroenterologiya-gepatologiya/zhelchnokamennaya-bolezn-kr-2024/> (дата обращения: 25.07.2025).
7. Greenwood-Van Meerveld B., Johnson A. C. Stress-induced chronic visceral pain of gastrointestinal origin. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2017. Vol. 11. P. 86. doi: 10.3389/fnsys.2017.00086.
8. Saddique M. N., Saleem S., Shahid I., Saman J., Hamza Khan M., Javed I. The estrogen-gallstone connection: uncovering the pathways // *Discover Public Health*. 2024. Vol. 21. P. 113. doi: 10.1186/s12982-024-00232-8.
9. Murphy P. B., Winick-Ng J., Vogt K. N., McClure J. A., Welk B., Jones S. A. The increasing incidence of gallbladder disease in children: a 20-year perspective // *Journal of Pediatrics Surgery*. 2016. Vol. 51 (5). P. 748–752. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.017.
10. Rodriguez Gatta D., Huidobro L., Petermann-Rocha F., Van de Wyngard V., Godoy F., Cid V., Garrido M., Cook P., Roa J. C., Vargas C., Araya J. C., Cortes S., Koshiol J., Arrese M., Ferreccio C. Sex disparities in gallstone disease: insights from the MAUCO prospective population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterology*. 2024. Vol. 11 (1). P. e001457. doi: 10.1136/bmjgast-2024-001457.
11. Ma M. H., Bai H. X., Park A. J., Latif S. U., Mistry P. K., Pashankar D., Northrup V. S., Bhandari V., Husain S. Z. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012. Vol. 54 (5). P. 651–656. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823a897d.
12. Mullaiventhan M., Vallipriya V., Raja Vasantha Kumari R. UGI-scopy findings in symptomatic gallstone patients // *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*. 2023.
13. Запруднов А. М., Харитонов А. А. Желчнокаменная болезнь у детей: современные представления о патогенезе и подходах к терапии // *Вопросы детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии*. 2014. Т. 1. С. 19–24.
14. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А., Корочанская Н. В., Лялюкова Е. А., Мокшина М. В., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Мецаева З. В., Петелин Д. С., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Черемушкин С. В., Черногорова М. В., Хавкин А. И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021. № 8 (192). С. 5–117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117.

References

1. Wong M. C. Y., Incerti F., Avanzini S., Palo F., Sertorio F., Damasio M. B., Arrigo S., Gandullia P., Mattioli G. Cholelithiasis management in a third-level pediatric center: case series and literature review. *Updates in Surgery*. 2022; 74: 963–968. doi: 10.1007/s13304-021-01227-9.
2. Zdanowicz K., Daniluk J., Lebensztejn D. M., Daniluk U. The etiology of cholelithiasis in children and adolescents: a literature review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (21): 13376. doi: 10.3390/ijms232113376.
3. Schwab M. E., Braun H. J., Feldstein V. A., Nijagal A. Prenatal diagnosis of fetal gallstones: clinical significance and natural outcome. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022; 41 (8): 2103–2110. doi: 10.1002/jum.15958.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the pre-vention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016; 65 (1): 146–181. doi: 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
5. Shen W., Guo J., Zhu Y. Pediatric cholelithiasis: a mini review. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. 2017; 9 (1): 54–59. doi: 10.4253/wjge.v9.i1.54.
6. Zhelchnokamennaya bolezn' u detei: klinicheskie rekomendatsii. Versiya 2024 = Cholelithiasis in children: clinical guidelines]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 90 p. URL: <https://pediatrhelp.ru/klinicheskie-rekomendaczii/gastroenterologiya-gepatologiya/zhelchnokamennaya-bolezn-kr-2024/> (accessed: 25.07.2025) (In Russ.).
7. Greenwood-Van Meerveld B., Johnson A. C. Stress-induced chronic visceral pain of gastrointestinal origin. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2017; 11: 86. doi: 10.3389/fnsys.2017.00086.
8. Saddique M. N., Saleem S., Shahid I., Saman J., Hamza Khan M., Javed I. The estrogen-gallstone connection: uncovering the pathways. *Discover Public Health*. 2024; 21: 113. doi: 10.1186/s12982-024-00232-8.

9. Murphy P. B., Winick-Ng J., Vogt K. N., McClure J. A., Welk B., Jones S. A. The increasing incidence of gallbladder disease in children: a 20-year perspective. *Journal of Pediatrics Surgery*. 2016; 51 (5): 748–752. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.017.
10. Rodriguez Gatta D., Huidobro L., Petermann-Rocha F., Van de Wyngard V., Godoy F., Cid V., Garrido M., Cook P., Roa J. C., Vargas C., Araya J. C., Cortes S., Koshiol J., Arrese M., Ferreccio C. Sex disparities in gall-stone disease: insights from the MAUCO prospective population-based cohort study. *BMJ Open Gastroenterol*. 2024; 11 (1): e001457. doi: 10.1136/bmjgast-2024-001457.
11. Ma M. H., Bai H. X., Park A. J., Latif S. U., Mistry P. K., Pashankar D., Northrup V. S., Bhandari V., Hu-sain S. Z. Risk factors associated with biliary pancreatitis in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012; 54 (5): 651–656. doi: 10.1097/MPG.0b013e31823a897d.
12. Mullaiventhan M., Vallipriya V., Raja Vasantha Kumari R. UGI-scopy findings in symptomatic gall-stone patients. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*. 2023.
13. Zaprudnov A. M., Kharitonova L. A. Gallstone disease in children: current concepts of pathogenesis and approaches to therapy. *Voprosy detskoy gastroenterologii, gepatologii i nutritsiologii = Issues in pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition*. 2014; 1: 19–24 (In Russ.).
14. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A., Korochanskaya N. V., Lyalyukova E. A., Mokshina M. V., Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A., Metsaeva Z. V., Petelin D. S., Simanenkova V. I., Sitkin S. I., Cheremushkin S. V., Chernogorova M. V., Khavkin A. I. Functional disorders of the digestive system. Overlap syndromes. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2021; 8 (192): 5–117. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117 (In Russ.).

Информация об авторах

О. В. Первишко, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-1083-2807, e-mail: ole-pevishko@yandex.ru;

А. С. Иваненко, ассистент кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-0606-5836, e-mail: doctor_alj@mail.ru;

С. Ю. Маталаева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-2175-1239, e-mail: luludi@inbox.ru;

В. В. Молоховская, студент педиатрического факультета, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, ORCID: 0009-0006-5699-8158, e-mail: molokhovskaya@gmail.com.

Information about the authors

O. V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-1083-2807, e-mail: ole-pervishko@yandex.ru;

A. S. Ivanenko, Assistant of the Department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-0606-5836, e-mail: doctor_alj@mail.ru.

S. Y. Matalaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-2175-1239, e-mail: luludi@inbox.ru;

V. V. Molokhovskaya, student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0006-5699-8158, e-mail: vmolokhovskaya@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 26.08.2025; одобрена после рецензирования 22.06.2026; принята к публикации 26.06.2026.

The article was submitted 26.08.2025; approved after reviewing 22.06.2026; accepted for publication 26.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.616.15

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-135-147>

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

Ольга Владимировна Петрова¹, Ирина Георгиевна Джалалова¹,
Диана Камильевна Твердохлебова¹, Любовь Алексеевна Бирюкова¹,
Сергей Александрович Шашин², Владимир Николаевич Колесников¹

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. На сегодняшний день значение показателей общего анализа крови изучено у пациентов с онкопатологией и COVID-19, соматической патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом) и COVID-19. Однако имеются пробелы в знаниях о значении показателей общего анализа крови у кардиохирургических пациентов и COVID-19. **Цель.** Изучить значение показателей общего анализа крови у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца на фоне COVID-19. **Материалы и методы.** Были сформированы две группы пациентов, которые на дооперационном этапе были клинически, инструментально и лабораторно сопоставимы: 1-я группа – пациенты с ишемической болезнью сердца и COVID-19; 2-я группа – пациенты с ишемической болезнью сердца без COVID-19. Исследование показателей общего анализа крови проводили у всех пациентов на гематологическом анализаторе «Sysmex 2000 XN». **Результаты.** У пациентов с ишемической болезнью сердца и COVID-19 мы не выявили характерные для COVID-19 изменения в общем анализе крови: снижение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и лимфоцитов; повышение лейкоцитов и нейтрофилов. В то же время мы обнаружили увеличение показателей анизоцитоза эритроцитов и значений крупных тромбоцитов до появления клинических признаков COVID-19 ассоциированной пневмонии. **Заключение.** Показатели анизоцитоза эритроцитов и число крупных тромбоцитов могут быть использованы в качестве дополнительных критериев COVID-19 у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ишемическая болезнь сердца, общий анализ крови

Для цитирования: Петрова О. В., Джалалова И. Г., Твердохлебова Д. К., Бирюкова Л. А., Шашин С. А., Колесников В. Н. Значение показателей общего анализа крови у кардиохирургических пациентов с COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 135–147. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-135-147>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE IMPORTANCE OF GENERAL BLOOD TEST INDICATORS
IN CARDIAC SURGERY PATIENTS WITH COVID-19**

Olga V. Petrova¹, Irina G. Dzhalalova¹,
Diana K. Tverdokhlebova¹, Lyubov A. Biryukova¹,
Sergey A. Shashin², Vladimir N. Kolesnikov¹

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. To date, the value of general blood test parameters has been studied in patients with cancer and COVID-19, somatic pathologies (arterial hypertension, diabetes mellitus) and COVID-19. However, there are gaps in knowledge regarding the value of general blood test parameters in cardiac surgery patients and COVID-19. **The aim.** To study the

significance of general blood test parameters in patients undergoing surgery for coronary heart disease associated with COVID-19. **Materials and methods.** Two groups of patients were formed, which were clinically, instrumentally and laboratory-comparable at the preoperative stage: Group 1 – patients with coronary heart disease and COVID-19; Group 2 – patients with coronary heart disease without COVID-19. A study of general blood test parameters was performed in all patients using the “Sysmex 2000 XN” hematological analyzer. **The results.** In patients with coronary heart disease and COVID-19, we did not detect any changes in the complete general blood test characteristic of COVID-19: decreased red blood cells, hemoglobin, platelet and lymphocyte counts; increased white blood cells and neutrophils counts. At the same time, we found an increase in erythrocyte anisocytosis indices and large platelet values before the onset of clinical signs of COVID-19 associated pneumonia. **Conclusion.** Erythrocyte anisocytosis indices and the number of large platelets can be used as additional criteria for COVID-19 in patients undergoing surgery for coronary heart disease.

Key words: new coronavirus infection, coronary heart disease, general blood test

For citation: Petrova O. V., Dzhahalova I. G., Tverdokhlebova D. K., Biryukova L. A., Shashin S. A., Kolesnikov V. N. The importance of general blood test indicators in cardiac surgery patients with COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 135–147. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-135-147> (In Russ.).

Введение. Показатели общего анализа крови (ОАК) широко используются в кардиохирургической практике на всех этапах лечения для оценки риска развития осложнений (геморрагических, тромбозомболических и инфекционно-воспалительных), эффективности лечения (коррекции) осложнений и исхода хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019, COVID-19) стала поводом для изучения значения показателей ОАК. Показано, что у пациентов терапевтического профиля COVID-19 сопровождался изменениями количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови, объема и формы эритроцитов [4–8]. В связи с чем было предложено использовать показатели ОАК в качестве дополнительных критериев инфекции.

В 2023 г. завершилась пандемия COVID-19, однако случаи инфекции фиксируются и в настоящее время. COVID-19 может повлиять на течение основного заболевания: на развитие ранних послеоперационных осложнений, которые в свою очередь могут утяжелять течение послеоперационного периода и приводить к развитию неблагоприятного исхода [2, 9]. Представляет интерес изучить динамику изменений показателей ОАК у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне COVID-19, и оценить их значение в диагностике COVID-19 и развитии ее осложнений.

Цель – изучить значение показателей общего анализа крови у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца на фоне COVID-19.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный анализ: проанализированы клинические, инструментальные и лабораторные данные, течение послеоперационного периода 70 пациентов: мужчин в возрасте от 60 до 74 лет с ИБС, находившихся на лечении в кардиохирургическом стационаре в период с апреля 2020 по март 2023 г.

При поступлении в стационар:

- у каждого пациента был собран эпидемиологический анамнез, который не выявил контакта в течение 14 дней с больными COVID-19; пациенты не выезжали из региона;
- каждому были выполнены термометрия и оксиметрия, температура тела в среднем составила $36,4 \pm 0,26$ °C, насыщение кислородом крови в среднем составило $96,0 \pm 0,76$ %;
- у каждого пациента произведено взятие биологического материала на COVID-19;
- тяжесть состояния пациентов была обусловлена сердечной недостаточностью и недостаточностью кровообращения.

Вышеперечисленное указывало на то, что при поступлении в стационар у пациентов с ИБС не выявлено признаков COVID-19.

Всем пациентам с ИБС были выполнены операции коронарного шунтирования на работающем сердце без искусственного кровообращения; время операции составляло $180,4 \pm 27,0$ мин.

Исследование показателей ОАК проводили у всех пациентов при поступлении в стационар и в первые 6 суток после операции на гематологическом анализаторе «Sysmex 2000 XN» («Sysmex Corporation», Япония), далее мониторинг динамики изменения показателей ОАК у пациентов 1-й группы не проводился, так как они были переведены в ковидный госпиталь для дальнейшего лечения. Биологическим материалом для лабораторных исследований служила кровь, взятие которой осуществлялось в утренние часы натощак в вакуумные пробирки. Для интерпретации результатов исследования показателей периферической крови использовали референтные интервалы (РИ), указанные нами ранее [10–12].

Определение количества:

- эритроцитов (RBC, $10^{12}/л$) и лейкоцитов (WCB, $10^9/л$) проводили с помощью проточной цитометрии;
- гемоглобина (Hb, г/л) - натрий лаурилсульфат-гемоглобиновым методом;
- тромбоцитов (PLT, $10^9/л$) - кондуктометрическим методом.

Кроме того, программа анализатора рассчитывала:

- гематокрит (Hct, %);
- эритроцитарные индексы (ЭИ): средний объем эритроцита (mean corpuscular volume, MCV, фл); среднее содержание гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin, MCH, пг); среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC, г/л), распределение эритроцитов по ширине (red cell distribution width, RDW-SD, фл) и объему (red cell distribution volume, RDW-CV, %);
- тромбоцитарные индексы (ТИ): ширину распределения тромбоцитов по объему (platelet size distribution width, PDW, %); средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV, %); число крупных тромбоцитов (platelet large cell ratio, P-LCR) и тромбокрит (plateletcrit, PCT, %).

Автоматическая дифференцировка лейкоцитарной формулы проводилась с помощью проточной цитофлюориметрии на относительное количество нейтрофилов (Neut, %), относительное количество лимфоцитов (Lymph, %), относительное количество моноцитов (Mono, %), относительное количество эозинофилов (EO, %), относительное количество базофилов (Baso, %), относительное количество незрелых гранулоцитов (IG, %).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Результаты представлены: качественные в виде абсолютного и относительного числа; количественные – среднего значения, стандартной средней ошибки, медианы (Me) и 25–75 % квартиля (25%Q1; 75%Q3). Для сопоставления данных использовали критерий Фишера. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты. По наличию COVID-19 было сформировано две группы:

1-я группа ($n = 20$ пациентов) – результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 при поступлении отрицательные. Пациенты были экстубированы в среднем через $13,7 \pm 2,8$ ч, среднее время пребывания в реанимации составило $19,0 \pm 1,84$ ч. На 3-и сут после оперативного вмешательства отмечалось ухудшение самочувствия, повышение температуры тела до 38°C , появились одышка, кашель, снижение уровня насыщения кислородом гемоглобина до 92–93 %. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой диагностировано поражение легких 1–2-й степени. При повторном взятии биологического материала результат ПЦР на COVID-19 положительный. С учетом клинических, инструментальных и лабораторных данных был поставлен диагноз «COVID-19». На 5-е сут пребывания в стационаре состояние пациентов оценивалось как тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью, развитием инфекционного процесса – COVID-19 ассоциированной пневмонией. Ведение пациентов осуществлялось согласно рекомендациям по COVID-19 [13]. На 6-е сут после оперативного вмешательства пациенты для дальнейшего лечения были переведены в инфекционный госпиталь.

2-я группа ($n = 50$ пациентов) – результаты ПЦР на COVID-19 при поступлении отрицательные. Пациенты были экстубированы в среднем через $12,6 \pm 3,57$ ч, среднее время пребывания в реанимации составило $18,9 \pm 2,04$ ч, все пациенты были выписаны в среднем через $13,5 \pm 2,7$ дней из стационара в удовлетворительном состоянии. В послеоперационном периоде осложнения не регистрировались [2, 3].

Клинические данные пациентов 1-й и 2-й групп представлены в таблице 1. По полу, возрасту, тяжести сердечно-сосудистой патологии, наличию сопутствующей патологии пациенты в группах были сопоставимы (табл. 1).

Динамика изменения лабораторных показателей анемического синдрома (RBC, Hb, Hct, ЭИ и RDW) у пациентов с ИБС представлена в таблице 2.

Таблица 1. Клинические данные пациентов 1 и 2 групп
Table 1. Clinical data of patients in groups 1 and 2

Показатель	1 группа, n = 20	2 группа, n = 50
Пол, муж, n (%)	20 (100,0)	50 (100,0)
Возраст, Ме [25 %Q;75 %Q], лет	67,0 [62,0;74,0]	65,0 [60,0;70,0]
Сердечная недостаточность, Ме [25 %Q;75 %Q], класс	1,6 [1,0;2,0]	1,6 [1,0;2,0]
Недостаточность кровообращения, Ме [25 %Q;75 %Q], стадия	1,53 [1,0;2,0]	1,53 [1,0;2,0]
Артериальная гипертензия, n (%)	20 (100,0)	50 (100,0)
Ожирение, n (%)	5 (25,0)	13 (26,0)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (25,0)	12 (24,0)

Таблица 2. Показатели анемического синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца
Table 2. Indicators of anemic syndrome in patients with coronary heart disease

Показатель	Этапы исследования								РИ
	При поступлении		1 сут после операции		3 сут после операции		6 сут после операции		
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
RBC, 10 ¹² /л	5,08 [4,99; 5,2]	4,95 [4,72; 5,0]	4,34 [3,99; 4,70]	3,82* [3,60; 4,10]	3,62 [3,44; 3,74]	3,64 [3,33; 3,95]	4,06 [3,68; 4,25]	3,68 [3,58; 3,70]	4,63–6,08
Hb, г/л	145,0 [142,0; 145,0]	143,8 [142,0; 147,5]	126,2 [123,0; 131,0]	112,8* [110,0; 122,0]	107,3 [104,0; 111,0]	105,7 [100,0; 109,0]	113,0 [111,0; 115,0]	109,4 [98,0; 117,0]	137,0–175,0
Hct, %	41,6 [40,5; 43,8]	42,8 [40,3; 45,0]	34,7 [35,9; 40,40]	33,64* [30,0; 36,0]	33,0 [32,1; 34,9]	31,27 [30,0; 32,0]	35,74 [35,0; 36,7]	33,83 [32,5; 36,0]	40,1–51,0
MCV, фл	88,7 [79,7; 89,2]	88,6 [84,0; 90,0]	88,1 [85,8; 90,5]	88,2 [84,0; 91,0]	88,2 [87,2; 88,7]	88,7 [85,0; 92,0]	88,4 [86,6; 87,7]	88,9 [84,0; 92,0]	79,0–92,2
MCH, пг	29,6 [28,1; 30,3]	29,8 [28,2; 31,6]	29,2 [27,8; 30,5]	29,4 [28,0; 30,9]	29,3 [29,1; 30,4]	29,5 [27,8; 30,3]	29,6 [26,9; 30,4]	29,8 [28,0; 30,6]	25,7–32,2
MCHC, г/л	353, 7 [339,0; 365,0]	337, 6 [328,5; 348,0]	331,0 [324,0; 338,0]	334,5 [324,0; 343,0]	326,0 [323,0; 335,0]	328,9 [325,0; 335,0]	336,6 [323,0; 338,0]	335,0 [331,0; 340,0]	323,0–365,0
RDW-CV, %	11,9 [11,6; 13,0]	13,5 [12,8; 14,4]	14,1* [13,4; 14,9]*	13,8 [12,4; 13,9]	15,5 [14,8; 16,3]	13,7 [13,2; 14,4]	17,1 [14,3; 18,7]	13,4 [13,0; 14,4]	11,6–14,4
RDW-SD, фл	35,6 [35,1; 42,3]	43,4 [42,4; 43,6]	44,7* [44,3; 46,1]	43,1 [42,2; 43,7]	48,2* [43,6; 49,1]	44,4 [43,8; 45,1]	50,4* [44,0; 52,3]	42,6 [42,1; 44,8]	35,1–43,9
Примечание: * достоверность различий. Note: *reliability of differences.									

При поступлении в стационар показатели анемического синдрома (RBC, Hb, Hct, ЭИ и RDW) в обеих группах находились в пределах ПИ. В 1-е сут после оперативного вмешательства отмечалось снижение количества RBC в обеих группах (в 1-й группе на 14,57 % от исходных значений, во 2-й – на 29,58 %). На 3-и сут сохранялась тенденция к снижению количества RBC в 1-й группе на 16,58 %, во 2-й – на 4,71 % по сравнению с 1-ми сут после оперативного вмешательства. На 6-е сут наблюдалось

повышение количества RBC в 1-й группе на 12,15 %, во 2-й – на 1,10 % по сравнению с 3-ми сут после оперативного вмешательства. Минимальные значения количества RBC были в обеих группах на 3-и сут после хирургического вмешательства (табл. 1).

Количество Hb в 1-е сут после оперативного вмешательства снижалось в обеих группах (в 1-й группе на 12,97 % от исходных значений, во 2-й на 21,56 %). На 3-и сут сохранялась тенденция к снижению количества Hb в 1-й группе на 14,97 %, во 2-й – на 6,3 % по сравнению с 1-ми сут после оперативного вмешательства. На 6-е сут отмечалось повышение количества Hb в 1-й группе на 5,31 %, во 2-й – на 1,10 % по сравнению с 3-ми сут после оперативного вмешательства (табл. 1).

Hct в 1-е сут после оперативного вмешательства снизился в обеих группах (в 1-й группе на 19,9 % от исходных значений, во 2-й – на 23,7 %). На 3-и сут сохранялась тенденция к снижению количества Hct в 1-й группе на 5,15 %, во 2-й на 7,6 % по сравнению с 1-ми сут после оперативного вмешательства. На 6-е сутки отмечалось повышение количества Hct в 1-й группе на 8,3 %, во 2-й на 8,19 % по сравнению с 3-ми сут после оперативного вмешательства (табл. 1).

Изменения ЭИ (MCV, MCH, MCHC) в обеих группах были в пределах РИ (табл. 1).

При сопоставлении динамики изменения RBC, Hb, Hct и ЭИ в группах было выявлено, что динамика изменения этих показателей у пациентов 1-й и 2-й групп была однонаправленной со снижением на 1-е и 3-и сутки после операции с последующим повышением на 6-е сут (табл. 1).

У пациентов 1-й группы в 1-е и 3-и сут после операции отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение значений показателей анизоцитоза эритроцитов (RDW-CV, RDW-SD), на 6-е сутки сохранялась тенденция к достоверному ($p < 0,05$) увеличению их значений. У пациентов 2-й группы значения показателей анизоцитоза эритроцитов в 1-е и 3-и сут отмечалось их увеличение, на 6-е сут – их снижение (табл. 1). При сопоставлении результатов определения показателей анизоцитоза эритроцитов в группах обнаружены диаметрально противоположные изменения на 6-е сут после оперативного вмешательства: в 1-й группе дальнейшее повышение, а во 2-й – снижение. Кроме того, у пациентов 2-й группы изменения показателей анизоцитоза эритроцитов на всех этапах лечения происходили в пределах РИ, а у пациентов 1-й группы за пределами верхнего РИ (табл. 1).

Динамика изменения PLT и TI в периферической крови у пациентов с ИБС представлена в таблице 3.

Таблица 3. Динамика изменения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца
Table 3. Dynamics of changes in platelet counts and platelet indices in peripheral blood in patients with coronary heart disease

Показатель	Этапы исследования								РИ
	При поступлении		1 сут после операции		3 сут после операции		6 сут после операции		
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
PLT, 10 ⁹ /л	222,8 [209,0; 220,0]	211,4 [187,0; 258,0]	211,3 [202,0; 220,5]	186,5 [147,0; 244,0]	175,7 [171,0; 178,5]	157,4 [129,0; 212,0]	243,4 [204,0; 287,0]	217,3 [203,0; 242,0]	156,2– 357,0
PDW, %	10,4 [8,8; 11,0]	12,8 [12,6; 15,2]	12,2 [10,4; 11,0]	13,8 [12,0; 15,0]	14,2 [11,2; 11,8]	14,0 [12,0; 15,0]	12,5 [12,2; 12,6]	12,1 [11,0; 15,0]	8,8–15,2
MPV, фл	9,5 [9,5; 11,4]	10,4 [10,1; 11,2]	10,7 [10,5; 11,0]	11,2 [10,2; 12,1]	11,7 [11,2; 11,8]	11,6 [11,2; 12,0]	10,5 [10,4; 10,6]	11,1 [11,0; 11,7]	8,6–12,1
P-LCR	31,5 [29,5; 33,4]	28,1 [22,1; 33,0]	40,3* [38,8; 42,8]	32,8 [26,5; 38,9]	46,3* [44,4; 48,7]	36,3 [30,5; 38,0]	50,1* [46,3; 52,3]	32,4 [28,0; 36,0]	15,5– 38,9
PCT, %	0,24 [0,23; 0,25]	0,22 [0,19; 0,30]	0,23 [0,22; 0,24]	0,20 [0,16; 0,22]	0,20 [0,16; 0,22]	0,18 [0,14; 0,20]	0,25 [0,22; 0,29]	0,24 [0,20; 0,28]	0,16– 0,36

Примечание: * достоверность различий.
Note: *reliability of differences.

При поступлении в стационар показатели PLT и TI были в пределах РИ. В 1-е сут после оперативного вмешательства отмечалось снижение PLT и PCT в обеих группах, сохранялась тенденция к снижению на 3-и сут, на 6-е сут наблюдалось повышение PLT и PCT. Изменения PLT и PCT в послеоперационном периоде в обеих группах в пределах РИ (табл. 2).

Динамика изменения PDW и MPV в послеоперационном периоде в обеих группах диаметрально противоположна динамике изменения PLT и PCT: в 1-е и 3-и сут после операции на фоне снижения PLT и PCT отмечалось повышение PDW и MPV; на 6-е сут после операции на фоне повышения PLT и PCT наблюдалось снижение PDW и MPV. Изменения PDW и MPV в послеоперационном периоде в обеих группах в пределах РИ (табл. 2).

Динамика изменения P-LCR у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде диаметрально противоположна динамике изменения PLT и PCT: в 1-е и 3-и сут после операции на фоне снижения PLT и PCT отмечалось повышение P-LCR; на 6-е сут после операции на фоне повышения PLT и PCT наблюдалось снижение P-LCR. Изменения P-LCR в послеоперационном периоде в пределах РИ (табл. 2).

У пациентов 1-й группы в 1-е сут после операции отмечалось повышение P-LCR на 12,8 % по сравнению с исходными значениями. На 3-и и 6-е сут сохранялась тенденция к повышению (на 3-и сут на 15,8 % по сравнению с 1-ми, и на 6-е сут – 6 % по сравнению с 3-и сут). Значения P-LCR в послеоперационном периоде выше верхнего РИ (табл. 2).

При сопоставлении динамики изменений PLT и TI в группах было установлено, что у пациентов 1-й группы наблюдалось увеличение P-LCR в послеоперационном периоде по сравнению со 2-й группой (табл. 1).

Динамика изменения количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с ИБС представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика изменения количества лейкоцитов и показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с ишемической болезнью сердца

Table 4. Dynamics of changes in the number of leukocytes and leukocyte formula parameters in patients with coronary heart disease

Показатель	Этапы исследования								РИ
	При поступлении		1 сут после операции		3 сут после операции		6 сут после операции		
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
WBC, 10 ⁹ /л	6,52 [6,16; 7,08]	6,02 [5,10; 8,07]	13,01* [12,75; 13,49]	13,34* [11,45; 14,60]	8,62 [8,14; 8,97]	8,88 [7,70 9,10]	5,70 [3,97 6,79]	6,68 [6,52 8,0]	4,0–8,8
Neut, %	56,32 [55,2; 63,0]	59,07 [51,8 65,9]	83,68 [83,2; 85,2]	83,13 [78,0; 88,0]	65,68 [65,2; 67,1]	64,1 [58,4; 68,0]	54,38 [50,2; 60,5]	58,8 [50,2; 60,5]	45,0– 75,0
Lymph, %	35,62 [34,4; 35,4]	35,45 [25,2; 38,0]	6,75 [5,15; 8,35]	6,88 [5,0; 9,6]	21,63 [19,45; 25,45]	21,0 [16,0; 25,5]	30,96 [26,7; 34,4]	33,0 [29,0; 35,5]	25,0– 55,0
Mono, %	6,66 [6,1; 7,7]	7,23 [5,0 9,5]	9,35 [7,65; 11,05]	8,3 [7,0; 10,5]	11,43 [9,2; 11,75]	11,58 [9,0; 11,98]	10,6 [9,9; 11,4]	10,26 [8,2; 12,0]	0–12,0
EO, %	1,86 [1,5; 2,4]	1,37 [1,0; 1,4]	0,03 [0,0; 0,1]	0,03 [0,0; 0,1]	0,87 [0,07; 0,12]	0,81 [0,03; 1,3]	1,48 [0,9; 1,89]	1,75 [1,1; 2,05]	1,0–5,0
Baso, %	0,6 [0,52; 0,68]	0,32 [0,2; 0,5]	0,23 [0,12; 0,35]	0,18 [0,1; 0,25]	0,26 [0,02; 0,04]	0,23 [0,2; 0,3]	0,58 [0,3; 0,8]	0,53 [0,4; 0,65]	0–2,0
IG, %	0	0	0,38 [0,15; 0,55]	0,39 [0,25; 0,55]	0,35 [0,15; 0,50]	0,36 [0,35; 0,60]	0,3 [0,2; 0,5]	0,31 [0,25; 0,55]	0–0,6
Примечание: *достоверность различий Note: *reliability of differences									

При поступлении в стационар количество WBC и значения показателей лейкоцитарной формулы были в пределах РИ. В 1-е сут после оперативного вмешательства отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение количества WBC в обеих группах (в 1-й группе – 99,54 %, во 2-й группе – 121,6 % по сравнению с исходными значениями). На 3-и сут наблюдалось снижение количества WBC в обеих группах по сравнению с 1-ми сутками после оперативного вмешательства, на 6-е сут сохранялась тенденция к снижению, значения WBC достигали исходных (табл. 4).

Динамика изменения Neut была аналогична динамике изменения WBC (табл. 4).

Динамика изменения Lymph, EO, Baso в обеих группах диаметрально противоположна динамике изменения WBC и Neut: на 1-е сут после оперативного вмешательства отмечалось снижение относительного количества Lymph, EO, Baso, на 3-и и последующие повышение (табл. 4).

Моно в обеих группах повышались на 1-е сут, на 3-и сут сохранялась тенденция к повышению с максимальными значениями, на 6-е сут наблюдалось снижение их количества. Данные показатели изменялись в пределах РИ (табл. 4).

Количество IG в 1-е сут после операции повышалось в обеих группах, на 3-и и последующие отмечалось снижение. Изменения в пределах РИ (табл. 4).

При сопоставлении динамики изменения количества WBC, показателей лейкоцитарной формулы в группах не выявлено различий, изменения в группах были одинаковыми (табл. 4).

Обсуждение. На сегодняшний день значение показателей ОАК изучено у пациентов с онкопатологией и COVID-19, соматической патологией (артериальной гипертензией, сахарным диабетом) и COVID-19 [2, 14, 15]. Однако имеются пробелы в знаниях о значении показателей ОАК у кардиохирургических пациентов и COVID-19. Это послужило поводом для ретроспективного изучения динамики изменений показателей ОАК у пациентов, оперированных по поводу ИБС на фоне COVID-19, для определения показателя или группы показателей ОАК, указывающих на наличие инфекции. В связи с чем были сформированы две группы пациентов, которые на дооперационном этапе были клинически, инструментально и лабораторно сопоставимы: 1-я группа – пациенты с ИБС и COVID-19; 2-я группа – пациенты с ИБС без COVID-19 [2, 3].

Операции на коронарных сосудах сердца сопровождаются кровопотерей, в результате чего в послеоперационном периоде отмечается снижение количества RBC и Hb, что приводит к развитию гемической анемии. Пациенты с анемией, даже в легкой степени, имеют высокий риск развития внутрибольничных послеоперационных осложнений. Это обусловлено тем, что при анемии снижается насыщение крови кислородом, в результате чего развивается тканевая гипоксия, которая приводит к нарушению функционирования всех органов и систем, в том числе и иммунной [16–18].

К лабораторным маркерам анемического синдрома относятся RBC, Hb, Hct, ЭИ и RDW [2, 16–19]. У пациентов с ИБС и COVID-19 (1-я группа) динамика изменений RBC, Hb, Hct, несмотря на развитие COVID-19 ассоциированной пневмонии, была такой же, как у пациентов с ИБС без COVID-19 (2-я группа): снижение в 1-е сут после операции, с сохранением тенденции к снижению на 3-и сут после операции, с последующим повышением на 6-е сутки (табл. 1). Несмотря на то, что в литературе [4–6] имеются данные о снижении RBC, Hb и Hct у пациентов с COVID-19, мы не выявили различий в динамике изменения RBC, Hb и Hct в группах, и, на наш взгляд, изменения были характерны для пациентов кардиохирургического профиля с благоприятным и неосложненным течением раннего послеоперационного периода.

Изменения ЭИ в обеих группах были одинаковыми, в пределах РИ, указывали на развитие на 3-и сут после операции нормохромной и нормоцитарной анемии. Данные изменения характерны для кардиохирургических пациентов, связаны с кровопотерей в раннем послеоперационном периоде и развитием постгеморрагической анемией.

RDW-CV, RDW-SD – показатели анизоцитоза эритроцитов, отражают степень гетерогенности эритроцитов [17–19]. Повышение значений RDW-CV и RDW-SD имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для диагностики заболеваний, сопровождающихся гипоксией: венозной тромбозомболии, пневмонии и хронической обструктивной болезни легких [4, 5]. У пациентов с ИБС и COVID-19 (1-я группа) значения RDW-CV и RDW-SD имеют тенденцию к увеличению на всех этапах послеоперационного периода, в отличие от пациентов с ИБС без COVID-19 (2-я группа). Не зависят от динамики изменения RBC, Hb и Hct. Имеют отрицательную корреляцию ($r = -0,8$, $p < 0,05$) с уровнем насыщения кислородом гемоглобина, то есть чем меньше уровень насыщения кислородом гемоглобина, тем выше значения RDW-CV и RDW-SD. Полученные нами результаты указывают на развитие тканевой гипоксии уже в 1-е сут послеоперационного периода до появления клинических признаков COVID-19 ассоциированной пневмонии.

Основная функция PLT – гемостатическая [2, 9, 20, 21]. У пациентов 1-й и 2-й групп динамика изменения PLT и PCT была однонаправленной: в 1-е и 3-и сут после операции отмечалось их снижение, минимальные значения наблюдались на 3-и сут. Что обусловлено потреблением PLT для выполнения гемостатической функции. Между PLT и PCT имеется положительная корреляция (зависимость), то есть снижение количества PLT сопровождается снижением значений PCT, который является расчетным показателем и зависит от количества PLT.

PDW и MPV – расчётные показатели, которые характеризуют морфологию PLT, и указывают на их гетерогенность [2, 9, 19–24]. Динамика изменения PDW и MPV была однонаправленной у пациентов 1-й и 2-й групп: на фоне снижения PLT в 1-е и 3-и сут после операции отмечалось повышение значений PDW и MPV; на 6-е сут после операции на фоне повышения PLT снижение PDW и MPV. Между PLT и PDW, MPV имеется отрицательная корреляция (зависимость), т. е. снижение количества PLT сопровождалось повышением значений PDW и MPV, и, наоборот, повышение количества PLT – снижением значений PDW и MPV. Повышение значений PDW и MPV указывает на активацию тромбоцитопоэза и появление в периферической крови гетерогенных форм PLT в ответ на снижение их количества [2, 9, 19, 20].

Важно отметить, что изменения PLT, PCT, PDW и MPV у пациентов 1-й и 2-й групп были в пределах РИ.

У пациентов 1-й группы наблюдалось достоверное повышение значений P-LCR в послеоперационном периоде, в отличие от пациентов 2-й группы. У пациентов 2-й группы изменения P-LCR в послеоперационном периоде происходили в пределах РИ и находились в зависимости от количества PLT (снижение PLT сопровождалось повышением P-LCR, и, наоборот, повышение PLT – снижением P-LCR). У пациентов 1-й группы изменения P-LCR в послеоперационном периоде выходили за верхний РИ.

P-LCR – расчетный показатель, который указывает на наличие в крови крупных, реактивных форм PLT, готовых между собой агрегировать и адгезировать с образованием тромбов [2, 9, 19–21]. Повышение значений P-LCR имеет высокую отрицательную прогностическую ценность для диагностики заболеваний, сопровождающихся тромбозами, венозной тромбоэмболией, пневмонией и COVID-19 [22–25]. Полученные нами результаты указывают на развитие тромбозов уже в 1-е сут послеоперационного периода до появления клинических признаков COVID-19 ассоциированной пневмонии.

Данные о значении количества WBC и значения показателей лейкоцитарной формулы у пациентов с COVID-19 противоречивы [26–30]. Одни авторы обнаружили, что COVID-19 сопровождался повышением количества WBC, Neut, Mono за счет снижения Lymph [26–28]. Другие авторы выявили низкие значения WBC, Neut и Lymph [29, 30]. Противоречивость данных авторы объясняют региональными особенностями, в связи с чем рекомендуют использовать в качестве группы сравнения пациентов с такой же патологией, но без COVID-19, а не здоровых лиц [24]. В нашем исследовании мы не выявили различий в динамике изменений WBC, Neut, Mono, Lymph, EO, Baso в группах. Динамика изменений была характерна для течения раннего послеоперационного периода у пациентов, оперируемых по поводу ИБС: в 1-е и 3-и сут после операции повышение WBC, Neut и снижение Lymph в ответ на хирургическую травму, и, наоборот, на 6-е сутки снижение WBC, Neut и повышение Lymph на снижение воспалительного ответа [2, 27, 31].

Таким образом, мы не выявили характерные и описанные для COVID-19 изменения в ОАК: снижение количества RBC, Hb, PLT и Lymph; повышение WBC и Neut. Возможно, это обусловлено тем, что пациенты в периоперационном периоде для профилактики послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений получали противомикробные препараты, а также недостаточно выраженным синдромом системного воспалительного ответа («цитокиновым штормом»), который, как правило, развивается на 7–14 сут после появления первых симптомов.

У пациентов с ИБС и COVID-19 в ранние послеоперационные периоды мы обнаружили увеличение показателей анизоцитоза эритроцитов до появления клинических признаков COVID-19-ассоциированной пневмонии, что указывает на развитие тканевой гипоксии, а также на увеличение значений P-LCR, что свидетельствует о высоком риске развития тромбоэмболических осложнений, которые сопряжены с воспалительным системным ответом. Полученные нами данные совпадают с данными других авторов [16, 23–25].

Заключение. Основным методом лабораторной диагностики COVID-19 является полимеразная цепная реакция. Однако у этого метода есть недостатки: ложноотрицательные результаты. Кроме того, инкубационный период инфекции может составлять до 14 дней и не проявляться клинически,

следовательно, существует вероятность поступления пациентов на хирургическое лечение с инфекцией. Это указывает на поиски дополнительных инструментов для диагностики COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца, поступающих на оперативное лечение.

Общий анализ крови доступен в лечебных учреждениях различного звена, быстро выполним за счет оснащения клиничко-диагностических лабораторий автоматическими гематологическими анализаторами.

Результаты нашего исследования установили, что показатели анизоцитоза эритроцитов и число крупных тромбоцитов могут быть использованы для диагностики COVID-19 у пациентов с ишемической болезнью сердца в качестве дополнительных критериев инфекции. К пациентам с выявленными изменениями в общем анализе крови должен применяться принцип «инфекционной настороженности»: изоляция пациентов, повторное взятие биологического материала для ПЦР-теста на COVID-19; перевод в специализированное лечебное учреждение для дальнейшего лечения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Bolliger D., Mauermann E., Buser A. Preoperative anaemia in cardiac surgery: preoperative assessment, treatment and outcome // *British Journal of Anaesthesia*. 2022. Vol. 128, no. 4. P. 599–602. doi: 10.1016/j.bja.2021.12.049.
2. Петрова О. В. Молекулярные предикторы осложнений в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Астрахань, 2022. 274 с.
3. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Бирюкова Л. А., Абдиримов Ш. И., Шашин С. А., Никулина Д. М., Колесников В. Н. Клиничко-инструментальные данные пациентов с ишемической болезнью сердца и COVID-19 // *Прикаспийский вестник медицины и фармации*. 2025. Т. 6, № 3. С. 38–46. doi: 10.17021/2712-8164-2025-3-38-46.
4. Bayraktar M., Tekin E., Kocak M. N. How to diagnose COVID-19 in family practice? Usability of complete blood count as a COVID-19 diagnostic tool: a cross-sectional study in Turkey // *BMJ Open*. 2023. Vol. 13, no. 4. P. e0694993. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069493.
5. Abd El-Lateef A. E., Ismail M. M., Thabet G., Cabrido N. A. Complete blood cells count abnormalities in COVID-19 patients and their prognostic significance: single center study in Makkah, Saudi Arabia // *Saudi Medical Journal*. 2022. Vol. 43, no. 6. P. 572–578. doi: 10.15537/smj.2022.43.6.20210893.
6. Wang Y., Li X., Xu J., Zhou Q. A complete blood count-based multivariate model for predicting the recovery of patients with moderate COVID-19: a retrospective study // *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, no. 1. P. 18262. doi: 10.1038/e41598-022-23285-8.
7. Luo W., Wang W., Wu D., Jian L., Jian L., Lin Y., Yao X. Peripheral lymphocyte count and viral clearance in COVID-19 // *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2022. Vol. 32, no. 12. P. 1637–1639. doi: 10.299271/jcsp. 2022.12.1637.
8. Liu H., Yang Q., Lei F., Zhang C., Qin J. J., Chen Z., Zhu L., Sonug X., Bai L., Huang X., Liu W., Zhou F., Chen M. M., Zhao Y. C., Zhang X. J., She Z. G., Xu Q., Ma X., Zhang P., Li Y. X., Zhang X., Yang J., Xie J., Ye P., Azzolini E., Aghemo A., Ciccarelli M., Condorelli G., Stefanini G. G., Xia J., Zhang B. H., Yuan Y., Wei X., Wang Y., Cai J., Li H. Development and validation of a risk score using complete count to predict in hospital mortality in COVID-19 patients // *Medicine*. 2021. Vol. 2, no. 4. P. 435–477. doi: 10.1016/j.medj.2020.12.013.
9. Петрова О. В., Гордеева О. Б., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных // *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т. 9, № 3. С. 38–46.
10. Петрова О. В., Шабанова Г. Р., Егорова Т. Г. Референтные интервалы количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора Sysmex ХТ 2000I // *Гематология и трансфузиология*. 2016. Т. 61, № 3. С. 153–156. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156.

11. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Уртаева З. А., Кчибеков Э. А., Мартиросов М. Ю., Грачева Н. П., Егорова Т. Г., Зурнаджянц В. А. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000I» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 3. С. 117–125.
12. Петрова О. В., Шашин С. А., Шабанова Г. Р., Мурыгина О. И., Панова Е. В., Левина Н. Н., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А. Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000I» // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 1. С. 93–103.
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10. URL: www.rosminzdrav.ru (дата обращения 08.02.2021).
14. Zhang H., Cao X., Kong M., Huang L., He P., Pan S., Li J., Lu Z. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19 // *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020. Vol. 42, no. 6. P. 780–787. doi: 10.1111/ijlh.13291.
15. Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В., Вишняков Д. С., Гражданкин А. А., Гилязова И. Р., Насибуллина А. Х., Кислицина М. В., Вахитова А. А., Золотухин К. Н., Кабиров И. Р., Павлов В. Н. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022. Т. 19, № 5. С. 55–62. doi: 10.2129/2078-56-58-2022-19-5-55-62.
16. Dulkadir R., Ozteican Gunduz B. Differentiating COVID-19 and influenza in children: hemogram parameters as diagnostic tools // *Frontiers in Public Health*. 2024. Vol. 12. P. 1377785. doi: 10.3389/fpubh.2024.1377785.
17. Musallam K. M., Tamim H. M., Richards T., Spahn D. R., Rosendaal F. R., Habal A., Khreises M., Dahdaleh F. S., Khavandi K., Sfeir P. M., Soweid A., Hoballah J. J., Taher A. T., Jamali F. R. Preoperative anaemia and postoperative outcome in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2011. Vol. 378, no. 9800. P. 1396–1407. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
18. Gloff M. S., Mazzeffi M., Eaton M. Preoperative anemia treatment in cardiac surgery: past due and time to act // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023. Vol. 37, no. 2. P. 276–278. doi: 10.1053/j.jvca.2022.10.028.
19. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение определения тромбоцитарных индексов у больных после коронарного шунтирования // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014. Т. 7, № 3. С. 58–62.
20. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца // *Клиническая медицина*. 2014. Т. 92, № 8. С. 20–26.
21. Atik D., Kaya H. B. Evaluation of relationship of MPV, RDW and PVI parameters with disease severity in COVID-19 patients // *Acta Clinica Croatica*. 2021. Vol. 60, no 1. P. 103–114. doi: 10.20471/acc. 2021.60.01.15.
22. Jiang P., Song Y., Xu J. J., Ma Y. L., Tang X. F., Yao Y., Wang H. H., Yang Y. J., Gao R. L., Qiao S. B., Xu B., Yuan J. Q., Zhong Y. Long-term prognostic value platelet volume in patients with stable coronary artery disease undergoing elective coronary intervention // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 100, no. 9. P. 679–684. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.007.
23. Tian C., Song J., He D., Wu J., Sun Z., Sun Z. Predictive value of mean platelet volume/platelet count for prognosis in acute myocardial infarction // *International Heart Journal*. 2018. Vol. 59, no. 2. P. 286–292. doi: 10.1536/inj.17-212.
24. Güçlü E., Kocayigit H., Okan H. D., Erkorkmaz U., Yürümez Y., Yaylaci S., Koroglu M., Uzun C., Karabay O. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2020. Vol. 66, no. 8. P. 1122–1127. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1122.
25. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease // *Journal of Clinical Pathology*. 2021. Vol. 74, no. 11. P. 750–751. doi: 10.1136/jclinpath-202-206933.
26. Bedel C., Korkut M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 // *Shok*. 2021. Vol. 56, no 5. P. 874. doi: 10.1097/SHK.0000000000001712.
27. Губенко Н. С., Бутко А. А., Плисюк А. Г., Орлова Я. А. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021. Т. 2, № 1. С. 90–101. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.
28. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А. Клинический случай развития постинфарктной аневризмы левого желудочка у пациента после перенесенного COVID-19 // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023. Т. 20, № 1. С. 176–184. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-1-176-184.
29. Изможерова Н. В., Попов А. А., Цветков А. И., Кадников Л. И., Испавский В. Е., Кича Д. И. Сравнительный анализ гемограммы курящих пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от наличия COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких*. 2022. Т. 100, № 7. С. 41–46. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-41-46.

30. Ravindra R., Ramamurthy P., Aslam S. SM., Kulkarni A. KS., Ramamurthy P. S. Platelet indices and platelet to lymphocyte ratio (PLR) as markers for predicting COVID-19 infection severity // *Cureus*. 2022. Vol. 14, no. 8. E28206. doi: 10.7759/cureus.28206.

31. Зыков М. В., Барбараш О. Л. Патогенетические и клинические аспекты острого коронарного синдрома при гриппе и COVID-19 вопросы вакцинации // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022. Т. 11, № 4S. С. 163–172. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-163-173.

References

1. Bolliger D., Mauermann E., Buser A. Preoperative anaemia in cardiac surgery: preoperative assessment, treatment and outcome. *British Journal of Anaesthesia*. 2022; 128, 4: 599–602. doi: 10.1016/j.bja.2021.12.049.

2. Petrova O. V. Molekulyarnye prediktory oslozhneniy v rannem posleoperacionnom periode u kardiohimrgicheskikh bolnykh = Molecular predictors of complications in the early postoperative period in cardiac surgery patients. Astrakhan; 2022. 274 p. (In Russ.).

3. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Biryukova L. A., Abdirimov S. I., Shashin S. A., Nikulina D. M., Kolesnikov V. N. Clinical and instrumental data of patients with coronary heart disease and COVID-19. *Caspian Journal and of Medicine and Pharmacy = Prikaspiyskiy vestnik i farmatsii*. 2025; 6 (3): 38–46. doi: 10.17021/2712-8164-2025-3-38-46 (In Russ.).

4. Bayraktar M., Tekin E., Kocak M. N. How to diagnose COVID-19 in family practice? Usability of complete blood count as a COVID-19 diagnostic tool: a cross-sectional study in Turkey. *BMJ Open*. 2023; 13, 4: e0694993. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069493.

5. Abd El-Lateef A. E., Ismail M. M., Thabet G., Cabrido N. A. Complete blood cells count abnormalities in COVID-19 patients and their prognostic significance: single center study in Makkah, Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*. 2022; 43 (6): 572–578. doi: 10.15537/smj.2022.43.6.20210893.

6. Wang Y., Li X., Xu J., Zhou Q. A complete blood count-based multivariate model for predicting the recovery of patients with moderate COVID-19: a retrospective study. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 18262. doi: 10.1038/s41598-022-23285-8.

7. Luo W., Wang W., Wu D., Jian L., Jian L., Lin Y., Yao X. Peripheral lymphocyte count and viral clearance in COVID-19. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2022; 32 (12): 1637–1639. doi: 10.299271/jcpsp. 2022.12.1637.

8. Liu H., Yang Q., Lei F., Zhang C., Qin J. J., Chen Z., Zhu L., Sonug X., Bai L., Huang X., Liu W., Zhou F., Chen M. M., Zhao Y. C., Zhang X. J., She Z. G., Xu Q., Ma X., Zhang P., Li Y. X., Zhang X., Yang J., Xie J., Ye P., Azzolini E., Aghemo A., Ciccarelli M., Condorelli G., Stefanini G. G., Xia J., Zhang B. H., Yuan Y., Wei X., Wang Y., Cai J., Li H. Development and validation of a risk score using complete count to predict in hospital mortality in COVID-19 patients. *Med*. 2021; 2 (4): 435–477. doi: 10.1016/j.medj.2020.12.013.

9. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. The significance platelet indices in cardiosurgical patients. *Astrakhan Medical Journal*. 2014; 9 (3): 38–46 (In Russ.).

10. Petrova O. V., Shabanova G. R., Egorova T. G. Reference intervals for the white blood cell and differential white blood cell count in the adult population at the use of the automatic hematology analyzer Sysmex XT-2000I. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and transfuziology*. 2016; 61 (3): 153–156. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-153-156 (In Russ.).

11. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Urtaeva Z. A., Martirosov M. U., Gracheva N. P., Egorova T. G., Khibekov E. A., Zurnadzh'yants V. A. Reference intervals of the quantity of red blood cells, concentration of haemoglobin, haematocrit and the erythrocyte indices values at adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000I». *Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (3): 117–125 (In Russ.).

12. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Shabanova G. R., Murygina O. I., Panova E. V., Levina N. N., Khibekov E. A., Zurnadzh'yants V. A. Reference intervals for the platelet count and platelet indices in the adult population of the Astrakhan region of the automatic hematology analyzer «Sysmex XT 2000I». *Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (1): 96–103 (In Russ.).

13. Vremennye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)”, versiya 10 = Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID 19)”, version 10. URL: www.rosminzdrav.ru (accessed: 02.08.2021).

14. Zhang H., Cao X., Kong M., Huang L., He P., Pan S., Li J., Lu Z. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020; 42 (6): 780–787. doi: 10.1111/ijlh.13291.

15. Bakhtiyarova K. S., Papoyan A. O., Alekseyev A. V., Vishnyakov D. S., Grazhdankin A. A., Gilyazova I. R., Nasibullina A. Kh., Kislitsina M. V., Vakhitova A. A., Zolotukhin K. N., Kabirov I. R., Pavlov V. N. Early Changes in Clinical and Laboratory Parameters in Patients Who Died from COVID-19. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022; 19 (5): 55–62. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62 (In Russ.).

16. Dulkadir R., Ozteican Gunduz B. Differentiating COVID-19 and influenza in children: hemogram parameters as diagnostic tools. *Frontiers in Public Health*. 2024; 12: 1377785. doi: 10.3389/fpubh.2024.1377785.

17. Musallam K. M., Tamim H. M., Richards T., Spahn D. R., Rosendaal F. R., Habal A., Khreises M., Dahdaleh F. S., Khavandi K., Sfeir P. M., Soweid A., Hoballah J. J., Taher A. T., Jamali F. R. Preoperative anaemia and postoperative outcome in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378 (9800): 1396–1407. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61381-0.
18. Gloff M. S., Mazzeffi M., Eaton M. Preoperative anemia treatment in cardiac surgery: past due and time to act. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023; 37 (2): 276–278. doi: 10.1053/j.jvca.2022.10.028.
19. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. Significance of platelet indices determination in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2014; 7 (3): 58–62 (In Russ.).
20. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. The importance of thrombocytic indices in patients operated for chronic rheumatic heart disease. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine (Russian journal)*. 2014; 92 (8): 20–26 (In Russ.).
21. Atik D., Kaya H. B. Evaluation of relationship of MPV, RDW and PVI parameters with disease severity in COVID-19 patients. *Acta Clinica Croatica*. 2021; 60 (1): 103–114. doi: 10.20471/acc. 2021.60.01.15.
22. Jiang P., Song Y., Xu J. J., Ma Y. L., Tang X. F., Yao Y., Wang H. H., Yang Y. J., Gao R. L., Qiao S. B., Xu B., Yuan J. Q., Zhong Y. Long-term prognostic value platelet volume in patients with stable coronary artery disease undergoing elective coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020; 100 (9): 679–684. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.09.007.
23. Tian C., Song J., He D., Wu J., Sun Z., Sun Z. / Predictive value of mean platelet volume/platelet count for prognosis in acute myocardial infarction. *International Heart Journal*. 2018; 59 (2): 286–292. doi: 10.1536/inj.17-212.
24. Güçlü E., Kocayigit H., Okan H. D., Erkorkmaz U., Yürümez Y., Yaylaci S., Koroglu M., Uzun C., Karabay O. Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2020; 66 (8): 1122–1127. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1122.
25. Rampotas A., Pavord S. Platelet aggregates a marker of severe COVID-19 disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2021; 74 (11): 750–751. doi: 10.1136/jclinpath-202-206933.
26. Bedel C., Korkut M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19. *Shok*. 2021; 56 (5): 874. doi: 10.1097/SHK.0000000000001712.
27. Gubenko N. S., Butko A. A., Plisyuk A. G., Orlova Ya. A. Relationship of general blood test indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practices = Yuzhno-rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021; 2 (1): 90–101. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101|(In Russ.).
28. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A. A clinical case of postinfarction aneurysm development, in patient after COVID-19. *Journal of Volgograd State Medical University = Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2023; 20 (1): 176–184. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-1-176-184 (In Russ.).
29. Izmozherova N. V., Popov A. A., Tsvetkov A. I., Kadnikov L. I., Ispavsky V. E., Kicha D. I. Comparative hemograms analysis of smoking patients with COVID-19 and acute coronary syndrome. *Tuberkuloz i bolezni logkikh = Tuberculosis and lung diseases*. 2022; 100 (7): 41–46. doi: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-41-46 (In Russ.).
30. Ravindra R., Ramamurthy P., Aslam S. SM., Kulkarni A. KS., Ramamurthy P. S. Platelet indices and platelet to lymphocyte ratio (PLR) as markers for predicting COVID-19 infection severity. *Cureus*. 2022; 14 (8): E28206. doi: 10.7759/cureus.28206.
31. Zykov M. V., Barbarash O. L. Pathogenetic and clinical aspects of the development of acute coronary syndrome in influenza and COVID-19: vaccination issues. *Kompleksnye problem serdechno-sosudistyh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Disease*. 2022; 11 (4S): 163–172. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-163-172 (In Russ.).

Информация об авторах

О. В. Петрова, доктор медицинских наук, доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-3544-2266, e-mail: students_asma@mail.ru;

И. Г. Джалалова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0009-8700-0065, e-mail: irinadj-777@mail.ru;

Д. К. Тverdokhlebova, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6754-6348, e-mail: tverdiana@mail.ru;

Л. А. Бирюкова, кандидат медицинских наук, врач кардиолог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0008-7680-9769, e-mail: birukoval@bk.ru;

С. А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-1296-2031, e-mail: shashin_serгей@mail.ru;

В. Н. Колесников, кандидат медицинских наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0003-0637-1427, e-mail: KolesnikovVN@astra-cardio.ru.

Information about the authors

O. V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-3544-2266, e-mail: students_asma@mail.ru;

I. G. Dzhalalova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0009-8700-0065, e-mail: irinadj-777@mail.ru;

D. K. Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6754-6348, e-mail: tverdiana@mail.ru;

L. A. Biryukova, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0008-7680-9769, e-mail: birukoval@bk.ru;

S. A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-1296-2031, e-mail: shashin_sergey@mail.ru;

V. N. Kolesnikov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0003-0637-1427, e-mail: KolesnikovVN@astra-cardio.ru.

Статья поступила в редакцию 25.11.2025; одобрена после рецензирования 30.04.2026; принята к публикации 16.06.2026.

The article was submitted 25.11.2025; approved after reviewing 30.04.2026; accepted for publication 16.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.12-008.318

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-148-161>

**ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
У ЖЕНЩИН С ВАЗОМОТОРНЫМИ СИМПТОМАМИ
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЫ**

Руслан Фагимович Рахматуллин¹, Ольга Павловна Виноградова²

¹Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

²Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия

Аннотация. В исследованиях последних лет показана важная роль комбинированного применения антиаритмических средств с негормональными препаратами у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий и вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы. **Цель:** изучить гуморальные и вазомоторные нарушения у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий после хирургической менопаузы и оценить эффективность антиаритмической и негормональной терапии. **Материал и методы.** Обследованы 38 здоровых женщин в возрасте от 32 до 53 лет (1-я группа) и 46 женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий в возрасте от 36 до 57 лет с тяжелыми вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы (2-я группа). Методы исследования включали суточное мониторирование электрокардиограммы, оценку концентрации женских половых гормонов, оценку тяжести вазомоторных симптомов по шкале Грина. **Результаты исследования.** По результатам регрессионного анализа установлено, что частота пароксизмов фибрилляции предсердий зависит от частоты приливов ($\beta = -0,3387$, $p = 0,00009$), их продолжительности ($\beta = 0,2894$, $p = 0,00007$) и процента тяжелых приливов ($\beta = 1,0301$, $p < 0,001$). На длительность пароксизмов фибрилляции предсердий влияет продолжительность приливов ($\beta = 0,20347$, $p = 0,0019$) и процент тяжелых приливов ($\beta = 0,70824$, $p < 0,001$). Частота желудочковых сокращений при пароксизме фибрилляции предсердий зависит от частоты приливов ($\beta = 0,43395$, $p < 0,001$) и продолжительности приливов ($\beta = 0,65372$, $p < 0,001$). По результатам ROC – анализа установлены пороговые значения частоты приливов и процента тяжелых приливов, вызывающих увеличение количества и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы. **Выводы.** Выявлена связь фибрилляции предсердий у женщин после хирургической менопаузы с половыми гормонами и вазомоторными симптомами. Установлена высокая эффективность комбинации Метопролола с Пропафеноном в сочетании с негормональной терапией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хирургическая менопауза, вазомоторные симптомы, Метопролол, Пропафенон, негормональная терапия

Для цитирования: Рахматуллин Р. Ф., Виноградова О. П. Особенности терапии фибрилляции предсердий у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 148–161. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-148-161>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**FEATURES OF ATRIAL FIBRILLATION THERAPY
IN WOMEN WITH VASOMOTOR SYMPTOMS AFTER SURGICAL MENOPAUSE**

Ruslan F. Rakhmatullov¹, Olga P. Vinogradova²

¹Penza State University, Penza, Russia

²Penza Institute of Advanced Training of Doctors, Penza, Russia

Abstract. Recent studies have shown the important role of combined use of antiarrhythmic agents with non-hormonal therapy in women with paroxysms of atrial fibrillation with vasomotor symptoms after surgical menopause. **The purpose** of the article is to study humoral and vasomotor disorders in women with paroxysms of atrial fibrillation

after surgical menopause and to evaluate the effectiveness of antiarrhythmic and non-hormonal therapy. **Materials and methods.** The study included 38 healthy women aged 32 to 53 years (Group 1) and 46 women with paroxysms of atrial fibrillation aged 36 to 56 years with severe vasomotor symptoms after surgical menopause (Group 2). The research methods included daily electrocardiogram monitoring, assessment of the concentration of female sex hormones, assessment of the severity of vasomotor symptoms using the Greene scale. **Results.** It was found that the frequency of atrial fibrillation paroxysms depends on the frequency of hot flashes ($\beta = -0,3387$, $p = 0,00009$), their duration ($\beta = 0,2894$, $p = 0,00007$) and the percentage of severe hot flashes ($\beta = 1,0301$, $p < 0,001$). The duration of atrial fibrillation paroxysms is affected by the duration of hot flashes ($\beta = 0,20347$, $p = 0,0019$) and the percentage of severe hot flashes ($\beta = 0,70824$, $p < 0,001$). It was found that the ventricular rate during atrial fibrillation paroxysms depends on the frequency of hot flashes ($\beta = 0,43395$, $p < 0,001$) and the duration of hot flashes ($\beta = 0,65372$, $p < 0,001$). Based on the results of ROC-analysis, threshold values for the frequency of hot flashes and the percentage of severe hot flashes are established that cause an increase in the number and duration of atrial fibrillation paroxysms in women with vasomotor symptoms after surgical menopause. **Conclusion.** A relationship was found between atrial fibrillation in women after surgical menopause and sex hormones and vasomotor symptoms. A high efficiency of a combination of metoprolol with propafenone in combination with non-hormonal therapy is established.

Key words: atrial fibrillation, surgical menopause, vasomotor symptoms, metoprolol, propafenone and non-hormonal therapy

For citation: Rakhmatullov R. F., Vinogradova O. P. Features of atrial fibrillation therapy in women with vasomotor symptoms after surgical menopause. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 148–161. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-148-161> (In Russ.).

Введение. Национальная стратегия действий в интересах женщин, рассмотренная Правительством Российской Федерации и отраженная в распоряжении № 4356-р от 29.12.2022 г., определяет основные направления государственной политики, направленные на развитие программ профилактики и раннего выявления заболеваний, развитие и повышение приверженности здоровому образу жизни на всех этапах жизни женщины, повышение качества жизни женщин и развитие программ активного долголетия [1]. В связи с этим здоровье женщин, столкнувшихся с проявлениями климактерического синдрома, заслуживает особого междисциплинарного внимания. Наряду с органическими заболеваниями сердца, являющимися этиологическими факторами фибрилляции предсердий (ФП), существенная роль в возникновении аритмии принадлежит экстракардиальным причинам, в частности, заболеваниям и нарушениям функции женских половых гормонов [2, 3]. Это обусловлено непосредственным влиянием как на миокард женских половых гормонов, так и на нейроэндокринные и сосудистые механизмы [4, 5]. В результате гормонального дефицита и нарушения регуляторных механизмов во время менопаузы в миокарде предсердий возникают значительные электрофизиологические и морфологические изменения, поддерживающие дисперсию рефрактерных периодов и ФП [6, 7].

В последние годы все чаще появляются работы, свидетельствующие об учащении вазомоторных нарушений и пароксизмов ФП (ПФП) при климактерическом синдроме. Позднее было установлено, что гормональная терапия вазомоторных нарушений при климактерическом синдроме имеет серьезные побочные проявления [8–10]. Однако мы не нашли работ, в которых изучалось бы течение пароксизмов ФП на фоне вазомоторных нарушений после хирургической менопаузы. Только в единичных работах имеются указания о целесообразности предупреждения вазомоторных нарушений и ПФП после хирургической менопаузы совместным применением негормональных средств с антиаритмическими средствами [11, 12].

Цель: изучить гуморальные и вазомоторные нарушения у женщин с пароксизмами фибрилляции предсердий после хирургической менопаузы и оценить эффективность антиаритмической и негормональной терапии.

Материалы и методы. Одноцентровое открытое проспективное клиническое исследование проводилось на кафедре «Внутренние болезни» Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет». В исследование включены 84 женщины, которые были разделены на две группы. 1-я группа (контрольная) состояла из 38 здоровых женщин в возрасте от 32 до 53 лет (средний возраст $39,6 \pm 2,3$). Во 2-ю группу объединены 46 женщин с пароксизмами ФП в возрасте от 36 до 57 лет (средний возраст $42,7 \pm 1,8$) с тяжелыми вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы. Хирургическая менопауза в зависимости от оперативного вмешательства у 15 женщин была проведена в виде двусторонней овариэктомии, у 31 – гистерэктомии в сочетании с двусторонней овариэктомией. Критериями невключения в исследование явились другие формы ФП: ФП, связанные с клапанной, тиреоидной или иной патологией, отказ пациенток от участия в исследовании.

Среди больных с ПФП у 24 выраженность симптомов соответствовала EHRA II (52,2 %), у 16 (34,8 %) – EHRA IIa и у 6 – EHRA IIb (13,0 %). Осложнениями ФП были ухудшения качества жизни у 5 (11,0 %), снижение толерантности к физической нагрузке у 8 (17,4 %), когнитивные дисфункции у 9 (19,6 %) пациенток с ФП. У 14 женщин (30,4 %) аритмия протекала бессимптомно. Сопутствующие заболевания встречались у 11 женщин: у 6 (13,0 %) – транзиторная гипертензия, у 4 (8,7 %) – нарушение толерантности к глюкозе, у 1 (2,2 %) – хронический холецистит.

Всем пациенткам наряду с обычным клинико-лабораторным обследованием проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, оценка уровня международного нормализованного отношения (МНО) и женских половых гормонов, анкетирование по шкале SAMe-TT₂R₂ и Грина.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили на аппарате «Астрокард» (ЗАО «Медтек», Россия). Изучали наиболее значимые количественные показатели аритмии: количество и частоту пароксизмов ФП, а также частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) во время аритмии. В результате наблюдения за вазомоторной симптоматикой и пароксизмами ФП была выработана тактика медицинских мероприятий. Больные в дневниковых записях сопоставляли частоту, продолжительность и интенсивность приливов с частотой, длительностью и ЧЖС пароксизмов ФП. В 56,7 % случаев тяжелая вазомоторная симптоматика сопровождалась устойчивыми пароксизмами ФП.

УЗИ сердца проводили на аппарате Рускан-65 (НПО «Сканер», Россия) при синусовом ритме. Анализировали состояние стенок аорты на уровне клапанов и в восходящем отделе. Оценивали конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО, КДО) левого желудочка и их индексы, фракцию выброса (ФВ), сердечный и ударный индексы (УИ, СИ), переднезадний размер левого предсердия (ЛП), отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела (индекс ЛП) и предсердно-желудочковое отношение (ПЖО), вычисляемое путем деления размера ЛП на конечный диастолический размер левого желудочка.

Важно отметить, что ультразвуковые показатели у всех женщин были в пределах нормы, из-за не включения в исследование женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью, кардиомиопатией, клапанными поражениями, активным воспалительным процессом в миокарде, выраженной недостаточностью кровообращения.

Из 46 женщин 2-й группы у 24 (52,2 %) были признаки атеросклеротического уплотнения аорты. У женщин 2-й группы средняя величина КДО составила $91,8 \pm 2,9$ мл, индекса КДО – $59,6 \pm 1,7$ мл/м², КСО – $38,7 \pm 1,9$ мл, индекса КСО – $21,7 \pm 1,6$ мл/м², размер ЛП – $29,1 \pm 0,8$ мм, индекс ЛП – $18,1 \pm 0,8$ мм/м², ПЖО – $0,55 \pm 0,018$, ФВ – $67,2 \pm 1,9$ %. Учитывая нормальные исходные УЗ-показатели, их динамику на фоне терапии Метопрололом, Пропанормом и Бета-аланином не изучали.

Пробы крови для определения концентрации эстрадиола, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отношения ЛГ/ФСГ, глобулина, связывающего половой гормона (ГСПГ), ингибина В брали до и после хирургической менопаузы на фоне проводимого лечения комбинацией негормональных средств (НГС) с Метопрололом, НГС с Метопрололом и Пропафеноном. Уровень половых гормонов в крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas 8000, Roche Diagnostics, Швейцария). У женщин 1-й группы уровень половых гормонов определяли однократно.

Динамику вазомоторных симптомов после хирургической менопаузы оценивали по шкале Грина [13]. По результатам анкетирования 9 (19,6 %) женщин 2-й группы набрали от 35 до 58, а 37 (80,4 %) – свыше 59 баллов.

Метопролол («Метопролол», «Озон Фармацевтика», Россия) назначали в дозе 25–50 мг/сут под контролем ЭКГ и АД, Пропафенон («Пропанорм», «ПРО.МЕД.ЦС», Чехия) в дозе 150–450 мг/сут. Антиаритмическую эффективность Метопролола и комбинации Метопролола с Пропафеноном оценивали по данным ХМЭКГ и дневниковых записей больных. Проводимая антиаритмическая терапия считалась эффективной при прекращении частоты пароксизмов ФП на 70,0 % и более.

Негормональная терапия вазомоторных симптомов климактерического синдрома проводилась Бета-аланином («Клималанин», «РУСФИК», Франция) после консультации с врачом акушером-гинекологом. Доза корректировалась в зависимости от выраженности вазомоторных симптомов. При симптомах средней степени тяжести ($n = 9$) бета-аланин применялся однократно в дозировке 400 мг, при тяжелых симптомах ($n = 37$) 400 мг двукратно в день.

Антикоагулянтная терапия проводилась при CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 .

Результаты исследования были подвергнуты математической обработке в программе Statistica 13.3 («StatSoft», США). Тип распределения оценивали с помощью W-критерия Шапиро – Уилка.

В зависимости от результатов данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднее квадратичное отклонение, при распределении количественных показателей, отличных от нормального, данные выражались (Me) и 25, 75 процентилями (Me [Q1; Q3]).

При расчете статистической значимости в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента, а в двух несвязанных группах – критерий Манна – Уитни. Для расчета независимых предикторов рецидивирования ФП использовали многофакторный анализ. Для оценки влияния показателей использовали ROC – анализ с площадью под кривой. Пороговые значения для количественных предикторов устанавливали на основе ROC-анализа при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом при Пензенском государственном университете (протокол № 6 от 30.03.2018 г. и протокол № 10 от 28.06.2024 г.). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия до включения в исследование.

Результаты и обсуждение. Уровни половых гормонов у женщин 1-й и 2-й группы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели половых гормонов исследуемых групп
Table 1. Sex hormone levels in the study groups

Показатели	1-я группа, $n = 38$	2-я группа, $n = 46$		2-я группа на фоне лечения, $n = 46$		
		до хирургической менопаузы	после хирургиче- ской менопаузы	Бета-аланин	Бета-аланин+ метопролол	Бета-аланин + метопролол + пропафенон
Эстрадиол, пг/мл	138 [105,5; 182,0]	186,0 [140,5; 254,5] $p_{1-2} = 0,001$	42,5 [18,5; 61,5] $p_{2-3} < 0,001$	43,4 [22,0; 65,6] $p_{2-4} < 0,001$	37,0 [22,5; 47,4] $p_{2-5} < 0,001$	34,0 [23,0; 51,3] $p_{2-6} < 0,001$
ЛГ, мМЕ/л	4,4 [3,3; 5,7]	3,0 [2,1; 3,5] $p_{1-2} < 0,001$	68,5 [49,0; 97,0] $p_{2-3} < 0,001$	71,0 [44,5; 81,0] $p_{2-4} < 0,001$	62,0 [24,0; 82,5] $p_{2-5} < 0,001$	46,0 [30,0; 64,0] $p_{2-6} < 0,001$
ФСГ, мМЕ/л	2,9 [1,8; 3,3]	4,0 [3,1; 6,4] $p_{1-2} < 0,001$	98,5 [60,1; 140,0] $p_{2-3} < 0,001$	86,0 [55,0; 116,2] $p_{2-4} < 0,001$	80,0 [54,2; 122,5] $p_{2-5} < 0,001$	96,0 [53,5; 125,0] $p_{2-6} < 0,001$
ЛГ/ФСГ	1,6 [1,3; 1,9]	2,1 [1,8; 2,6] $p_{1-2} = 0,012$	0,56 [0,52; 0,62] $p_{1-2} = 0,012$	0,54 [0,50; 0,60] $p_{2-4} < 0,001$	0,52 [0,49; 0,58] $p_{2-5} < 0,001$	0,5 [0,47; 0,53] $p_{2-6} < 0,001$
ГСПГ, нмоль/л	89,8 [63,7; 111,8]	125,0 [58,0; 140,5] $p_{1-2} = 0,017$	16,5 [12,5; 22,0] $p_{2-3} < 0,001$	18,5 [10,0; 25,5] $p_{2-4} < 0,001$	16,1 [9,0; 21,5] $p_{2-5} < 0,001$	16,0 [10,5; 20,0] $p_{2-6} < 0,001$
Ингибин В, пг/мл	138,4 [104,5; 182,0]	206,5 [145,0; 267,5] $p_{1-2} < 0,001$	8,5 [4,5; 13,0] $p_{2-3} < 0,001$	8,7 [4,6; 14,5] $p_{2-4} < 0,001$	8,0 [4,5; 12,0] $p_{2-5} < 0,001$	8,7 [5,5; 12,5] $p_{2-6} < 0,001$
Примечание: ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ/ФСГ – отношение уровня лютеинизирующего гормона к уровню фолликулостимулирующего гормона; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; НГТ – негормональная терапия; p – уровень статистической значимости в группах; p_{1-2} между 1-й группой и 2-й до хирургической менопаузы; p_{2-3} между пациентками 2-й группы до и после хирургической менопаузы; p_{2-4} – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ; p_{2-5} – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ + метопролол; p_{2-6} – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ + метопролол + пропафенон. Note: LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; LH/FSH – luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone ratio; SHBG – sex hormone-binding globulin; NHT – non-hormonal therapy; p – statistical significance level in groups; p_{1-2} between group 1 and group 2 before surgical menopause; p_{2-3} between group 2 patients before and after surgical menopause; p_{2-4} – between patients before surgical menopause and those receiving NHT; p_{2-5} – between patients before surgical menopause and those receiving NHT + metoprolol; p_{2-6} – between patients before surgical menopause and those receiving NHT + metoprolol + Propafenone.						

Сопоставление уровня половых гормонов (табл. 1) показало, что у женщин второй группы до хирургической менопаузы, по сравнению с первой группой, уровень эстрадиола ($p_{1-2} = 0,001$), ФСГ ($p_{1-2} < 0,001$), ингибина В ($p_{1-2} < 0,001$) был достоверно выше.

Многие исследователи указывают на влияние структурных нарушений в женских половых органах и ФП на уровень и активность женских половых гормонов [14, 15]. Полученные нами данные в табл. 1 подтверждают данное предположение. В то же время мнение ряда других авторов о значении этих влияний не столь однозначно [16, 17].

Анализ уровня половых гормонов у женщин 2-й группы до и после хирургической менопаузы (табл. 1) выявил статистически значимое снижения уровня эстрадиола ($p_{2-3} < 0,001$), ГСПГ ($p_{2-3} < 0,001$), ингибина В ($p_{2-3} < 0,001$), а также увеличение уровня ЛГ ($p_{2-3} < 0,001$) и ФСГ ($p_{2-3} < 0,001$).

Также обращало на себя внимание отсутствие влияния антиаритмической и негормональной терапии на уровень половых гормонов у женщин.

В ряде исследований показано, что у женщин с ФП возникший эстрогеновый дефицит после хирургической менопаузы необходимо компенсировать гормональной заместительной терапией [18, 19]. В то же время результаты последних многоцентровых исследований показали возникновение серьезных негативных последствий заместительной гормональной терапии у больных с ФП после хирургической менопаузы [20, 21].

В таблице 2 представлено влияние хирургической менопаузы на вазомоторные симптомы, течение пароксизмов ФП и эффективность проводимой терапии.

Таблица 2. Динамика вазомоторных симптомов и течения пароксизмов фибрилляции предсердий у женщин второй 2-й группы до, после хирургической менопаузы и на фоне терапии

Table 2. Dynamic of vasomotor symptoms and atrial fibrillation in women of the 2nd group before and after surgical menopause and during therapy

Показатели	2-я группа, n = 46		2-я группа на фоне лечения, n = 46		
	до хирургической менопаузы	после хирургической менопаузы	Бета-аланин	Бета-аланин+ метопролол	Бета-аланин + метопролол + пропафенон
Частота приливов, сут	12,0 [5,5; 16,0]	19,0 [10,0; 28,0] $p_{1-2} < 0,001$	6,0 [4,0; 8,0] $p_{1-3} < 0,001$	4,0 [3,0; 5,5] $p_{1-4} < 0,001$	2,5 [2,0; 3,0] $p_{1-5} < 0,001$
Длительность приливов, с	17,0 [14,5; 19,5]	38,5 [32,0; 41,0] $p_{1-2} < 0,001$	7,0 [6,5; 8,0] $p_{1-3} < 0,001$	5,0 [4,0; 6,0] $p_{1-4} < 0,001$	3,0 [2,0; 4,0] $p_{1-5} < 0,001$
Интенсивность приливов	+++	+++	++	++	+
Тяжелые приливы, %	26,0 [16,0; 30,5]	60,0 [30,5; 78,0] $p_{1-2} < 0,001$	11,0 [8,0; 12,0] $p_{1-3} < 0,001$	7,0 [6,0; 8,0] $p_{1-4} < 0,001$	3,0 [2,0; 4,0] $p_{1-5} < 0,001$
Число ПФП, в год	25,0 [18,0; 27,0]	43,0 [25,5; 58,0] $p_{1-2} < 0,001$	27,0 [19,0; 30,5] $p_{1-3} = 0,397$	15,5 [13,5; 18,0] $p_{1-4} = 0,001$	7,0 [6,0; 8,0] $p_{1-5} < 0,001$
Длительность ПФП, мин	26,0 [19,5; 29,0]	36,0 [25,5; 41,5] $p_{1-2} = 0,01$	28,5 [21,5; 33,0] $p_{1-3} = 0,389$	12,0 [9,0; 14,0] $p_{1-4} < 0,001$	9,0 [5,5; 10,0] $p_{1-5} < 0,001$
ЧЖС при ПФП, уд/мин	121,5 [106,5; 132,5]	128,5 [116,5; 142,5] $p_{1-2} = 0,119$	118,0 [101,5; 136,0] $p_{1-3} = 0,851$	100,5 [92,0; 112,0] $p_{1-4} = 0,004$	94,0 [80,0; 103,5] $p_{1-5} < 0,001$

Примечание: ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; НГТ – негормональная терапия; p – уровень статистической значимости в группах; p1–2 между 1-й группой и 2-й до хирургической менопаузы; p2–3 между пациентками 2-й группы до и после хирургической менопаузы; p2–4 – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ; p2–5 – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ + метопролол; p2–6 – между пациентками до хирургической менопаузы и получающими НГТ + метопролол + пропафенон.

Note: AFP – atrial fibrillation paroxysms; VR – ventricular rate; NHT – non-hormonal therapy; p – level of statistical significance in groups; p1–2 between group 1 and group 2 before surgical menopause; p2–3 between patients in group 2 before and after surgical menopause; p2–4 – between patients before surgical menopause and receiving NHT; p2–5 – between patients before surgical menopause and receiving NHT + metoprolol; p2–6 – between patients before surgical menopause and receiving NHT + metoprolol + Propafenone.

Приведенные данные (табл. 2) свидетельствуют о тесной связи вазомоторных симптомов и пароксизмов ФП с уровнем половых гормонов у женщин (табл. 1).

У женщин 2-й группы после хирургической менопаузы выявлено увеличение частоты приливов на 43,3 % ($p < 0,001$), длительности приливов на 52,5 % ($p < 0,001$). При анализе интенсивности приливов установлено увеличение процента тяжелых приливов с 21,7 до 54,3 %. Аналогичная динамика отмечена и с пароксизмами ФП. Частота пароксизмов ФП увеличилась на 47,3 % ($p < 0,001$), длительность аритмии – на 26,3 % ($p < 0,001$) и ЧЖС при пароксизмах ФП – на 8,2 % ($p > 0,05$).

В таблица 3 приведены данные многофакторного регрессионного анализа числа пароксизмов ФП с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы.

Таблица 3. Результаты множественной регрессии числа пароксизмов фибрилляции предсердий с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у исследуемых женщин
Table 3. Results of multiple regression of number of atrial fibrillation paroxysms with frequency, duration and intensity of hot flashes in women

Показатель	β	B	t	p
Зависимая переменная	–	Число	ПФП	–
Коэффициент множественной корреляции (R)	–	0,989	–	–
Коэффициент детерминации (R^2)	–	0,977	–	–
Значение критерия Фишера (F)	–	442,3	$p < 0,001$	
Частота приливов, сут	0,3092	0,4839	5,83	< 0,001
Длительность приливов, с	0,2905	0,4483	5,30	
Процент тяжелых приливов	0,9893	0,8051	14,23	
<i>Примечание: R – коэффициент множественной корреляции; R^2 – коэффициент детерминации; F – значение критерия Фишера; β – коэффициент наклона (β-коэффициент); b – коэффициент регрессии; t – t-статистика; p – значение достоверности; ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий.</i>				
<i>Note: R – multiple correlation coefficient; R^2 – coefficient of determination; F – Fisher criterion value; β – slope coefficient (β is the coefficient); b – regression coefficient; t – t-statistics; p – p-value; AFP – atrial fibrillation paroxysms.</i>				

Как видно из таблицы 3, частота, продолжительность и интенсивность приливов оказывает влияние на частоту пароксизмов ФП. Коэффициент корреляции (R) для числа ПФП составил 0,989, что указывает на зависимость пароксизмов ФП от тяжести приливов.

Коэффициент детерминации (R^2) для числа ПФП составил 0,977, значит переменные пароксизмов ФП можно объяснить показателями приливов.

Критерий Фишера F равнялся 442,3 ($p < 0,001$), что для частоты пароксизма ФП свидетельствует об адекватности указанной регрессионной модели.

Для сравнительной оценки воздействия каждого компонента приливов использовали стандартизованный коэффициент регрессии – β -коэффициент (табл. 3), по значениям которого оценивали вклад каждого показателя приливов на частоту пароксизма ФП.

Выявлено, что наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов ФП имеют частота приливов ($\beta = 0,3092$, $p < 0,001$), длительность приливов ($\beta = 0,2905$, $p < 0,001$) и процент тяжелых приливов ($\beta = 0,0301$, $p < 0,001$).

В таблице 4 приведены данные многофакторного регрессионного анализа продолжительности пароксизмов ФП с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы.

Как видно из таблицы 4, частота, продолжительность и интенсивность приливов оказывают влияние на продолжительность пароксизма ФП. Коэффициент корреляции (R) для длительности ПФП равен 0,990, что указывает на зависимость пароксизмов ФП от тяжести приливов.

Коэффициент детерминации (R^2) для длительности ПФП равен 0,979 и показывает, что переменные пароксизмов ФП можно объяснить показателями приливов.

Критерий Фишера F равен 482,8 ($p < 0,001$) для длительности пароксизма ФП, что свидетельствует об адекватности указанной регрессионной модели.

Для сравнительной оценки воздействия каждого компонента приливов использовали стандартизованный коэффициент регрессии – β -коэффициент (табл. 4), по значениям которого оценивали вклад каждого показателя приливов на длительность пароксизма ФП.

Таблица 4. Результаты множественной регрессии продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы
Table 4. Results of multiple regression of duration of atrial fibrillation paroxysms with frequency, duration and intensity of hot flashes in women

Показатель	β	B	t	p
Зависимая переменная	Продолжительность ПФП			
Коэффициент множественной корреляции (R)	–	0,990	–	–
Коэффициент детерминации (R^2)	–	0,979	–	–
Значение критерия Фишера (F)	–	482,8	$p < 0,001$	–
Частота приливов, сут	0,10175	0,1646	1,4	$p = 0,1622$
Длительность приливов, с	0,20347	0,3246	3,4	$p = 0,0019$
Процент тяжелых приливов	0,70824	0,5957	8,4	$p < 0,001$
Примечание: R – коэффициент множественной корреляции; R^2 – коэффициент детерминации; F – значение критерия Фишера; β – коэффициент наклона (β -коэффициент); b – коэффициент регрессии; t – t -статистика; p – значение достоверности; ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий. Note: R – multiple correlation coefficient; R^2 – coefficient of determination; F – Fisher criterion value; β – slope coefficient (β is the coefficient); b – regression coefficient; t – t -statistics; p – p -value; AFP – atrial fibrillation paroxysms.				

Выявлено, что на длительность пароксизма ФП оказывают влияние продолжительность приливов ($\beta = 0,20347$, $p = 0,0019$) и процент тяжелых приливов ($\beta = 0,70824$, $p < 0,001$).

В таблице 5 приведены данные многофакторного регрессионного анализа ЧЖС при пароксизмах ФП с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы.

Таблица 5. Результаты множественной регрессии частоты желудочковых сокращений при пароксизме фибрилляции предсердий с частотой, длительностью и интенсивностью приливов у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы
Table 5. Results of multiple regression of ventricular rate in atrial fibrillation paroxysms with frequency, duration and intensity of hot flashes in women

Показатель	β	B	t	p
Зависимая переменная	ЧЖС при ФП			
Коэффициент множественной корреляции (R)	–	0,995	–	–
Коэффициент детерминации (R^2)	–	0,990	–	–
Значение критерия Фишера (F)	–	1074,6	$p < 0,001$	–
Свободный член (b_0)	–	54,4883	–	–
Частота приливов, сут	0,414591	1,72434	8,36	$p < 0,001$
Длительность приливов, с	0,631653	2,59080	18,74	$p < 0,001$
Процент тяжелых приливов	0,014692	0,03177	0,38	$p = 0,709$
Примечание: R – коэффициент множественной корреляции; R^2 – коэффициент детерминации; F – значение критерия Фишера; β – коэффициент наклона (β -коэффициент); b – коэффициент регрессии; t – t -статистика; p – значение достоверности; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; ФП – фибрилляция предсердий. Note: R – multiple correlation coefficient; R^2 – coefficient of determination; F – Fisher criterion value; β – slope coefficient (β is the coefficient); b – regression coefficient; t – t -statistics, p – p -value; VR – ventricular rate; AF – atrial fibrillation.				

Как видно из таблицы 5, частота, продолжительность и интенсивность приливов оказывает влияние на ЧЖС во время пароксизма ФП. Коэффициент корреляции (R) для ЧЖС во время ПФП равный 0,995 указывает на зависимость пароксизмов ФП от тяжести приливов.

Коэффициент детерминации (R^2) для ЧЖС во время ПФП равный 0,990 показывает, что переменные пароксизмов ФП можно объяснить показателями приливов.

Критерий Фишера F равный 1074,6 ($p < 0,001$) для ЧЖС при пароксизме ФП свидетельствует об адекватности указанной регрессионной модели.

Для сравнительной оценки воздействия каждого компонента приливов использовали стандартизированный коэффициент регрессии - β коэффициент (табл. 5), по значениям которого оценивали вклад каждого показателя приливов на ЧЖС при пароксизме ФП.

Выявлено, что на ЧЖС при пароксизмах ФП оказывает влияния частота приливов ($\beta = 0,41459$, $p < 0,001$) и продолжительность приливов ($\beta = 0,63165$, $p < 0,001$).

На следующем этапе исследования оценивали роль пороговых значений частоты, продолжительности и тяжести приливов в увеличении количества и длительности ПФП, а также ЧЖС во время аритмии. Для оценки порогового значения частоты, продолжительности и тяжести приливов при пароксизмах ФП был проведен ROC-анализ.

В таблице 6 и на рисунке 1 представлен ROC-анализ зависимости показателей пароксизмов ФП от порогового значения частоты, продолжительности и тяжести приливов у женщин после хирургической менопаузы.

Таблица 6. Результаты ROC-анализа зависимости фибрилляции предсердий от пороговых значений частоты, продолжительности и тяжести приливов
Table 6. Results of ROC-analysis of atrial fibrillation dependence on threshold values of frequency, duration and severity of hot flashes

Показатели	ПЗ приливов	Частота ПФП	Время ПФП	ЧЖС при ПФП
Частота приливов, сут	>11,5	TPR = 71,4 FPR = 72,2 AUC = 0,810	TPR = 88,2 FPR = 100,0 AUC = 0,976	TPR = 100,0 FPR = 73,9 AUC = 0,932
Продолжительность приливов, с	>16,5	TPR = 85,7 FPR = 83,3 AUC = 0,885	TPR = 88,2 FPR = 93,3 AUC = 0,972	TPR = 100,0 FPR = 69,6 AUC = 0,940
Процент тяжелых приливов	>22,2	TPR = 100,0 FPR = 72,2 AUC = 0,869	TPR = 100,0 FPR = 100,0 AUC = 0,992	TPR = 100,0 FPR = 60,9 AUC = 0,957

Примечания: ПЗ – пороговое значение; ПФП – пароксизмы фибрилляции предсердий; ЧЖС – частота желудочковых сокращений; TPR – true positive ratio; FPR – false positive ratio; AUC – area under curve; SE – standard error.

Notes: TV – threshold value; PFP – paroxysms of atrial fibrillation; TPR – true positive ratio; FPR – false positive ratio; AUC – area under curve; SE – standard error.

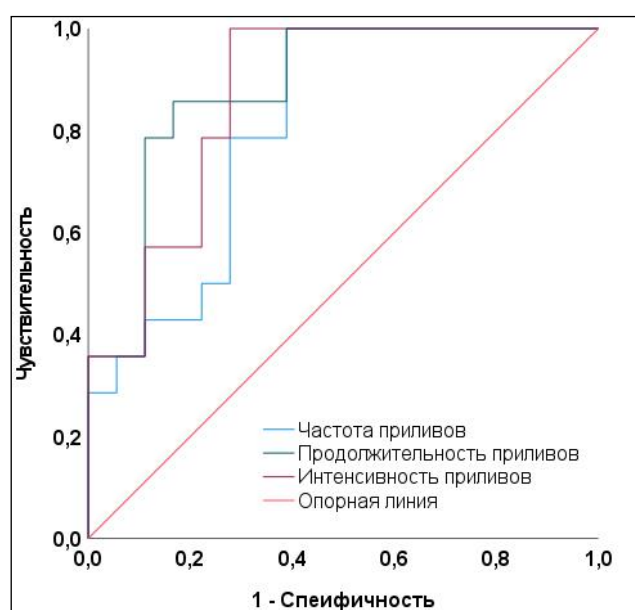


Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая пороговое значение частоты, продолжительности приливов и процента тяжелых приливов для увеличения количества пароксизмов фибрилляции предсердий

Figure 1. ROC-curve of threshold value of frequency, duration and percentage of hot flashes for increase number of atrial fibrillation paroxysms

У женщин с тяжелыми вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы (табл. 6, рис. 1) увеличение частоты пароксизмов ФП возникает при учащении частоты приливов более 11,5 раз в сутки с чувствительностью 71,4 % и специфичностью 72,2 % ($AUC = 0,888$ (95 % ДИ 0,661–0,958), $p < 0,05$); увеличении продолжительности приливов более 16,5 с с чувствительностью 85,7 % и специфичностью 98,3 % ($AUC = 0,989$ (95 % ДИ 0,769–1,0), $p < 0,05$); увеличении процента тяжелых приливов более 22,2 % с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 72,2 % ($AUC = 0,869$ (95 % ДИ 0,746–0,993), $p < 0,05$).

На рисунке 2 представлен ROC-анализ длительности пароксизмов ФП с частотой, продолжительностью и тяжестью приливов.

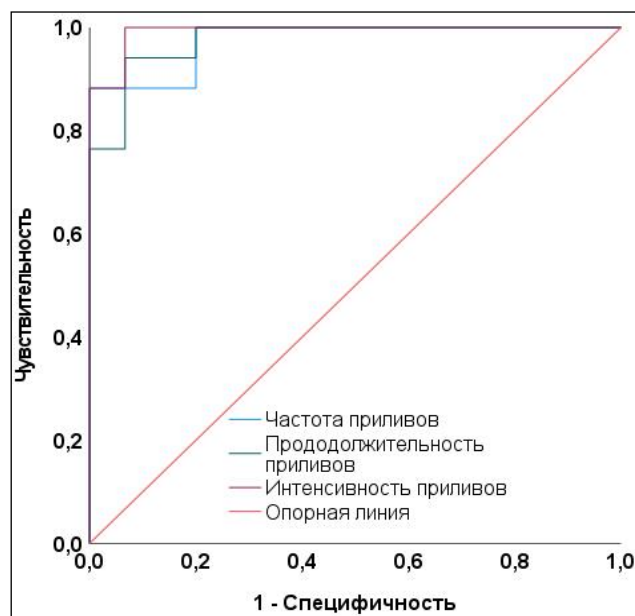


Рисунок 2. ROC-кривая, отражающая пороговые значения частоты, продолжительности приливов и процента тяжелых приливов для увеличения длительности пароксизмов фибрилляции предсердий
Figure 2. ROC-curve of threshold value of frequency, duration and percentage of hot flashes for increase number of atrial fibrillation paroxysms

Из таблицы 6 и рисунка 2 видно, что частота приливов более 11,5 в сутки прогнозирует увеличение продолжительности ФП. Чувствительность при этом составила 88,2 %, а специфичность – 100,0 % ($AUC = 0,976$ (95 % ДИ 0,935–1,0), $p < 0,05$).

Пороговое значение продолжительности приливов более 16,5 с прогнозирует ФП с чувствительностью 88,2 % и специфичностью 93,2 % ($AUC = 0,970$ (95 % ДИ 0,930–1,0), $p < 0,05$).

Процент тяжелых приливов более 22,2 % прогнозирует развитие ФП с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 93,3 % ($AUC = 0,992$ (95 % ДИ 0,972–1,0), $p < 0,05$).

В таблице 6 и на рисунке 3 представлен ROC-анализ ЧЖС во время пароксизмов ФП с частотой, продолжительностью и тяжестью приливов.

Частота приливов более 11,5 раз в сутки с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 73,9 % прогнозирует увеличение ЧЖС при пароксизме ФП ($AUC = 0,9321$ (95 % ДИ 0,972–1,0), $p < 0,05$).

Продолжительность приливов более 16,5 с с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 69,6 % прогнозирует возникновение или учащение пароксизмов ФП ($AUC = 0,976$ (95 % ДИ 0,935–1,0), $p < 0,05$).

Если тяжелые приливы составляют более 22,2 %, то с чувствительностью 100,0 % и специфичностью 60,9 % ($AUC = 0,957$ (95 % ДИ 0,972–1,0), $p < 0,05$) можно предсказать развитие ФП.

Общеизвестна защитная роль эстрогенов в развитии атеросклероза коронарных артерий у женщин. Однако механизмы антиаритмической эффективности эстрогенов изучены недостаточно. Наиболее убедительной является точка зрения о стабилизации клеточных мембран эстрогенами. Так, некоторые авторы отмечают, что под влиянием эстрогенов происходит увеличение трансмембранного потенциала [22, 23]. В то же время другие авторы отмечают, что эстрогены уменьшают эффективный рефрактерный период предсердий [24, 25].

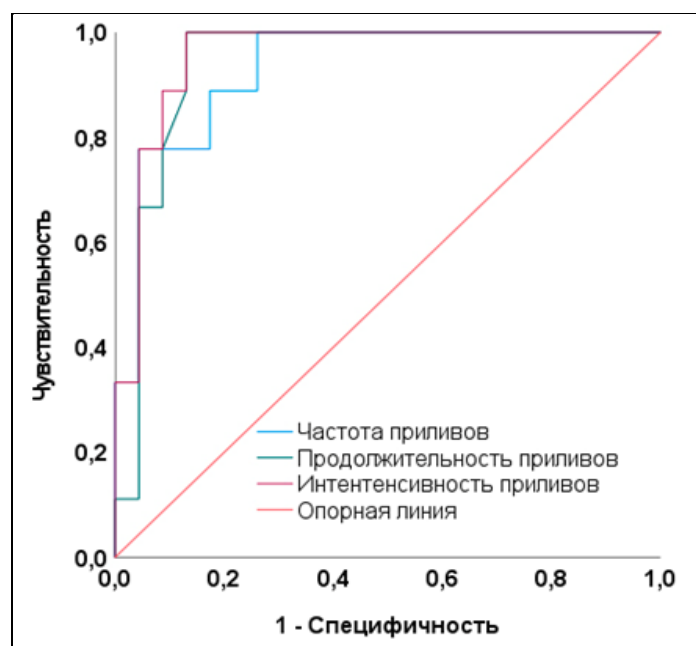


Рисунок 3. ROC-кривая, отражающая пороговые значения частоты, продолжительности приливов и процента тяжелых приливов, увеличивающих частоту желудочковых сокращений при пароксизме фибрилляции предсердий

Figure 3. ROC-curve of threshold value of frequency, duration and percentage of hot flashes for increase ventricular rate in atrial fibrillation paroxysm

Данные анализа у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы, полученные ROC, позволяют сделать предположение о том, что более высокий уровень эндогенных эстрогенов поддерживает антиаритмический эффект посредством снижения количества, продолжительности и интенсивности приливов. В то же время по данным субанализа рандомизированного контролируемого исследования Women's Health Initiative, комбинированная гормональная терапия, монотерапия пероральными эстрогенами, применение тиболона увеличивают риск развития ФП [8, 9]. В целом по данным наблюдательных исследований вытекает, что терапия эстрогенами при ФП у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы в комплексе с антиаритмическими препаратами нецелесообразна [26, 27]. Проводимая антиаритмическая терапия у данной категории пациентов должна быть ориентирована на совместное применение противоаритмических средств с негормональными препаратами [29]

При анализе вазомоторных симптомов на фоне антиаритмической и негормональной терапии (табл. 2) выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества, длительности и интенсивности приливов.

Анализ результатов антиаритмической терапии показал (табл. 2), что при совместном применении Метопролола с Пропафеноном и негормональными средствами частота пароксизмов ФП уменьшились на 82,9 % ($p < 0,001$), продолжительность аритмии – на 73,4 % ($p < 0,001$) и ЧЖС во время ПФП – на 28,1 % ($p < 0,001$), а количество побочных проявлений составило 2,2 %.

Представляет интерес выяснение механизмов, участвующих во взаимодействии Метопролола, Пропафенона и Бета-аланина у женщин с ПФП после хирургической менопаузы. С этой целью изучалось влияние на вазомоторные симптомы комбинации Метопролола с НГТ и комбинации Метопролола с Пропафеноном и Бета-аланином. После анализа полученных данных было установлено, что усиление антиаритмической терапии Пропафеноном уменьшает частоту приливов на 38,4 % ($p < 0,001$), продолжительность приливов – на 32,9 % ($p < 0,001$) и интенсивность – на 50,7 % ($p < 0,001$).

Известно, что Пропафенон обладает мембраностабилизирующим и бета-блокирующим эффектами. Отмеченное нами снижение количества приливов при усилении антиаритмической терапии Пропафеноном можно объяснить блокадой бета и эстроген чувствительных рецепторов. Правомочность нашего предположения подтверждают результаты исследований других авторов и клинических наблюдений [28, 29].

Таким образом, результаты полученных данных позволяют сделать вывод о том, что терапия негормональными препаратами вазомоторных нарушений у женщин с пароксизмами ФП после хирургической менопаузы может быть рекомендована как альтернатива гормональной терапии. Улучшение антиаритмического эффекта при совместном применении антиаритмических препаратов с негормональными средствами позволяет существенно улучшить эффективность лечения ФП у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы.

Выводы:

1. У женщин после хирургической менопаузы между уровнем половых гормонов, характером приливов и пароксизмами фибрилляции предсердий имеется тесная связь. Уменьшение уровня эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, ингибина В и увеличение уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона вызывает увеличение количества, продолжительности и интенсивности приливов. Выявлено, что в 56,7 % случаев тяжелые приливы вызывают устойчивые пароксизмы фибрилляции предсердий.

2. Полученные данные регрессионного анализа показали, что наибольшее значение для увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий имеют частота ($\beta = 0,3387$, $p = 0,00009$), продолжительность ($\beta = 0,2894$, $p = 0,00007$) и процент тяжелых приливов ($\beta = 1,0301$, $p < 0,001$). Выявлено, что на длительность пароксизма фибрилляции предсердий оказывают влияние продолжительность приливов ($\beta = 0,20347$, $p = 0,0019$) и процент тяжелых приливов ($\beta = 0,70824$, $p < 0,001$). Установлено, что на частоту желудочковых сокращений при пароксизме фибрилляции предсердий оказывает влияние частота ($\beta = 0,43395$, $p < 0,001$) и продолжительность приливов ($\beta = 0,65372$, $p < 0,001$).

3. Результаты проведенного ROC – анализа показали, что увеличение частоты приливов более чем 11,5 раз в сутки (TPR – 71,4 %, FPR – 72,2 %, AUC = 0,810), продолжительности приливов более 16,5 с (TPR – 85,7 %, FPR – 83,3 %, AUC = 0,885) и процента интенсивности тяжелых приливов больше, чем 22,2% (TPR – 100,0 %, FPR – 72,2 %, AUC = 0,869) вызывают увеличение количества и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий у женщин с вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы.

4. Совместное применение Метопролола с Пропафеноном и негормональными средствами у женщин с фибрилляцией предсердий и вазомоторными симптомами после хирургической менопаузы уменьшает частоту пароксизмов фибрилляции предсердий на 82,9 % ($p < 0,001$), продолжительность аритмии на 73,4 % ($p < 0,001$) и частоту желудочковых сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий на 28,1 % ($p < 0,001$).

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 4356-р от 29.12.2022 г. URL: <http://government.ru/docs/all/145532>.

2. Linde C., Bongioni M. G., Birgersdotter-Green U., Curtis A. B., Deisenhofer I., Furokawa T. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society // *Europace*. 2018. № 20 (10). P. 1565–1565. doi: 10.1093/europace/euy067.

3. Arnett D. K., Blumenthal R. S., Albert M. A., Buroker A. B., Goldberger Z. D., Hahn E. J. Ziaeian B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. No. 74 (10). P. 1376–1414.

4. Wenger N. K., Lloyd-Jones D. M., Elkind M. S. V. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: A presidential advisory from the American Heart Association // *Circulation*. 2022. No. 145 (23). P. 82–88. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>.
5. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 // *Lancet*. 2021. No. 397 (10292). P. 2385–2438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X).
6. Magnussen C., Niiranen T. J., Ojeda F. M. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe) // *Circulation*. 2017. No. 136 (17). P. 1588–1597.
7. Fleury M. A., Clavel M. A. Sex and race differences in the pathophysiology, diagnosis, treatment, and outcomes of valvular heart diseases // *Canadian Journal of Cardiology*. 2021. № 37 (7). P. 980–991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>.
8. Lee J., Kim Y., Park H. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. No. 10 (23). P. 5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>.
9. Wong J. A., Rexrode K. M., Sandhu R. K. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation // *Heart*. 2017. No. 103 (24). P. 1954–1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>.
10. Шляхто Е. В., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Дедов И. И., Арутюнов Г. П., Сучков И. А., Орлова Я. А., Андреева Е. Н., Юреньева С. В., Явелов И. С., Ярмолинская М. И., Виллевальде С. В., Григорян О. Р., Дудинская Е. Н., Илюхин Е. А., Козиолова Н. А., Сергиенко И. В., Сметник А. А., Тапильская Н. И. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского кардиологического общества, Российского общества акушеров-гинекологов, Российской ассоциации эндокринологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Ассоциации флебологов России // *Проблемы эндокринологии*. 2023. № 69 (5). С. 115–136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13394>.
11. Boardman H. M. P., Hartley L., Eisinga A. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. № 2015 (8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.
12. Clementy N., Fourquet A., Andre C. Benefits of an early management of palpitations // *Medicine (Baltimore)*. 2018. No. 97 (28). P. 11466. doi: [10.1097/MD.00000000000011466](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011466).
13. Greene J. G. Constructing a standard climacteric scale // *Maturitas*. 1998. Vol. 20, no. 29 (1). P. 25–31. doi: [10.1016/s0378-5122\(98\)00025-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(98)00025-5).
14. Wu H. C., Chen K. H., Hwang J. S. Association of menopausal symptoms with different constitutions in climacteric women // *Complementary Medicine Research*. 2018. No. 25 (6). P. 398–405. doi: [10.1159/000491389](https://doi.org/10.1159/000491389).
15. Trento S., Madeiro A., Rufino A. C. Sexual function and associated factors in postmenopausal women // *Revista Brasileira de Gynecologia e Obstetricia*. 2021. No. 43. P. 522–529. doi: [10.1055/s-0041-1735128](https://doi.org/10.1055/s-0041-1735128).
16. Jaber R. M., Khalil I. A., Almohtasib Y. S. Association of menopausal symptom severity and osteoporotic fractures: a case-control study // *Journal of Women and Aging*. 2022. Vol. 34 (1). P. 93–100.
17. Im E. O., Ham O. K., Chee E. Racial/ethnic differences in cardiovascular symptoms in four major racial/ethnic groups of midlife women: a secondary analysis // *Women Health*. 2015. № 55. P. 525–547. doi: [10.1080/03630242.2015.1022813](https://doi.org/10.1080/03630242.2015.1022813).
18. Hickey M., Riach K., Kachouie R. No sweat: managing menopausal symptoms at work // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2017. No. 38 (3). P. 202–209.
19. Hartmann B. W., Kirchengast S., Albrecht A. Hysterectomy increases the symptomatology of postmenopausal syndrome // *Gynecology and Endocrinology*. 1995. No. 9 (3). P. 247–252. doi: [10.3109/09513599509160453](https://doi.org/10.3109/09513599509160453).
20. Lee J., Kim Y., Park H. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. № 10 (23). P. 5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>.
21. Wong J. A., Rexrode K. M., Sandhu R. K. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation // *Heart*. 2017. No. 103 (24). P. 1954–1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>.
22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. 2016. No. 37 (38). P. 2893–2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
23. El Khoudary S. R., Aggarwal B., Beckie T. M. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. No. 142 (25). P. 967–984. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
24. Maas A. H. E. M., Rosano G., Cifkova R. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists // *European Heart Journal*. 2021. No. 42 (10). P. 967–984. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>.

25. O'Neal W. T., Sandesara P., Hammadah M., Venkatesh S., Samman-Tahhan A., Kelli H. M. Gender differences in the risk of adverse outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction // *American Journal of Cardiology*. 2017. No. 119. P. 1785–1790. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.045.
26. Liao J. N., Chao T. F., Kuo J. Y., Sung K. T., Tsai J. P., Lo C. I. Age, sex, and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017. No. 10. P. e006077. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.006077.
27. Akoum N., Mahnkopf C., Kholmovski E. G., Brachmann J., Marrouche N. F. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation // *Europace*. 2018. № 20. P. 1086. doi: 10.1093/europace/eux260.
28. Perez M. V., Wang P. J., Larson J. C. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative randomized controlled trials // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012. No. 5 (6). P. 1108–1116. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>.
29. Liu L., Klein L., Eaton C. Menopausal hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women's health initiative randomized trials // *Journal of Cardiac Failure*. 2020. No. 26 (1). P. 2–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>.

References

1. Order of the Government of the Russian Federation № 4356-p from 29.12.2022. URL: <http://government.ru/docs/all/145532> (In Russ.).
2. Linde C., Bongiorni M. G., Birgersdotter-Green U., Curtis A. B., Deisenhofer I., Furokawa T. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2018; 20 (10): 1565–1565. doi: 10.1093/europace/euy067.
3. Arnett D. K., Blumenthal R. S., Albert M. A., Buroker A. B., Goldberger Z. D., Hahn E. J. Ziaiean B. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74 (10): 1376–1414.
4. Wenger N. K., Lloyd-Jones D. M., Elkind M. S. V. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: A presidential advisory from the american heart association. *Circulation*. 2022; 145 (23): 82–88. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001071>.
5. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021; 397 (10292): 2385–2438. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-X).
6. Magnussen C., Niiranen T. J., Ojeda F. M. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: Results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136 (17): 1588–1597.
7. Fleury M. A., Clavel M. A. Sex and race differences in the pathophysiology, diagnosis, treatment, and outcomes of valvular heart diseases. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021; 37 (7): 980–991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.003>.
8. Lee J., Kim Y., Park H. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (23): 5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>.
9. Wong J. A., Rexrode K. M., Sandhu R. K. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103 (24): 1954–1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>.
10. Shlyakhto E. V., Sukhikh G. T., Serov V. N., Dedov I. I., Arutyunov G. P., Suchkov I. A., Orlova Ya. A., Andreeva E. N., Yureneva S. V., Yavelov I. S., Yarmolinskaya M. I., Villevalde S. V., Grigoryan O. R., Dudinskaya E. N., Ilyukhin E. A., Koziolova N. A., Sergienko I. V., Smetnik A. A., Tapilskaya N. I. Russian criteria for acceptability of menopausal hormone therapy for patients with cardiovascular and metabolic diseases. Consensus document of the Russian Society of Cardiology, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Russian Association of Endocrinologists, Eurasian Association of Therapists, Association of Phlebologists of Russia. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2023; 69 (5): 115–136. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13394> (In Russ.).
11. Boardman H. M. P., Hartley L., Eisinga A. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 2015 (8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>.
12. Clementy N., Fourquet A., Andre C. Benefits of an early management of palpitations. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (28): 11466. doi: 10.1097/MD.00000000000011466.
13. Greene J. G. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 1998; 20, 29 (1): 25–31. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00025-5.
14. Wu H. C., Chen K. H., Hwang J. S. Association of menopausal symptoms with different constitutions in climacteric women. *Complementary Medicine Research*. 2018; 25 (6): 398–405. doi: 10.1159/000491389.
15. Trento S., Madeiro A., Rufino A. C. Sexual function and associated factors in postmenopausal women. *Revista Brasileira de Gynecologia e Obstetricia*. 2021; 43: 522–529. doi: 10.1055/s-0041-1735128.
16. Jaber R. M., Khalil I. A., Almohtasib Y. S. Association of menopausal symptom severity and osteoporotic fractures: a case-control study. *Journal of Women and Aging*. 2022; 34 (1): 93–100.

17. Im E. O., Ham O. K., Chee E. Racial/ethnic differences in cardiovascular symptoms in four major racial/ethnic groups of midlife women: a secondary analysis. *Women Health*. 2015; 55: 525–547. doi: 10.1080/03630242.2015.1022813.
18. Hickey M., Riach K., Kachouie R. No sweat: managing menopausal symptoms at work. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 2017; 38 (3): 202–209.
19. Hartmann B. W., Kirchengast S., Albrecht A. Hysterectomy increases the symptomatology of postmenopausal syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1995; 9 (3): 247–252. doi: 10.3109/09513599509160453.
20. Lee J., Kim Y., Park H. Clinical impact of hormone replacement therapy on atrial fibrillation in postmenopausal women: A nationwide cohort study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (23): 5497. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10235497>.
21. Wong J. A., Rexrode K. M., Sandhu R. K. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart*. 2017; 103 (24): 1954–1961. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311002>.
22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016; 37 (38): 2893–2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
23. El Khoudary S. R., Aggarwal B., Beckie T. M. Menopause transition and cardiovascular disease risk: Implications for timing of early prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142 (25): 967–984. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>.
24. Maas A. H. E. M., Rosano G., Cifkova R. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *European Heart Journal*. 2021; 42 (10): 967–984. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>.
25. O’Neal W. T., Sandesara P., Hammad M., Venkatesh S., Samman-Tahhan A., Kelli H. M. Gender differences in the risk of adverse outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *American Journal of Cardiology*. 2017; 119: 1785–1790. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.045.
26. Liao J. N., Chao T. F., Kuo J. Y., Sung K. T., Tsai J. P., Lo C. I. Age, sex, and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017; 10: e006077. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.006077.
27. Akoum N., Mahnkopf C., Kholmovski E. G., Brachmann J., Marrouche N. F. Age and sex differences in atrial fibrosis among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2018; 20: 1086. doi: 10.1093/europace/eux260.
28. Perez M. V., Wang P. J., Larson J. C. Effects of postmenopausal hormone therapy on incident atrial fibrillation: the Women’s Health Initiative randomized controlled trials. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012; 5 (6): 1108–1116. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.112.972224>.
29. Liu L., Klein L., Eaton C. Menopausal hormone therapy and risks of first hospitalized heart failure and its subtypes during the intervention and extended postintervention follow-up of the women’s health initiative randomized trials. *Journal of Cardiac Failure*. 2020; 26 (1): 2–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.006>.

Информация об авторах

Р. Ф. Рахматуллов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-2157-544X, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

О. П. Виноградова, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерство и гинекология, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия, ORCID: 0000-0002-9094-8772, e-mail: o_vinogradova69@mail.ru.

Information about the authors

R. F. Rakhmatullov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Penza State University, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-2157-544X, e-mail: pgu-vb2004@mail.ru;

O. P. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Penza Institute of Advanced Training, Penza, Russia, ORCID: 0000-0002-9094-8772, e-mail: o_vinogradova69@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 14.07.2025; одобрена после рецензирования 29.04.2026; принята к публикации 16.06.2026.

The article was submitted 14.07.2025; approved after reviewing 29.04.2026; accepted for publication 16.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.12-002:618.12-007.274

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-162-172>

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная
медицина, лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия (медицинские науки)

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ НА ФОНЕ ЛАТЕНТНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРОЙ: РОЛЬ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО МАССАЖА И ПЕЛОИДОТЕРАПИИ

Артур Раисович Сабирьянов¹, Нэлли Васильевна Маркина¹,
Ольга Васильевна Сиунова²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Ленинская центральная районная больница, Керчь, Россия

Аннотация. Цель исследования: оценить оптимальность диагностики и лечения гинекологической патологии у женщин с латентными формами инфицирования кишечной микрофлорой органов малого таза при применении гинекологического массажа и пелоидотерапии. **Материалы и методы:** проведено открытое экспериментальное проспективное неконтролируемое продольное (многократное) интервенционное исследование 80 пациенток в возрасте от 24 до 39 лет с нозологическими формами: хронический эндометрит, неразвивающаяся беременность, нерезультативные попытки экстракорпорального оплодотворения. Проанализированы жалобы пациенток, данные физикального обследования, показатели микрофлоры отделяемого половых путей, нижних отделов толстого кишечника, гемодинамика маточных сосудов до и после лечения. После проведения 3-х процедур гинекологического массажа до применения пелоида взят материал отделяемого половых путей на бактериологическое исследование, чувствительность к антибактериальным препаратам. Сопоставлены видовой и количественный состав микрофлоры нижних отделов толстого кишечника и отделяемого половых путей. **Результаты.** Зафиксирован субфебрилитет, не ощущаемый пациентками – 92 %, нарушение эвакуаторной функции кишечника – 89,0 %, эпизоды дизурии – 79,0 %, пустулёз лица – 56,0 %. Выявлено изменение положения матки – 89,0 %, тяжесть области придатков – 71,0 %. Зарегистрировано снижение *Bifidobacter* у 62,5%, *Lactobacillus* – у 82,5%, *Escherichia coli* – у 66,3%, *Enterococcus faecalis* – у 40,0 %. Установлена статистическая зависимость между сниженным количеством *E. coli* и *E. faecalis* в нижних отделах толстого кишечника и повышением их количества в отделяемом половых органов ($p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). Через 1 мес. после окончания лечения статистически значимо нормализовалась температура тела ($p < 0,001$), по данным ультразвукового исследования положение матки соответствует правильному – 95,0 %, придатки нормальной структуры – 93,0 %; улучшение индекса артериальной перфузии с 1,550 [1,175; 2,150] до 1,750 [1,500; 2,500] ($p < 0,001$). **Заключение.** Кишечная микрофлора, персистирующая в репродуктивных органах малого таза в стадии метаболического покоя, затрудняет микробиологическую диагностику и лечение. Гинекологический массаж и вагинальная пелоидотерапия повышают выявляемость возбудителя и эффективность терапии.

Ключевые слова: кишечная микрофлора, хроническая инфекция матки и придатков, гинекологический массаж, грязелечение

Для цитирования: Сабирьянов А. Р., Маркина Н. В., Сиунова О. В. Комплексная коррекция гинекологических патологий на фоне латентного инфицирования кишечной микрофлорой: роль гинекологического массажа и пелоидотерапии // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 162–172. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-162-172>.

Original article

COMPREHENSIVE CORRECTION OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGIES AGAINST THE BACKGROUND OF LATENT INFECTION WITH INTESTINAL MICROFLORA: THE ROLE OF GYNECOLOGICAL MASSAGE AND PELOIDOTHERAPY

Artur R. Sabiryanov¹, Nellie V. Markina¹, Olga V. Siunova²

¹South Ural State Medical University of the Ministry of Health, Chelyabinsk, Russia

²Leninskaya Central District Hospital, Kerch, Russia

Annotation. The aim of the study was to evaluate the optimal diagnosis and treatment of gynecological pathology in women with latent forms of infection of the intestinal microflora of the pelvic organs using gynecological massage and peloidotherapy. **Materials and methods:** an open experimental prospective uncontrolled longitudinal (multiple) interventional study of 80 patients aged 24 to 39 years with nosological forms was conducted: chronic endometritis, undeveloped pregnancy, unsuccessful attempts at in vitro fertilization. The complaints of patients, physical examination data, indicators of the microflora of the genital tract, the lower parts of the large intestine, and the hemodynamics of the uterine vessels before and after treatment were analyzed. After performing 3 procedures of gynecological massage, before applying the peloid, the material of the genital tract was taken for bacteriological examination, sensitivity to antibacterial drugs. The species and quantitative composition of the microflora of the lower parts of the large intestine and the secreted genital tract are compared. **Results.** Subfebrility was recorded, imperceptible by patients in 9.0 %, impaired intestinal evacuation function in 89.0 %, episodes of dysuria in 79.0 %, facial pustulosis in 56.0 %. A change in the position of the uterus was detected in 89.0 %, the heaviness of the appendage area in 71.0%. A decrease in *Bifidobacter* was recorded in 62.5%, *Lactobacillus* in 82.5 %, *Escherichia coli* in 66.3 %, *Enterococcus faecalis* in 40.0%. A statistical relationship was established between a reduced amount of *E. coli* and *E. faecalis* in the lower colon and an increase in their number in the genital discharge ($p = 0.003$ and $p < 0.001$, respectively). 1 month after the end of treatment, body temperature significantly returned to normal ($p < 0.001$), according to ultrasound examination, the position of the uterus corresponds to the correct one in 95.0%, appendages of normal structure in 93.0 %; arterial perfusion index improved from 1.550 [1.175; 2.150] to 1.750 [1.500; 2.500] ($p < 0.001$). **Conclusion.** Intestinal microflora, which persists in the reproductive organs of the small pelvis at the stage of metabolic rest, complicates microbiological diagnosis and treatment. Gynecological massage and vaginal peloidotherapy increases the detection of the pathogen and the effectiveness of therapy.

Key words: intestinal microflora, chronic infection of uterus and appendages, gynecological massage, mud treatment

For citation: Sabiryanov A. R., Markina N. V., Siunova O. V. Comprehensive correction of gynecological pathologies against the background of latent infection with intestinal microflora: the role of gynecological massage and peloidotherapy. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 162–172. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-162-172> (In Russ.).

Введение. Во всем мире медицинская реабилитация является важной неотъемлемой частью системы здравоохранения. В Российской Федерации медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение имеют высокий профилактический и лечебный потенциал.

Применение санаторно-курортных факторов в гинекологической практике ввиду их физиологичности и патогенетической обоснованности позволяет решить сложные задачи, поставленные перед врачом практического здравоохранения.

Причины обращения пациенток за санаторно-курортной помощью разнообразны: неустановленная причина бесплодия, регрессирующая беременность, привычное невынашивание, антенатальная гибель плода, внутриутробное инфицирование плода при предыдущих беременностях, спаечный процесс в малом тазу, тонкий/гипопластичный эндометрий, хронический воспалительный процесс в шейке матки, в матке, маточных трубах [1].

В акушерско-гинекологической практике диагностика и лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза представляют значительные трудности из-за слабой выраженности клинических проявлений, недостаточных возможностей методов диагностики, низкой эффективности лекарственной терапии. Среди множества этиопатогенетических механизмов хронически рецидивирующего течения заболеваний следует учитывать существование особой формы условно-патогенной микрофлоры – *viable but nonculturable* (VBNC), характеризующейся сниженной вирулентностью, характерной для фазы ремиссии, и высоким инфекционным потенциалом в фазу обострения заболевания [2].

В органах репродуктивной системы женщины: матке, трубах, яичниках не должно быть выявлено микроорганизмов кишечной группы, тогда как желудочно-кишечный тракт постоянно колонизирован, в основном, прокариотическими микроорганизмами – бактериями [3].

Физиологические барьеры желудочно-кишечного тракта препятствуют миграции микроорганизмов из биотопа толстого кишечника в биотопы органов малого таза. Это достигается тесным прилеганием друг к другу клеток эпителия кишечника, отталкиванием отрицательно заряженной мембраны микробной клетки от отрицательно заряженной мембраны эпителиоцита, конкуренцией за площадь адгезии между нормальной микрофлорой кишечника и патогенной микрофлорой [4].

При нарушении целостности физиологических барьеров и транслокации кишечной микрофлоры через мезентериальные лимфоузлы и портальное венозное русло в органы малого таза, брюшную полость микроорганизмы должны распознаваться иммунокомпетентными клетками системы иммунитета и уничтожаться [5].

Близость слепой, сигмовидной и прямой кишки к репродуктивным органам малого таза женщины при нарушении физиологического барьера слизистой оболочки толстого кишечника увеличивает вероятность колонизации условно-патогенной микрофлорой матки и ее придатков при транслокации бактерий за пределы биотопа кишечника [6].

При переходе микроорганизма в иные условия окружающей среды происходит его адаптация (благодаря ненаследуемой фенотипической пластичности) с формированием нетипичных устойчивых клеточных форм, которые не всегда соответствуют общепринятым таксономическим критериям классификации бактерий. Морфологически и физиологически атипичные клетки, находясь в состоянии метаболического и репродуктивного покоя, оказываются недоступными для рутинных методов микробиологической диагностики, не распознаются системой иммунитета, становятся нечувствительными к действию большинства антибактериальных средств. При наступлении благоприятных условий происходит трансформация в вегетативные клеточные формы с проявлением клиники воспалительного процесса [7].

Анализ литературы, посвященной взаимосвязи нарушения микрофлоры нижних отделов толстого кишечника с воспалительными заболеваниями органов малого таза женщин, показал, что дисбактериоз редко рассматривается как первичный этиологический фактор колонизации матки и придатков кишечной микрофлорой. Кроме того, не освещается вопрос наличия неактивных форм кишечной микрофлоры в эндометрии, маточных трубах у женщин с неблагоприятными акушерско-гинекологическими событиями. Наиболее признана роль иммунных механизмов в развитии и особенностях течения воспалительных заболеваний репродуктивных органов малого таза женщин [8].

Ограничено количество исследований, посвященных причинам фармакорезистентности хронических воспалительных заболеваний репродуктивных органов малого таза женщин, не отрегулированы междисциплинарные подходы к оптимизации лечебного процесса.

Цель исследования: оценить эффективность сочетанного применения гинекологического массажа и полостной/вагинальной пелоидотерапии в диагностике и лечении патологических состояний органов малого таза при латентных формах бактериальной инфекции, относящихся к кишечной микрофлоре.

Материалы и методы. В исследованиях участвовали 80 пациенток в возрасте от 24 до 39 лет со следующими нозологическими формами: хронический эндометрит, сальпингоофорит, первичное или вторичное бесплодие, гипопластичный эндометрий, неразвивающаяся беременность, нерезультативные попытки экстракорпорального оплодотворения.

Перед началом лечения проведены опрос, физикальный осмотр пациенток с термометрией ртутным медицинским термометром в подмышечной впадине после 10-минутного периода покоя в интервале с 08:00 до 09:00 ч в течение 5 мин. Проведено бимануальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование положения матки, состояния придатков, оценен маточный кровоток.

Проанализированы результаты исследования микрофлоры нижнего отдела толстого кишечника, проведенного до начала курса лечения культуральным методом, ручным посевом без использования автоматической посевной станции, идентификация микроорганизмов проводилась методом времяпролетной МАСС-спектрометрии.

Предполагая возможную взаимосвязь неблагоприятных акушерско-гинекологических событий с наличием условно-патогенной микрофлоры в репродуктивных органах малого таза женщин, с целью получения материала, отделяемого полости матки и маточных труб для бактериоскопических и бактериологических методов диагностики и для проведения курса лечения, авторы предложили последовательное применение гинекологического массажа и полостной/вагинальной пелоидотерапии.

Вся процедура проводилась на кушетке для проведения полостных грязевых процедур фирмы *Unbescheiden* (Германия). Гинекологический массаж длительностью 10 мин проводился в положении пациентки для гинекологического осмотра. Затем вагинально вводилась высокоминерализованная соленасыщенная сильносульфидная и среднесульфидная, хлоридно-магниевно-натриевая иловая грязь Сакского озера, очищенная, тампонная, в тубах $t = 42-48^{\circ}\text{C}$ в объеме 90 мл (ТУ 0135-006-00809517-2015, изготовитель: ГУ НПП РК «Крымская ГГРЭС» 296500 Республика Крым, г. Саки). Гигиеническая безопасность пелоидов «Сакское озеро» подтверждена санитарно-бактериологическим анализом, проведенным в лаборатории бактериологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан» [9].

После введения грязи пациентка находилась в горизонтальном положении. Через 30 мин пелоид удалялся дистиллированной водой.

После проведения третьей процедуры гинекологического массажа до введения пелоида во влагалище взят материал отделяемого половых путей на бактериоскопию и культуральный посев с последующим сопоставлением видового и количественного состава микрофлоры нижних отделов толстого кишечника с видовым и количественным составом микроорганизмов, отделяемого половых путей. Отбор материала осуществлялся согласно методическим указаниям МУ 4.2.2039-05 @Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории@.

Критериями исключения пациенток из исследования являлись общие и частные противопоказания к физиотерапии: опухоли и опухолевидные образования малого таза, эндометриоз, острые воспалительные процессы в малом тазу, гиперэстрогении, послеродовый период и период лактации, фоновые и предраковые заболевания женских половых органов, полипы эндометрия и цервикального канала.

Полученные результаты обрабатывались в программе IBM SPSS Statistics 2.0 стандартными статистическими методами. В случае несоответствия данных нормальному распределению они представлялись как минимальное и максимальное значения, а также медиана или 50-й процентиль. Связь между микрофлорой кишечника и влагалища оценивалась по критерию хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. В исследовании систематизированы наиболее часто встречаемые жалобы пациенток с хроническим воспалительным процессом в репродуктивных органах малого таза (табл. 1).

Таблица 1. Сопутствующие жалобы пациенток с хроническими заболеваниями репродуктивных органов малого таза ($n = 80$)
Table 1. Concomitant complaints in patients with chronic pelvic inflammatory disease ($n = 80$)

Наиболее часто встречающийся признак	Количество женщин, %	Реже встречающийся признак	Количество женщин, %
Периодический субфебрилитет, не ощущаемый пациенткой ($37,0-37,4^{\circ}\text{C}$)	92,0	Нормальная температура	8,0
Запор, реже жидкий стул, вздутие кишечника	89,0	Стул оформленный регулярный	11,0
Эпизоды дизурии, цистита	79,0	Отсутствие жалоб на дизурию	21,0
Пустулез кожи лица, верхней половины туловища, усиливающийся во время менструации	56,0	Кожа без высыпаний	44,0

Согласно данным таблицы 1, при первичном опросе следует обращать внимание на наиболее часто встречающиеся симптомы: нарушение эвакуаторной функции кишечника, метеоризм, латентный субфебрилитет, эпизоды дизурии, что позволяет выделить группы пациенток, имеющих наибольшую вероятность наличия хронического воспалительного процесса в репродуктивных органах, вызванного условно-патогенной микрофлорой в некультивируемой форме.

Проанализирована микрофлора нижних отделов толстого кишечника (табл. 2). Данные таблицы 2 демонстрируют значимое снижение по сравнению с нормой *Bifidobacter* – 62,5 % ($p < 0,001$), *Lactobacillus* – 82,5 % ($p < 0,001$), *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью – 66,3 % ($p < 0,001$), *Enterococcus faecalis* – 40,0 %.

Таблица 2. Микрофлора нижнего отдела толстого кишечника пациенток с хроническими заболеваниями репродуктивных органов малого таза ($n = 80$)
Table 2. Lower large bowel microbiota in patients with chronic pelvic inflammatory disease ($n = 80$)

Выявленный микроорганизм	Содержание в пробе	Количество женщин, n (%)	Достоверность по сравнению с нормой признака
<i>Bifidobacter</i>	$< 10^5$	29 (36,3 %)	$p < 0,001$
	10^7-10^8	21 (26,2 %)	
	10^9-10^{10} (норма)	30 (37,5 %)	
<i>Lactobacillus</i>	$< 10^5$	54 (67,5 %)	$p < 0,001$
	10^6	12 (15 %)	
	10^7-10^8 (норма)	14 (17,5 %)	
Клостридии	$\leq 10^5$ (норма)	74 (92,5 %)	$p = 0,221$
	$\geq 10^5$	6 (7,5 %)	
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	$< 10^5$	27 (33,75 %)	$p < 0,001$
	10^6	26 (32,5 %)	
	10^7-10^8 (норма)	27 (33,75 %)	
<i>E. coli</i> лактозонегативные	$< 10^5$ (норма)	55 (68,75 %)	$p < 0,001$
	обнаружены	25 (31,25 %)	
<i>Enterococcus</i>	$< 10^5$	32 (40,0 %)	$p < 0,001$
	10^5-10^8 (норма)	48 (60,0 %)	
род <i>Proteus</i>	не обнаружены (норма)	73 (91,25 %)	$p = 0,100$
	$> 10^4$	7 (8,75 %)	
<i>Klebsiella</i>	не обнаружены (норма)	67 (83,75 %)	$p < 0,001$
	$> 10^4$	13 (16,25 %)	
<i>Enterobacteriaceae</i>	$< 10^4$ (норма)	79 (98,75 %)	$p = 0,002$
	$> 10^4$	1 (1,25 %)	
<i>Enterobacter</i>	$< 10^4$ (норма)	65 (81,25 %)	$p < 0,001$
	$> 10^4$	15 (18,75 %)	
<i>St. epidermidis</i>	$\leq 10^4$ (норма)	80 (100,0 %)	$p = 0,036$
	$\geq 10^4$	0 (0,0 %)	
<i>Candida</i>	$\leq 10^4$ (норма)	77 (96,25 %)	$p = 0,399$
	$\geq 10^4$	3 (3,75 %)	
<i>E. coli</i> гемолитическая	не обнаружены (норма)	60 (75,0 %)	в норме отсутствуют
	обнаружены	20 (25,0 %)	
<i>St. aureus</i>	не обнаружены (норма)	70 (87,5 %)	в норме отсутствуют
	обнаружены	10 (12,5 %)	

При бактериологическом исследовании материала, отделяемого половых путей, взятого после проведения 3 процедуры гинекологического массажа, до введения пелоида были выявлены высокие диагностические титры *E. coli* с нормальной ферментативной активностью ($\geq 10^5$ КОЕ, $p < 0,001$) и *E. faecalis* ($\geq 10^5$ КОЕ, $p < 0,001$).

Проверка гипотезы о наличии связи между повышенным количеством *E. coli* с нормальной ферментативной активностью, *E. faecalis* в микрофлоре отделяемого половых путей и сниженным количеством в микрофлоре нижних отделов толстого кишечника осуществлялась по критерию хи-квадрат (табл. 3).

Исходя из данных табл. 3, имеется статистически достоверная связь между повышенным содержанием *E. faecalis* и *E. coli* с нормальной ферментативной активностью в отделяемом, полученном при массаже матки и области придатков, и пониженным количеством *E. coli* и *E. faecalis* в микрофлоре нижних отделов толстого кишечника.

Согласно современным представлениям, бактериальный посев материала из полости матки, маточных труб в норме не должен давать положительных результатов наличия колоний кишечной группы. С учетом полученных данных о снижении основных групп микрофлоры нижних отделов толстого кишечника, можно предположить нарушение физиологического барьера слизистой оболочки с последующей миграцией кишечной микрофлоры в брюшную полость, маточные трубы, полость матки. Ввиду несвойственного биотопа с иным химическим составом окружающих тканей, pH, микроорганизмы приобретают неактивную/некультивируемую форму, при которой отсутствуют клинические признаки заболевания. Реверсия в вегетативную форму выражается в обострении

воспалительного процесса. Патоморфологическим субстратом хронической персистенции возбудителя являются фиброз соединительнотканной стромы, склеротические изменения в сосудах, спиральных артериях на различных уровнях функционального слоя эндометрия, склероз и спайки слизистой оболочки, атрофия мышечных слоев маточной трубы, редукция капилляров, артериолосклероз [10]

Таблица 3. Сравнение числа пациенток с пониженным количеством *E. coli* и *E. faecalis* в микрофлоре кишечника с числом пациенток с повышенным содержанием *E. coli* и *E. faecalis* в микрофлоре отделяемого половых путей

Table 3. Comparison of patient counts with decreased intestinal and increased genital levels of *E. coli* and *E. faecalis*

Выявленный микроорганизм	Место получения пробы	Число пациентов (n = 80)		Оценка связи	Фи, V Крамера
		норма	не норма		
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	Половые органы	11	69	$\chi^2 = 7,765$ $p = 0,005$	0,235 $p = 0,003$
	Кишечник	27	53		
<i>E. faecalis</i>	Половые органы	12	68	$\chi^2 = 32,667$ $p < 0,001$	0,471 $p < 0,001$
	Кишечник	48	32		

Данные изменения затрудняют верификацию возбудителя и лечебный процесс.

При длительном механическом воздействии массажа на мышечные клетки матки реализуется феномен «запредельного торможения» с последующей «нейромиопаралитической» вазодилатацией, проявлением которой является снижение тонуса мышечных волокон артериол и прекапилляров. Формируется физиологическая/функциональная гиперемия, что характеризуется увеличением диаметра маточных артерий, числа функционирующих капилляров, «артериализацией венозной крови», увеличением лимфообразования и лимфооттока вследствие повышения перфузионного давления в микроциркуляторном русле [11].

Каталитические и протеолитические ферменты пелоида разрушают структуру фиброзной ткани, улучшая перфузию.

После проведения курса гинекологического массажа и пелоидотерапии наблюдались следующие изменения гемодинамических параметров маточного кровотока (тест парных выборок Уилкоксона, данные представлены как медиана и 25 и 75 перцентили Me [P25; P75]: статистически значимое увеличение диаметра правой и левой маточных артерий: с 2,55 [2,3; 2,8] до 2,85 [2,8; 2,9] мм ($p < 0,001$) и с 2,6 [2,475; 2,8] до 2,9 [2,8; 2,9] мм ($p < 0,001$) соответственно, а также объемного кровотока справа с 30,4 [27,78; 36,5] до 38,6 [36,85; 46,68] мл/с ($p < 0,001$), слева с 30,7 [27,78; 39,5] до 40,5 [37,75; 44,28] мл/с ($p < 0,001$)

Достоверное повышение индексов резистентности правой от 0,78 [0,77; 0,81] до 0,82 [0,8; 0,85] ($p < 0,001$), левой (от 0,78 [0,715; 0,820] до 0,82 [0,8; 0,84] маточных артерий ($p < 0,001$), радиальной (от 0,68 [0,66; 0,78] до 0,76 [0,7; 0,8] ($p < 0,001$), индекса артериальной перфузии с 1,55 [1,18; 2,15] до 1,75 [1,5; 2,5] ($p < 0,001$) свидетельствует об увеличении кровенаполнения и лимфонаполнения мышцы матки, окружающих тканей. С увеличением притока артериальной крови и лимфообразования увеличивается концентрация иммунных клеток, иммуноглобулинов, способствующих оздоровлению, нормализуются окислительно-восстановительные реакции, пластические процессы.

В результате увеличения тканевого кровоснабжения, чувствительность к антибактериальным препаратам достигает следующих значений:

E. coli – амикацин 95,0 %, меропенем – 95,0 %, цефотаксим – 85,7 %, цефтазидим – 87,0 %, ципрофлоксацин – 77,3 %, амоксициллин + клавулановая кислота – 71,0 %;

E. faecalis – ванкомицин 95,0 %, ампициллин – 89,0 %, норфлоксацин – 47,0 % гентамицин – 6,0 %.

На фоне проводимой методики лечения пациенткам рекомендована антибактериальная терапия с учетом чувствительности к препаратам.

После проведенного курса лечения в следующем менструальном цикле проанализированы температура тела пациенток (табл. 4). Наблюдается статистически значимая нормализация температуры тела пациенток после проведенного лечения. Данные бимануального гинекологического исследования были подтверждены результатами ультразвукового исследования (табл. 5).

Таблица 4. Результат изменения температуры тела пациенток
до лечения и через 1 мес после его завершения

Table 4. Changes in patients' body temperature before and one month after treatment

До лечения	Аналогичный признак	После лечения			
		$T \leq 36,9^{\circ}\text{C}$		$T \geq 37,0^{\circ}\text{C}$	
		0	1	0	1
	0	7	47	28	0
1	0	28	47	7	
Сравнение групп*		$p < 0,001$		$p < 0,001$	
Примечание: тест Макнемара. *Значимость по критерию χ^2 с поправкой Эдвардса. Note: McNemar's test. *Significance according to the χ^2 criterion with Edwards' correction.					

Таблица 5. Изменение топографического положения матки, состояние придатков
до лечения и через 1 мес после его завершения

Table 5. Uterine position and adnexal status before and one month post-treatment

Локализация	Признак	До лечения (абс), $n = 80$	%	После лечения (абс), $n = 80$	%
Матка	Расположена центрально	20	24,4	78	95,0
	Отклонена вправо	23	28,0	1	1,3
	Отклонена влево	33	40,0	3	3,7
	Отклонена кзади	19	23,2	8	9,8
	Не определяется ввиду выраженного спаечного процесса	6	7,3	0	0,0
	Подвижность ограничена	56	68,3	4	4,9
	Подвижность не ограничена	26	31,7	76	95,1
Область придатков	Тяжистость	58	70,7	6	7,5
	Не определяются	24	29,3	76	92,5

Ниже представлен один из примеров эффективности применения метода гинекологического массажа и полостной/вагинальной пелоидотерапии у пациентки с хроническим эндометритом и отягощенным акушерским анамнезом.

Клинический пример. Пациентка В., 32 года.

Первая беременность.

24.09.2016 г. выполнено УЗИ при беременности свыше 12 недель. Заключение: признаки одноплодной маточной беременности, соответствует сроку 17–18 недель: маловодие (?); угроза прерывания беременности.

25.09.2016 г. произошел самопроизвольный выкидыш на сроке 17–18 недель беременности.

29.09.2016 г. получено патологогистологическое заключение: гнойный париетальный децидуит, субхориальный интервиллизит, фибропластический виллизит. В условиях стационара проведена антибактериальная терапия цефтриаксоном внутримышечно.

Вторая беременность.

24.11.2017 г. по данным УЗИ: в полости матки лоцируется один живой плод, ЧСС – 144 уд/мин. Цервикальный канал расширен на всем протяжении до 21 мм с пролабированием плодных оболочек. Заключение: сонографические признаки истмико-цервикальной недостаточности.

25.11.2017 г. произошел самопроизвольный выкидыш на сроке 16–17 недель беременности.

30.11.2017 г. получено патологогистологическое заключение: на исследование представлен плод женского пола, весом 400 г, сформирован правильно, без видимых патологических изменений, плацента весом 250 г, соответствует сроку гестации, при гистологическом исследовании выявлен серозно-гнойный базальный децидуит, компенсированное состояние плаценты. В условиях стационара начата антибактериальная терапия цiproфлоксацином, закончена амбулаторно.

Обследована в условиях женской консультации:

05.03.2018 г., область исследования: цервикальный канал. Результат: выделенная культура *Lactobacterium spp*, количество 10^5 КОЕ.

11.04.2018 г., область исследования: цервикальный канал, результат: выделенная культура *Lactobacterium spp*, количество 10^5 КОЕ.

25.06.2018 г. осмотрена гинекологом женской консультации. Основной диагноз: Хронический эндометрит. Отягощенный акушерский анамнез. Сопутствующий диагноз: Привычное невынашивание беременности.

Пациентка была направлена в физиотерапевтическое отделение для прегравидарной подготовки. Начато лечение вышеописанным методом с бактериоскопическим и бактериологическим исследованием отделяемого, полученного на 3 процедуре гинекологического массажа.

28.06.2018 г. выделена культура *Escherihia coli* в количестве 10^7 КОЕ:

- чувствительность к антиб цефотаксим-S;
- чувствительность к антиб амикацин-S;
- чувствительность к антиб меропенем-S;
- чувствительность к антиб амоксициллин + клавулановая кислота-S;
- чувствительность к антиб цефтазидим-S;
- чувствительность к антиб ципрофлоксацин-R.

Пациентке провели 10 процедур гинекологического массажа, полостной/вагинальной пелоидотерапии по представленной методике, антибактериальная терапия (амоксициллин + клавулановая кислота 875/125 мг 2 раза в день 10 дней).

В следующем менструальном цикле (09.08.2018 г.) выполнено исследование материала отделяемого после 3 процедур гинекологического массажа. Результат: выделенная культура *Lactobacterium spp* количество 10^6 КОЕ.

В течение 6 месяцев пациентка использовала контрацепцию.

10.10.2019 г. по данным УЗИ органов малого таза зафиксированы сонографические признаки беременности, соответствующей сроку 7–8 недель.

19.05.2020 г. произошли своевременные роды через естественные родовые пути. Родился мальчик массой 3340,0 гр., длиной тела 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8–8 баллов.

Подводя итог, можно предложить следующие возможные патогенетические взаимосвязи между клиническим признаком, этиологическим фактором, методом лечения (табл. 6).

Таблица 6. Возможные механизмы развития патологических состояний органов малого таза женщин при некультивируемых формах бактериальной инфекции, относящихся к кишечной микрофлоре, метод лечения

Table 6. Potential mechanisms of female pelvic pathology associated with unculturable gut-derived bacterial infections and approach to treatment

Повод обращения	Клинический признак	Патогенез	Факторы гинекологического массажа и пелоида
Идиопатическое бесплодие, нерезультативная попытка ЭКО	Отсутствие изменений в клинических, лабораторных, инструментальных данных исследований	Патология физиологического барьера в толстом кишечнике → транслокация через кишечную стенку микроорганизмов в эндометрий [4] → изменение фенотипических свойств возбудителя ввиду несвойственного биотопа с формированием и персистенцией некультивируемой формы [2] → реверсия в патогенные формы при изменении метаболизма в эндометрии (беременность малого срока, менструация) [13] → выделение эндотоксина микроорганизма, цитотоксическое действие на клетки эндометрия или эмбрион на начальных стадиях формирования → идиопатическое бесплодие, нерезультативная попытка ЭКО	Гинекологический массаж и пелоидотерапия → улучшение маточного кровотока, метаболизма в эндометрии → реверсия микроорганизма в метаболически активную форму [12–14] → гибель микроорганизма в результате бактерицидных свойств грязи, антибактериальных препаратов, распознавания иммунокомпетентными клетками системы иммунитета [10]

Продолжение табл. 6

Повод обращения	Клинический признак	Патогенез	Факторы гинекологического массажа и пелоида
Тонкий / гипопластичный эндометрий	Скудные менструации, нерезультативное применение эстроген-гестагенных препаратов	Патология физиологического барьера в толстом кишечнике, транслокация через кишечную стенку микроорганизмов в эндометрий [4], либо восходящий путь инфицирования эндометрия → изменение фенотипических свойств возбудителя ввиду несвойственной окружающей среды, длительная персистенция некультивируемой формы с периодической реверсией [13] → выделение эндотоксина и/или цитотоксическое действие на клетки функционального и базального слоя эндометрия → тонкий/гипопластичный эндометрий	Гинекологический массаж и пелоидотерапия → улучшение маточного кровотока и метаболизма в эндометрии → реверсия микроорганизма в метаболически активную форму [2, 13, 14] → гибель микроорганизма в результате бактерицидных свойств грязи, антибактериальных препаратов, распознавания иммунокомпетентными клетками системы иммунитета [12] → нормальное развитие эндометрия
Привычное невынашивание, регрессирующая беременность, внутриутробное инфицирование плода	Эпизоды субфебрильной температуры, дизурии, скудные выделения из половых путей молочно-белого цвета, угроза невынашивания беременности при нормальных показателях гормонального профиля, вторичная истмико-цервикальная недостаточность	Персистенция в эндометрии фенотипически измененных, некультивируемых форм микроорганизмов [14] → реверсия в патогенные формы при изменении метаболизма в эндометрии (беременность) [7, 13, 14] → инфицирование хориона / эмбриона; плаценты / плода → регрессирующая беременность, самопроизвольный выкидыш на любом сроке; преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода на любом сроке [16]	Прегравидарная подготовка: гинекологический массаж и пелоидотерапия → улучшение маточного кровотока и метаболизма в эндометрии → реверсия микроорганизма в метаболически активную форму [12–14] → гибель микроорганизма в результате бактерицидных свойств грязи, антибактериальных препаратов, распознавания иммунокомпетентными клетками системы иммунитета [12]

Выводы:

1. Одним из звеньев патогенеза формирования хронического цервицита, эндометрита, двустороннего сальпингоофорита является эндогенное бактериальное инфицирование микроорганизмами, колонизирующими нижние отделы толстого кишечника.

2. Диагностику патологических процессов в репродуктивных органах женщины, индуцированных персистенцией некультивируемой формы возбудителя, для возможности их идентификации и взаимодействия с лечебными свойствами пелоидов, факторами иммунитета, антибактериальными препаратами, необходимо начинать с методов, способствующих реверсии микроорганизма в метаболически активную форму, в частности, с гинекологического массажа и пелоидотерапии.

3. Совокупность лечебных факторов гинекологического массажа и полостной/вагинальной пелоидотерапии улучшает перфузию репродуктивных органов малого таза женщин, улучшает фармакокинетику и фармакодинамику антибактериальных препаратов, способствует устранению хронического воспалительного процесса репродуктивных органов малого таза, вызванного некультивируемыми формами бактериальной инфекции, относящимися к кишечной микрофлоре.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Сабирьянов А. Р.: руководство, управление проектом. Сабирьянов А. Р., Маркина Н. В.: рецензирование и редактирование. Сиунова О. В.: подготовка первоначального проекта, исполнение методики гинекологического массажа и пелоидотерапии. Маркина Н. В., Сиунова О. В.: сбор, анализ и интерпретация результатов работы.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Sabiryanov A. R.: project management, management. Sabiryanov A. R., Markina N. V.: review and editing. Siunova O. V.: preparation of the initial project, implementation of the methods of gynecological massage and peloidotherapy. Markina N. V., Siunova O. V.: collection, analysis and interpretation of the results of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Черникина О. Г., Эльдерова К. С., Цуригова З. М., Синчихин С. П., Мамиев О. Б., Войнова В. И., Адамадзе К. Б., Рубальская Е. Е. «Тинакская» грязь и перспективы ее применения в гинекологической практике // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 1. С. 48–55.
2. Андриюков Б. Г., Сомова Л. М., Матосова Е. В., Ляпун И. Н. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий // Современные технологии в медицине. 2019. Т. 11, № 2, С. 164–182.
3. Литусов Н. В., Сергеев А. Г., Григорьева Ю. В., Ишутинова В. Г. Микрофлора окружающей среды и тела человека. Екатеринбург: Уральская гос. мед. акад., 2008. С. 16–17.
4. Марьянович А. Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Т. 126, № 2, С. 64–69.
5. Зорников Д. Л., Литусов Н. В. Основы противоинфекционной иммунологии. Екатеринбург, 2016. С. 6.
6. Бондаренко В. М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. № 3.
7. Блинкова Л. П., Пахомов Ю. Д., Стоянова Л. Г. Свойства некультивируемых и покоящихся форм микроорганизмов // Иммунология, аллергология, инфектология. 2010. № 3. С. 67–76.
8. Курносенко И. В. Внутриматочная инфекция у беременных женщин. Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогноз осложнений. Челябинск, 2017. 46 с.
9. Гафарова Л. Ф., Колпаков А. И., Ильинская О. Н. Характеристика бактериального сообщества Сакской лечебной грязи, применяемой в санаториях Татарстана // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2023. Т. 9 (75), № 4. С. 26–35.
10. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Санкт-Петербург: СОТИС, 1994. С. 299–317.
11. Литвицкий П. Ф., Лосев Н. И., Войнов В. А. Патофизиология. Курс лекций / под ред. П. Ф. Литвицкого. Москва: Медицина, 1995. С. 98–102.
12. Сабирьянов А. Р., Маркина Н. В., Сиунова О. В. Роль гинекологического массажа и пелоидотерапии в диагностике и лечении хронического эндометрита и сальпингоофорита, вызванных условнопатогенными микроорганизмами // Вестник физиотерапии и курортологии. 2021. № 4. С. 38–44.
13. Блинкова Л. П., Абдуллаева А. М., Пахомов Ю. Д., Альтшулер М. Л., Першина Т. А. Жизнеспособные и некультивируемые клетки микроорганизмов и практическое значение // Актуальная биотехнология. 2019. Т. 30, № 3. С. 421–422.
14. Сабирьянов А. Р., Сиунова О. В. Клинические показатели крови и гемодинамики матки при лечении спаечного процесса в малом тазу у женщин методом гинекологического массажа // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4.
15. Безменко А. А., Кислицына Н. Д. Дисбактериоз кишечника- фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? // Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 2. С. 70–78.
16. Казачков Е. Л., Коваленко В. Л., Казачкова З. А., Воропаева Е. Е. Патоморфологическая характеристика вариантов самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков // Уральский медицинский журнал. 2011. Т. 79, № 1. С. 86–90.

References

1. Chernikina O. G., Elderova K. S., Tsurigova Z. M., Sinchihin S. P., Mamiev O. B., Voynova V. I., Adamadze K. B., Rubalskaya E. E. Tinak mud and prospects of its application in gynecological practice. Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (1): 48–55 (In Russ.).
2. Andryukov B. G., Somova L. M., Matosova E. V., Lyapun I. N. Phenotypic plasticity of bacteria as a strategy of resistance and an object of modern antimicrobial technologies. Sovremennyye tekhnologii v meditsine = Modern technologies in medicine. 2019; 11 (2): 164–182 (In Russ.).
3. Litusov N. V., Sergeev A. G., Grigoreva Yu. V., Ishutinova V. G. Mikroflora okruzhayushchey sredy i tela cheloveka = Microflora of the environment and human body. Yekaterinburg: Ural State Medical Academy; 2008: 16–17 (In Russ.).

4. Maryanovich A. T. Intestinal barrier, microbiota, microbiome. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* = Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 126 (2): 64–69.
5. Zornikov D. L., Litusov N. V. *Osnovy protivoinfektsionnoy immunologii* = Fundamentals of anti-infectious immunology. Yekaterinburg; 2016: 34 p. (In Russ.).
6. Bondarenko V. M. Mechanisms of translocation of bacterial autoflora in the development of endogenous infection. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN* = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the RAS. 2013; 3 (In Russ.).
7. Blinkova L. P., Paxomov Yu. D., Stoyanova L. G. Properties of uncultivated and dormant forms of microorganisms. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya* = Immunology, allergology, infectology, 2010; 3: 67–76 (In Russ.).
8. Kurnosenko I. V. *Vnutrimatochnaya infektsiya u beremennykh zhenshchin. Kliniko-immunologicheskie kriterii diagnostiki i prognoz oslozheniy* = Intrauterine infection in pregnant women. Clinical and immunological criteria for diagnosis and prognosis of complications. Chelyabinsk; 2017: 46 p. (In Russ.).
9. Gafarova L. F., Kolpakov A. I., Ilinskaya O. N. Characteristics of the bacterial community of Saki therapeutic mud used in Tatarstan sanatoriums. *Uchenyye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* = Scientific Notes of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2023; 9 (75), 4: 26–35 (In Russ.).
10. Khmel'nitskiy O. K. *Patomorfologicheskaya diagnostika ginekologicheskikh zabolevaniy* = Pathomorphological Diagnostics of Gynecological Diseases. St. Petersburg: SOTIS; 1994: 299–317 (In Russ.).
11. Litvitskiy P. F., Losev N. I., Voynov V. A. et al. *Patofiziologiya. Kurs lektsiy* = Pathophysiology. Course of Lectures. Ed. by P. F. Litvitskiy. Moscow: Meditsina; 1995: 98–102 (In Russ.).
12. Sabiryanov A. R., Markina N. V., Siunova O. V. The role of gynecological massage and peloidotherapy in the diagnosis and treatment of chronic endometritis and salpingoophoritis caused by conditionally pathogenic microorganisms. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* = Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2021; 4: 38–44 (In Russ.).
13. Blinkova L. P., Abdullaeva A. M., Paxomov Yu. D., Al'tshuler M. L., Pershina T. A. Viable and uncultivated cells of microorganisms and their practical significance. *Aktualnaya biotekhnologiya* = Actual Biotechnology. 2019; 30 (3): 421–422 (In Russ.).
14. Sabiryanov A. R., Siunova O. V. Clinical parameters of blood and hemodynamics of the uterus in the treatment of adhesions in the pelvis in women by gynecological massage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2018; 4 (In Russ.).
15. Bezmenko A. A., Kislicyna N. D. Intestinal dysbiosis – a risk factor or an immediate cause of miscarriage? *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018; 67 (2): 70–78 (In Russ.).
16. Kazachkov E. L., Kovalenko V. L., Kazachkova Z. A., Voropaeva E. E. Pathomorphological characteristics of variants of spontaneous termination of early pregnancy. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* = Ural Medical Journal. 2011; 79 (1): 86–90.

Информация об авторах

А. Р. Сабирьянов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, ORCID: 0000-0001-7730-4393, e-mail: lfksar@mail.ru;

Н. В. Маркина, кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, ORCID: 0000-0001-5129-1651, e-mail: markina.nel@yandex.ru;

О. В. Сиунова, врач акушер-гинеколог, врач физиотерапевт, высшая квалификационная категория, Ленинская центральная районная больница, Керчь, Россия, ORCID: 0000-0003-3593-9627, e-mail: olga.siunova@yandex.ru.

Information about the authors

A. R. Sabiryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7730-4393, e-mail: lfksar@mail.ru;

N. V. Markina, Cand. Sci. (Tech.), Associate Professor, Head of the Department, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5129-1651, e-mail: markina.nel@yandex.ru;

O. V. Siunova, obstetrician-gynecologist, physiotherapist, highest qualification category, Lenin Central District Hospital, Kerch, Russia, ORCID: 0000-0003-3593-9627, e-mail: olga.siunova@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 28.04.2025; одобрена после рецензирования 02.06.2026; принята к публикации 16.06.2026.

The article was submitted 28.04.2025; approved after reviewing 02.06.2026; accepted for publication 16.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.24-008.4-053.2:615.03

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183>

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СМЕНЫ
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА В РАМКАХ ОДНОГО МНН
(ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR) У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ:
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПЕРЕХОДА С ТРИКАФТЫ НА ТРИЛЕКСУ**

Диана Фикретовна Сергиенко¹, Ольга Игоревна Голубцова²,
Елена Александровна Енина³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Россия

³Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. Муковисцидоз обусловлен мутациями гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и сопровождается хроническим поражением дыхательной и пищеварительной систем. Трёхкомпонентная терапия элексакафтором, тезакафтором, ивакафтором существенно улучшает функцию лёгких и нутритивный статус, однако высокая стоимость оригинальных препаратов ограничивает длительное применение, что делает актуальным использование биоэквивалентных генериков, таких как Трилекс®. **Цель:** оценить эффективность и безопасность перехода с оригинальной трёхкомпонентной терапии (Трикафты®) на генерический препарат Трилекс® у детей с муковисцидозом в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы:** проанализированы данные 28 детей 6–18 лет (14 мальчиков, 14 девочек; медиана возраста 13,0 года (11,8–15,0) с подтверждённым муковисцидозом, получавших Трикафту® в течение 2–36 мес. и переведённых на Трилексу® с последующим 180-дневным наблюдением. Оценивали индекс массы тела, объём форсированного выдоха за первую секунду, форсированную жизненную ёмкость лёгких (% от должного), концентрацию хлоридов пота; статистическую обработку проводили критерием Уилкоксона ($p < 0,05$). **Результаты:** медиана индекса массы тела увеличилась с 17,6 до 17,7 кг/м² ($p = 0,077$), у 75,0 % пациентов отмечено улучшение или стабилизация показателя. Объём форсированного выдоха за первую секунду возрос с 93,5 до 95,0 % от должного ($p = 0,220$), форсированная жизненная ёмкость лёгких – с 95,5 до 99,5 % ($p = 0,025$), доля детей с форсированной жизненной ёмкостью лёгких ≥ 100 % увеличилась с 50,0 до 64,3 %. Концентрация хлоридов пота оставалась стабильной (47,5 и 50,5 ммоль/л; $p = 0,875$); серьёзных нежелательных реакций не зарегистрировано, все пациенты продолжили терапию в полной дозе. **Заключение:** переход с Трикафты® на Трилексу® у детей с муковисцидозом не приводит к утрате достигнутых клинических эффектов, сопровождается сохранением нутритивного статуса, стабильностью функции внешнего дыхания и показателей потовой пробы и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: генерик, элексакафтор, тезакафтор, ивакафтор, Трилекс®, муковисцидоз, функция внешнего дыхания, нутритивный статус, таргетная терапия, нежелательные реакции

Для цитирования: Сергиенко Д. Ф., Голубцова О. И., Енина Е. А. Эффективность и безопасность смены патогенетического препарата в рамках одного МНН (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) у детей с муковисцидозом: клинический опыт перехода с Трикафты на Трилексу // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 173–183. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EFFICACY AND SAFETY OF SWITCHING WITHIN ONE INTERNATIONAL
NON-PROPRIETARY NAME (ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR)
IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS: CLINICAL EXPERIENCE
OF TRANSITION FROM TRIKAFTA TO TRILEXA**

Diana F. Sergienko¹, Olga I. Golubtsova², Elena A. Enina³

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. Cystic fibrosis is caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and is accompanied by chronic damage to the respiratory and gastrointestinal systems. Triple therapy with elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor significantly improves lung function and nutritional status. However, the high cost of the original drugs limits long-term use, making the use of bioequivalent generics such as Trilexa® relevant. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of switching from the original triple therapy (Trikafta®) to the generic drug Trilexa® in children with cystic fibrosis in a real-world clinical setting. **Materials and methods:** Data from 28 children aged 6–18 years (14 boys, 14 girls; median age 13.0 years (11.8–15.0)) with confirmed cystic fibrosis, treated with Trikafta® for 2–36 months and transferred to Trilexa® with a subsequent 180-day observation were analyzed. Body mass index, forced expiratory volume in the first second, forced vital capacity (% of predicted), and sweat chloride concentration were assessed; statistical processing was performed using the Wilcoxon test ($p < 0.05$). **Results:** the median body mass index increased from 17.6 to 17.7 kg/m² ($p = 0.077$), with 75.0 % of patients showing an improvement or stabilization of the indicator. Forced expiratory volume in the first second increased from 93.5 to 95.0 % of the predicted value ($p = 0.220$), forced vital capacity – from 95.5 to 99.5 % ($p = 0.025$), the proportion of children with forced vital capacity ≥ 100 % increased from 50.0 to 64.3 %. Sweat chloride concentration remained stable (47.5 and 50.5 mmol/L; $p = 0.875$); no serious adverse reactions were recorded, all patients continued therapy at the full dose. **Conclusion:** the switch from Trikafta® to Trilexa® in children with cystic fibrosis does not lead to the loss of the achieved clinical effects, is accompanied by the preservation of nutritional status, stability of external respiratory function and sweat test parameters, and is characterized by a favorable safety profile.

Key words: generic, elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor, Trilexa, cystic fibrosis, lung function, nutritional status, targeted therapy, adverse reactions

For citation: Sergienko D. F., Golubtsova O. I., Enina E. A. Efficacy and safety of switching within one international non-proprietary name (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) in children with cystic fibrosis: clinical experience of transition from Trikafta to Trilexa. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 173–183. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-173-183> (In Russ.).

Введение. Муковисцидоз (МВ) относится к числу наиболее значимых наследственных заболеваний, характеризующихся полиорганным поражением. В основе заболевания лежат мутации в гене трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)), локализованном на коротком плече 7-й хромосомы и кодирующем белок канал CFTR, обеспечивающий транспорт ионов хлора через эпителиальную мембрану [1–3]. Дефект CFTR приводит к повышению вязкости секретов экзокринных желёз, прежде всего в дыхательных путях, с формированием хронического воспаления, персистирующей инфекции и прогрессирующей деструкции лёгочной ткани [1–3].

До внедрения CFTR-модуляторов терапия МВ носила преимущественно симптоматический характер и включала поддержание проходимости дыхательных путей, коррекцию внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и лечение инфекционных осложнений [3, 4]. Углубление представлений о молекулярной патофизиологии МВ привело к созданию препаратов, способных частично восстановить функцию дефектного белка CFTR, – модуляторов, действующих на разные стадии синтеза, созревания и функционирования белка в мембране [3–5].

Первым шагом стала разработка ивакафтора («Kalydeco», «Vertex Pharmaceuticals», США), потенциатора CFTR, восстанавливающего функцию белка при ряде «гейтинг» мутаций [3]. В дальнейшем были созданы корректоры, способствующие правильному созреванию и транспортировке мутантного CFTR к клеточной мембране. Комбинированные препараты, включая люмакафтор/ивакафтор («Orkambi», «Vertex Pharmaceuticals», США) и тезакафтор/ивакафтор («Symdeko», «Vertex Pharmaceuticals», США), продемонстрировали улучшение клинических исходов, особенно у пациентов с генотипом F508del/F508del [3, 4].

Ключевым этапом развития таргетной терапии стала тройная комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта», «Vertex Pharmaceuticals», США), одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2019 г. [5, 6]. Элексакафтор, относящийся к новому классу корректоров, взаимодействует с CFTR-белком и способствует восстановлению его функции при множестве мутаций, включая F508del [5–7]. Сочетание трёх компонентов, действующих синергично, обеспечило выраженное снижение концентрации хлоридов в поте, улучшение функции внешнего дыхания (на 10–13 % объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁)), увеличение массы тела, повышение качества жизни и снижение частоты лёгочных обострений [5–7]. Показано, что комбинация ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трикафта» «Vertex Pharmaceuticals», США) эффективна не только у гомозигот по F508del, но и у пациентов с компаундными гетерозиготами и рядом редких мутаций CFTR [5–7]. В Российской Федерации Трикафта® стала доступна в 2021–2022 гг. [3, 8, 9]. Параллельно был разработан

биоэквивалентный дженерик тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор («Трилекс») («Tuteur S.A.C.I.F.I.A.», Аргентина), прошедший оценку биоэквивалентности по стандартам FDA (Food and Drug Administration), EMA (European Medicines Agency) [8–10]. Оценка включала сопоставление плазменных концентраций активных веществ, времени достижения максимальной концентрации и других требуемых фармакокинетических параметров, что позволило квалифицировать лекарственный препарат Трилекс® как биологически эквивалентный оригинальному препарату [8–10]. С учётом высокой стоимости оригинальных CFTR-модуляторов и ограниченных ресурсов здравоохранения во многих странах, возможность безопасного перевода пациентов с оригинальных препаратов на биоэквивалентные дженерики приобретает принципиальное значение [2, 3, 8–10]. Российские и международные данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности Трилексы® при иницировании терапии у ранее не получавших CFTR-модуляторы пациентов, включая детей [8–12]. Вместе с тем клинические последствия замены Трикафты® на Трилексу® у пациентов, уже достигших стабильного состояния на оригинальной терапии, изучены недостаточно, особенно в педиатрической популяции [8–12].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность перехода с оригинальной трёхкомпонентной патогенетической терапии ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор под торговым названием «Трикафта», «Vertex Pharmaceuticals», США) на генерический препарат под торговым наименованием «Трилекс», «Tuteur S.A.C.I.F.I.A.», Аргентина) у детей с муковисцидозом в условиях реальной клинической практики.

Задачи.

1. Сравнить показатели индекса массы тела (ИМТ) у пациентов до и после перехода на Трилексу, включая анализ абсолютных и относительных изменений ИМТ и доли пациентов с его улучшением или отсутствием динамики.
2. Оценить динамику функции внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированную жизненную ёмкость легких (ФЖЕЛ) при переводе на генерик, определить статистическую значимость изменений и долю пациентов с улучшением функциональных показателей.
3. Проанализировать показатели потовой пробы как суррогатного маркера CFTR-функции, оценив сохранение модуляторного эффекта при переходе.
4. Описать профиль безопасности при переводе на лекарственный препарат Трилекс®, включая частоту и тяжесть нежелательных реакций, в том числе изменения лабораторных показателей, необходимость коррекции терапии.
5. Выполнить корреляционный анализ между ИМТ, ОФВ₁, ФЖЕЛ и хлоридами пота на фоне приёма обоих препаратов для выявления взаимосвязей между маркерами эффективности.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения детей с муковисцидозом, получавших CFTR-модуляторную терапию в трех региональных центрах (Чебоксары, Астрахань, Ставрополь) в рамках рутинной клинической практики на основе данных первичной медицинской документации. Каждый пациент на входе в терапию рассматривался как контроль, что позволяло оценивать индивидуальную динамику при переводе с оригинального препарата на генерик [3, 8–10]. Выделяли две временные фазы: первый этап терапии Трикафтой® (от 2 до 36 мес. приема), на границе которого фиксировались показатели (ИМТ, ФВД, потовый тест), которые были исходными для последующего (второй) шестимесячного период приёма Трилексы® с повторной оценкой по основным критическим точкам наблюдения по завершении 6-месячного периода терапии генериком [3, 8–10].

Под нашим наблюдением находились пациенты с подтверждённым диагнозом муковисцидоза по критериям Cystic Fibrosis Foundation, в возрасте от 6 до 18 лет на момент начала терапии Трикафтой®, с генотипом CFTR, соответствующим показаниям к терапии тройной фиксированной комбинацией ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор, при условии получения оригинального препарата до планового перевода на генерический препарат Трилексу с сохранением дозировки, наличия полного набора клинофункциональных данных в обеих точках наблюдения [1–3, 5–8]. Исключались дети с тяжёлой сопутствующей патологией, выраженно низкой приверженностью к лечению [2–4, 8–10].

Генотипическую классификацию проводили по данным молекулярногенетического анализа, выделяя четыре группы: гомозиготы по F508del (F508del/F508del), гомозиготы по E92K (E92K/E92K), гетерозиготы по F508del/E92K и гетерозиготы по E92K в сочетании с другими мутациями (E92K/other), включая L581X, CFTR 2184insA и отдельные редкие миссенсварианты, продемонстрировавшие чувствительность к препарату в условиях *in vitro* [1–3, 8–10].

В исследование были включены 28 детей с подтверждённым диагнозом муковисцидоза, переведённых с оригинального препарата Трикафта® на генерик Трилекс®; группа была гендерно сбалансированной (14 мальчиков и 14 девочек), медиана возраста составила 13,0 лет (Q1–Q3: 11,8–15,0), что соответствует препубертатному и раннему пубертатному периодам. Длительность предшествующей терапии Трикафтой® варьировала от 2 до 36 мес., медиана – 23,0 мес. (Q1–Q3: 12,0–24,0), на оригинальном препарате до перехода и минимизирует влияние эффекта «старта терапии» на анализ. Генотипическое распределение группы, медиана возраста и длительность терапии Трикафтой в подгруппах были сопоставимы, что позволяет корректно сравнивать динамику с учетом представленных генотипов (табл. 1).

Таблица 1. Клиникогенетическая характеристика исследуемой когорты пациентов (n = 28)
Table 1. Clinical and genetic characteristics of the study cohort of patients (n = 28)

Генотипическая группа	n	%	Возраст (лет), Me (Q1–Q3)	Мальчики / девочки	Длительность Трикафты (мес.), Me (Q1–Q3)
F508del/F508del	6	21,4	12,5 (11,2–14,8)	3/3	24,0 (12,0–24,0)
E92K/E92K	4	14,3	13,5 (12,8–15,2)	2/2	20,0 (18,0–24,0)
F508del/E92K	8	28,6	13,0 (11,5–15,0)	4/4	23,0 (12,0–24,0)
E92K/other	10	35,7	13,0 (12,0–14,5)	5/5	23,5 (12,0–24,5)
Всего	28	100,0	13,0 (11,8–15,0)	14/14	23,0 (12,0–24,0)

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению муковисцидоза (редакция 2025 г.), в рамках протокола перехода на комбинацию ивакафтор/тезакафтор/элексакафтор и ивакафтор (в рамках единого международного непатентованного названия (МНН)ту детей оценивали динамику показателей функции внешнего дыхания, индекса массы тела и результатов потового теста. Индекс массы тела рассчитывали по стандартной формуле на основании антропометрических измерений, выполненных по унифицированному протоколу, с последующей интерпретацией в соответствии с рекомендациями ВОЗ [1–2].

Для проведения спирометрии использовали компьютерный спирометр MasterScreen Pneumo, Vyair Medical (Германия) с ежедневной калибровкой согласно инструкции производителя; исследование выполняли одноразовыми мундштуками и бактериальными фильтрами, зарегистрированными в установленном порядке, с последующей автоматической расчётной интерпретацией ОФВ₁ и ФЖЕЛ в процентах от должных значений. Нормативные значения спирометрических показателей определяли с учётом пола, возраста и роста ребёнка в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [13].

Потовый тест выполняли с использованием системы сбора и анализа проводимости пота Nanoduct (ELITechGroup Inc., США), основанной на ионофорезе пилокарпина с последующим измерением проводимости потовой жидкости в диапазоне 3–200 ммоль/л эквивалента NaCl. Концентрацию хлоридов пота интерпретировали как нормальную при значениях <40 ммоль/л, пограничную при 40–59 ммоль/л и диагностически значимую для муковисцидоза при ≥60 ммоль/л в соответствии с принятыми рекомендациями. Для индукции потоотделения использовали фирменные пилогелевые ионофоретические диски и расходные материалы для системы Nanoduct (ELITechGroup Inc., США) с проведением одноступенчатой калибровки по стандартному раствору 80 ммоль/л эквивалента NaCl. [12, 14].

Антропометрические измерения массы тела и роста проводили с использованием сертифицированных электронных весов и стадиометра (указать модели и производителя) по унифицированному протоколу, с последующим расчётом индекса массы тела по стандартной формуле и интерпретацией полученных значений согласно возрастным и половым нормативам ВОЗ.

Мониторинг безопасности включал оценку лабораторных показателей (АлАТ, АсАТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза, гликемические параметры) и клинических параметров (артериальное давление, регистрация нежелательных явлений с оценкой их серьезности, тяжести и связи с терапией) [5–9, 11, 12].

Статистическую обработку осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 10.0; нормальность распределения проверяли тестом Шапиро – Уилка, количественные показатели описывали с помощью среднего и стандартного отклонения либо медианы и интерквартильного размаха, сравнение

парных измерений выполняли критерием Уилкоксона, межгрупповые различия – критерием Крускала – Уоллиса с при необходимости последующим тестом Манна – Уитни, а взаимосвязи между показателями оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена, принимая статистически значимым уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования. Нутритивный статус оценивали по индексу массы тела (ИМТ). На момент начала приёма Трилекс® медиана ИМТ составила 17,6 кг/м² [16,1; 19,4], через 180 дней терапии – 17,7 кг/м² [16,6; 20,2]. Абсолютное изменение медианы (+0,10 кг/м²) не достигло статистической значимости ($p = 0,077$). При этом у 75,0% пациентов (21 из 28) отмечено улучшение или сохранение ИМТ, что указывает на сохранение анаболического эффекта терапии при переходе на генерический препарат. Снижение показателя наблюдалось у 25,0 % детей, однако величина изменений была минимальной и, вероятно, отражала естественную индивидуальную вариабельность или пубертатные колебания. Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Динамика индекса массы тела (кг/м²) на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА®) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА® у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 2. Body mass index dynamics at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRIKAFTA®) and 180 days after taking three-component therapy according to TN TRILEXA® in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилекс	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
Me (Q1–Q3)	17,6 (16,1–19,4)	17,7 (16,6–20,2)	+0,10	0,077
M $\pm$ SD	18,20 $\pm$ 2,96	18,47 $\pm$ 2,88	+0,27	–
Абсолютное изменение Δ (кг/м ²)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–0,20 $\pm$ 0,45	–
M $\pm$ SD	–	–	+0,27 $\pm$ 1,12	–
Пациенты с улучшением ИМТ ($\Delta \geq 0$)	–	21/28	75,0 %	–
Пациенты со снижением ИМТ ($\Delta < 0$)	–	7/28	25,0 %	–

Показатели потовой пробы в исследуемой когорте пациентов оставались стабильными. На момент завершения терапии Трикафтой® и начала приёма Трилекс® медиана концентрации хлоридов пота составила 47,5 ммоль/л [39,8; 59,5], а через 180 дней лечения генерическим препаратом – 50,5 ммоль/л [38,8; 56,2]. Изменение медианы (+3,0 ммоль/л) не достигло статистической значимости ($p = 0,875$). При этом почти у половины пациентов (46,4 %) наблюдалось снижение концентрации хлоридов, а доля детей с нормальными и промежуточными значениями (<40 ммоль/л) существенно не изменилась. Эти данные свидетельствуют об отсутствии клинически значимого ухудшения и стабилизации CFTR-функции при переходе на генерический препарат. Итоговые показатели представлены в таблице 3.

Показатели функции внешнего дыхания по ОФВ₁ в исследуемой когорте пациентов сохраняли стабильность. Медиана ОФВ₁ на момент начала терапии Трилексой® составила 93,5 % [84,9; 100,8] от должного, через 180 дней – 95,0 % [88,2; 100,5]. Абсолютное изменение медианы (+1,5 процентных пункта) не достигло статистической значимости ($p = 0,220$). При этом у 67,9 % пациентов (19 из 28) отмечено улучшение или стабилизация показателя, а доля детей с ОФВ₁ ≥ 90 % увеличилась с 82,1 до 85,7 % (табл. 4).

Для показателей ФЖЕЛ отмечено статистически значимое улучшение. В общей когорте медиана ФЖЕЛ увеличилась с 95,5 % [87,4; 100,9] до 99,5 % [91,8; 107,8] от должного ($\Delta +4,0$ %; $p = 0,025$). Улучшение или стабилизация показателя зарегистрированы у 78,6 % пациентов (22 из 28), тогда как доля детей с ФЖЕЛ ≥ 100 % возросла с 50,0 до 64,3 % (табл. 5).

Таблица 3. Динамика показателей потовой пробы на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 3. Dynamics of sweat test results at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRICAPTA) and 180 days after taking three-component therapy according to TN TRIXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель (хлориды пота, ммоль/л)	На старте Трилекс	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
Me (Q1–Q3)	47,5 (39,8–59,5)	50,5 (38,8–56,2)	+3,0	0,875
M $\pm$ SD	50,4 $\pm$ 15,6	51,2 $\pm$ 14,8	+0,9 $\pm$ 9,9	–
Абсолютное изменение Δ (ммоль/л)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–8,2 $\pm$ 12,5	–
M $\pm$ SD	–	–	+0,9 $\pm$ 9,9	–
Пациенты со снижением хлоридов	–	13/28	46,4 %	–
Пациенты со стабилизацией/повышением	–	15/28	53,6 %	–
Пациенты с хлоридами < 50 ммоль/л	6/28 (21,4 %)	5/28 (17,9 %)	–	–

Таблица 4. Динамика ОФВ₁ на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 4. Dynamics of FEV₁ at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRIKAFTA) and after 180 days of using three-component therapy according to TN TRILEXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилекс	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
ОФВ ₁ (% от должного)				
Me (Q1–Q3)	93,5 (84,9–100,8)	95,0 (88,2–100,5)	+1,5	0,220
M $\pm$ SD	93,2 $\pm$ 7,9	94,8 $\pm$ 6,4	+1,6 $\pm$ 5,2	–
Абсолютное изменение Δ (%)				
Me (Q1–Q3)	–	–	–2,0 $\pm$ 7,5	–
M $\pm$ SD	–	–	+1,6 $\pm$ 5,2	–
Пациенты с улучшением ОФВ ₁	–	19/28	67,9 %	–
Пациенты со снижением ОФВ ₁	–	9/28	32,1 %	–
Пациенты с ОФВ ₁ $\geq$ 90 %	23/28 (82,1 %)	24/28 (85,7 %)	–	–

Таблица 5. Динамика ФЖЕЛ на старте терапии (последний день приема трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА) и через 180 дней применения трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА у пациентов с МВ ($n = 28$)

Table 5. FEV1 dynamics at the start of therapy (the last day of taking three-component targeted therapy according to TN TRICAPTA) and 180 days after using three-component therapy according to TN TRIXA in patients with CF ($n = 28$)

Показатель	На старте Трилекс	Через 180 дней	Δ (изменение)	p
ФЖЕЛ (% от должного)				
Me (Q1–Q3)	95,5 (87,4–100,9)	99,5 (91,8–107,8)	+4,0	0,025
M $\pm$ SD	96,8 $\pm$ 7,4	101,2 $\pm$ 9,2	+4,4 $\pm$ 6,8	–

Продолжение табл. 5

Абсолютное изменение Δ (%)				
Me (Q1–Q3)	–	–	$-1,5 \pm 12,0$	–
M $\pm$ SD	–	–	$+4,4 \pm 6,8$	–
Пациенты с улучшением ФЖЕЛ	–	22/28	78,6 %	–
Пациенты со снижением ФЖЕЛ	–	6/28	21,4 %	–
Пациенты с ФЖЕЛ ≥ 100 %	14/28 (50,0 %)	18/28 (64,3 %)	–	–

Корреляционный анализ (табл. 6) показал усиление положительных связей между ИМТ и функциональными показателями (ОФВ₁ и ФЖЕЛ), а также отрицательных корреляций между хлоридами пота и показателями функции лёгких на фоне приёма Трилекс® по сравнению с Трикафтой®, что отражает согласованность изменений нутритивного и функционального статуса и сохранение связи между CFTR-функцией и спирометрическими параметрами.

Таблица 6. Корреляционный анализ показателей эффективности на фоне приёма трехкомпонентной таргетной терапии по ТН ТРИКАФТА® и трехкомпонентной терапии по ТН ТРИЛЕКСА® у пациентов с МВ (n = 28)

Table 6. Correlation analysis of efficacy indicators in patients with CF (n = 28) receiving three-component targeted therapy with Tricafa® and three-component therapy with Trilexa®

Пара показателей	На фоне Трикафты ρ (p)	На фоне Трилекс® ρ (p)	Изменение связи
ИМТ $\leftrightarrow$ ОФВ ₁	0,42 (0,031)	0,45 (0,019)	Усиление связи
ИМТ $\leftrightarrow$ ФЖЕЛ	0,48 (0,013)	0,52 (0,006)	Усиление связи
ИМТ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,38 (0,053)	–0,41 (0,037)	Усиление обратной связи
ОФВ ₁ $\leftrightarrow$ ФЖЕЛ	0,76 (< 0,001)	0,78 (< 0,001)	Стабильная сильная связь
ОФВ ₁ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,55 (0,004)	–0,58 (0,002)	Усиление обратной связи
ФЖЕЛ $\leftrightarrow$ хлориды пота	–0,52 (0,008)	–0,56 (0,003)	Усиление обратной связи

Профиль безопасности терапии на протяжении шестимесячного наблюдения оставался благоприятным. Серьёзных нежелательных реакций, в том числе требовавших отмены препарата, не зарегистрировано; все 28 пациентов продолжили приём Трилекс® в полной дозировке. Нежелательные реакции были зарегистрированы у 3 пациентов (10,7 %). По данным медицинской документации, у одного пациента отмечено лёгкое транзиторное повышение активности aminотрансфераз (АЛТ до 64 и АСТ до 56 при отсутствии эпизодов гипербилирубинемии). У одной пациентки на фоне приёма препарата наблюдались эпизоды психомоторного возбуждения (повышенная двигательная активность, беспокойство, нарушения сна), самостоятельно купировавшиеся ко второй неделе терапии. Ещё у одной пациентки отмечалось избыточное выпадение волос; в тот же период была выявлена анемия, на фоне её коррекции выпадение волос прекратилось, поэтому причинно-следственная связь данного события с приёмом Трилекс® оценивается как неопределённая. Нарушений артериального давления, а также специфических желудочно-кишечных и аллергических реакций, связанных с переходом на генерик, выявлено не было.

Согласно анализу медицинской документации, на фоне приёма Трикафты® у 4 детей отмечалась кореподобная необильная сыпь, у 7 пациентов – выраженная ринорея, у 2 пациентов – усиление кашля и бронхорея. При этом снижение дозы препарата не потребовалось, все зарегистрированные нежелательные реакции купировались самостоятельно. Такой профиль переносимости согласуется с данными о безопасности оригинальной тройной комбинации и отражает как предварительную адаптацию пациентов к CFTR-модуляторной терапии, так и селекцию лиц, хорошо переносивших Трикафту®, что важно учитывать при интерпретации результатов, но соответствует цели оценки стратегии перехода.

У одной пациентки на фоне приёма препарата отмечалось избыточное выпадение волос. В тот же период была диагностирована анемия, по поводу которой проведено лечение, после чего выпадение

волос прекратилось. С учётом сопутствующей анемии причинно-следственная связь данного эпизода с терапией Трилексой остаётся неясной.

Обсуждение. Представленное исследование является одним из первых российских наблюдательных проектов, в котором системно проанализированы клинические последствия перехода детей с муковисцидозом с оригинальной тройной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта®) на её генерик Трилексу® [3, 5–9]. Полученные данные в совокупности показывают, что переход в рамках одного МНН не сопровождается утратой достигнутых эффектов, а стабилизирует их и может рассматриваться как клинически обоснованная стратегия при необходимости расширения доступа к CFTR-модуляторной терапии [2, 3, 5–9].

Нутритивный статус детей после перевода на Трилексу® оставался стабильным: статистически значимого снижения ИМТ не отмечено, при этом у трёх четвертей пациентов ИМТ либо увеличился, либо не изменился. Подобная динамика согласуется с результатами работы Е. И. Кондратьевой и соавт., где оригинальная комбинация и генерик продемонстрировали сопоставимый прирост массы тела у пациентов, впервые начинавших ЕТИ-терапию [8]. Сохранение нутритивного статуса имеет принципиальное значение, поскольку дефицит массы тела у детей с МВ ассоциирован с ухудшением функции лёгких, более высокой частотой обострений и менее благоприятным долгосрочным прогнозом [1–4, 7].

Показатели функции внешнего дыхания в целом также оставались стабильными. Особый интерес привлекает статистически значимое увеличение ФЖЕЛ, что может отражать как естественный рост лёгочной ткани в педиатрической популяции на фоне эффективной патогенетической терапии, так и возможный накопительный эффект длительной CFTR-модуляции [5–7, 11, 12]. Эти наблюдения совпадают с данными клинических исследований и обзоров, где подчёркивается устойчивое улучшение спирометрических показателей на фоне тройной комбинации ЕТИ, в том числе при использовании биоэквивалентного лекарственного препарата [5–7, 11, 12].

Динамика показателей потовой пробы не выявила признаков утраты CFTR-модуляторного эффекта: небольшое среднее повышение концентрации хлоридов пота не было статистически значимым. Отсутствие возврата к положительным значениям свидетельствует о сохранении ключевого фармакодинамического эффекта терапии после перехода на генерический препарат [5–7, 14]. Следует учитывать, что показатели потового теста чувствительны к ряду внешних факторов и методическим особенностям, что частично объясняет умеренную вариабельность на уровне когорты [13, 14].

Профиль безопасности в исследуемой когорте оказался благоприятным: серьёзные нежелательные реакции отсутствовали, необходимости отменять или корректировать дозу терапии в связи с развитием нежелательных реакций не возникало. Это соответствует опубликованным данным о переносимости как оригинальной тройной комбинации, так и её генерика у пациентов с МВ в различных возрастных группах [5, 8–12]. Следует отметить, что в исследование были включены пациенты, уже хорошо переносившие Трикафту, что, с одной стороны, ограничивает экстраполяцию результатов на популяцию naïve, а с другой – позволяет более объективно оценивать именно последствия перехода в рамках одного МНН на биоэквивалентный лекарственный препарат [5, 8–12].

С молекулярнофармакологической точки зрения полученные результаты выглядят логичными. Тройная фиксированная комбинация доз ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор обеспечивает восстановление функции CFTR-белка за счёт сочетания корректоров и потенциатора, а требования регуляторов к биоэквивалентности генерика предполагают сопоставимые фармакокинетические профили действующих веществ в достаточно узких пределах [3, 5, 6, 8–10]. Российские и зарубежные данные о применении Трилексы® и показали, что при соблюдении этих критериев клинические исходы соответствуют результатам, полученным для оригинального препарата [5, 8–12].

Если рассматривать результаты в контексте глобальных проблем доступности CFTR-модуляторов, возможность безопасного и эффективного перехода на генерик приобретает особую значимость [2, 3, 5–9, 11, 12]. Международные обзоры подчёркивают, что высокая стоимость оригинальных препаратов остаётся одним из ключевых ограничений для широкого внедрения таргетной терапии в систему здравоохранения разных стран [2, 3, 7–9]. В этой связи подтверждение клинической эквивалентности генерического препарата Трилекса® в педиатрической популяции способствует обоснованию программ расширения терапии за счёт более экономичных лекарственных форм [2, 3, 7–9, 11, 12].

Заключение. Проведённое ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование показало, что перевод детей с муковисцидозом с оригинальной тройной фиксированной комбинации ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор (Трикафта®) на генерик Трилекса® характеризуется стабильностью клинических и функциональных показателей. Большинство пациентов сохранили или улучшили нутритивный статус, функцию внешнего дыхания и показатели потовой пробы, а показатель

форсированной жизненной емкости легких продемонстрировал статистически значимое увеличение, что можно рассматривать как признак дальнейшей стабилизации респираторной функции на фоне продолжающейся CFTR-модуляторной терапии. Профиль безопасности Трилекс® в условиях стратегии перехода оказался сопоставимым с таковым у оригинального препарата; серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано.

Усиление корреляционных связей между показателями нутритивного статуса, функцией лёгких и концентрацией хлоридов пота на фоне терапии Трилексой® указывает на сохранение и, возможно, оптимизацию эффекта модифицирующей терапии на уровне целостного клинического фенотипа. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения такие данные поддерживают целесообразность использования воспроизведенного биоэквивалентного препарата ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор и ивакафтор как инструмента расширения доступа к патогенетическому лечению муковисцидоза при сохранении стандартов эффективности и безопасности.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Shteinberg M., Haq I. J., Polineni D., Davies J. C. Cystic fibrosis // *Lancet*. 2021. Vol. 397 (10290). P. 2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.
2. Bell S. C., Mall M. A., Gutierrez H., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J. C., Castaños C., Castellani C., Byrnes C. A., Cathcart F., Chotirmall S. H., Cosgriff R., Eichler I., Fajac I., Goss C. H., Drevinek P., Philip T. The future of cystic fibrosis care: a global perspective // *Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8 (1). P. 65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
3. Куцев С. И., Ижевская В. Л., Кондратьева Е. И. Таргетная терапия муковисцидоза // *Пульмонология*. 2021. Vol. 31 (2). P. 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.
4. Амелина Е. Л., Красовский С. А., Шумкова Г. Л., Крылова Н. А. Таргетная терапия у пациентов с муковисцидозом и генотипом F508del/F508del // *Русский журнал по пульмонологии (Pulmonologiya)*. 2019. Vol. 29 (2). P. 235–238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.
5. Zaher A., ElSaygh J., ElSori D., Sanni. H., See A. A review of Trikafta // *Cureus*. 2021. Vol. 13 (3). P. e14144. doi: 10.7759/cureus.14144.
6. Middleton P. G., Mall M. A., Dřevinek P., Lands L. C., McKone E. F., Polineni D., Ramsey B. W., Taylor-Cousar J. L., Tullis E., Vermeulen F., Marigowda G., McKee C. M., Moskowitz S. M., Nair N., Savage J., Simard C., Tian S., Waltz D., Xuan F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381 (19). P. 1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.
7. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: projected survival // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2023. Vol. 22 (4). P. 607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.
8. Кондратьева Е. И., Воронкова А. Ю., Фатхуллина И. Р., Орлов А. В., Пятёркина О. Г., Протасова Т. А., Псюрникова О. С. Исследование эффективности и безопасности генерического препарата Трилекс // *Пульмонология*. 2025. Vol. 35 (6). P. 832–843. doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843.
9. Красовский С. А., Кагазежев Р. У. Применение генерического препарата ETI у пациентов с муковисцидозом // *Пульмонология*. 2023. Vol. 33 (6). P. 781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-791.
10. Scientific and analytical report on the assessment of clinical efficacy, safety, and bioequivalence of Trilexa... Moscow, 2025.
11. Baran E., Pereyra B., Mattos L. Real-world experience with bioequivalent ETI formulations // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2025. Vol. 24 (2). P. S212. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.
12. Tupayachi O. M., Pereyra B., Baran E. Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2025. Vol. 24 (2). P. S397. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.
13. Каменева М. Ю., Черняк А. В., Айсанов З. Р., Авдеев С. Н., Бабак С. Л., Белевский А. С., Берестень Н. Ф., Калманова Е. Н., Малявин А. Г., Перельман Ю. М., Приходько А. Г., Стручков П. В., Чикина С. Ю., Чушкин М. И.

Спирометрия: национальные рекомендации // Пульмонология. 2023. Vol. 33 (3). P. 307–340. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.

14. Zemanick E. T., Ramsey B., Sands D., McKone E. F., Fajac I., Taylor-Cousar J. L., Mall M. A., Konstan M. W., Nair N., Zhu J., Arteaga-Solis E., Van Goor F., McGarry L., Prieto-Centurion V., Sosnay P. R., Bozic C., Waltz D., Mayer-Hamblett N. Sweat chloride reflects CFTR function // Journal of Cystic Fibrosis. 2025. Vol. 24 (2). P. 246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.

References

1. Shteinberg M., Haq I. J., Polineni D., Davies J. C. Cystic fibrosis. Lancet. 2021; 397 (10290): 2195–2211. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3.

2. Bell S. C., Mall M. A., Gutierrez H., Gutierrez H., Macek M., Madge S., Davies J. C., Castaños C., Castellani C., Byrnes C. A., Cathcart F., Chotirmall S. H., Cosgriff R., Eichler I., Fajac I., Goss C. H., Drevinek P., Philip T. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. Lancet Respiratory Medicine. 2020; 8 (1): 65–124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.

3. Kutsev S. I., Izhevskaya V. L., Kondratyeva E. I. Targeted therapy for cystic fibrosis. Pulmonology. 2021; 31 (2): 226–236. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-226-236.

4. Amelina E. L., Krasovsky S. A., Shumkova G. L., Krylova N. A. Targeted therapy in patients with cystic fibrosis and the F508del/F508del genotype. Russian Journal of Pulmonology (Pulmonologiya). 2019; 29 (2): 235–238. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238.

5. Zaher A., ElSaygh J., ElSORI D., Sanni. H., See A. A review of Trikafta. Cureus. 2021; 13 (3): e14144. doi: 10.7759/cureus.14144.

6. Middleton P. G., Mall M. A., Dřevínek P., Lands L. C., McKone E. F., Polineni D., Ramsey B. W., Taylor-Cousar J. L., Tullis E., Vermeulen F., Marigowda G., McKee C. M., Moskowitz S. M., Nair N., Savage J., Simard C., Tian S., Waltz D., Xuan F. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (19): 1809–1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.

7. Lopez A., Daly C., Vega-Hernandez G., MacGregor G., Rubin J. L. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor: projected survival. Journal of Cystic Fibrosis. 2023; 22 (4): 607–614. doi: 10.1016/j.jcf.2023.02.004.

8. Kondratieva E. I., Voronkova A. Yu., Fatkhullina I. R., Orlov A. V., Pyaterkina O. G., Protasova T. A., Psyurnikova O. S. Study of the efficacy and safety of the generic drug Trilexa. Pulmonology. 2025; 35 (6): 832–843. doi: 10.18093/0869-0189-2025-35-6-832-843.

9. Krasovsky S. A., Kagazezhev R. U. Use of the generic drug ETI in patients with cystic fibrosis. Pulmonology. 2023; 33 (6): 781–791. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-6-781-79110.

10. Scientific and analytical report on the assessment of clinical efficacy, safety, and bioequivalence of Trilexa. Moscow; 2025.

11. Baran E., Pereyra B., Mattos L., Real-world experience with bioequivalent ETI formulations. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): S212. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02000-4.

12. Tupayachi O. M., Pereyra B., Baran E. Comparative clinical outcomes of Trikafta versus bioequivalent ETI. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): S397. doi: 10.1016/S1569-1993(25)02281-7.

13. Kameneva M. Yu., Chernyak A. V., Aisanov Z. R., Avdeev S. N., Babak S. L., Belevsky A. S., Beresten N. F., Kalmanova E. N., Malyavin A. G., Perelman Yu. M., Prikhodko A. G., Struchkov P. V., Chikina S. Yu., Chushkin M. I. Spirometry: national recommendations. Pulmonology. 2023; 33 (3): 307–340. doi: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340.

14. Zemanick E. T., Ramsey B., Sands D., McKone E. F., Fajac I., Taylor-Cousar J. L., Mall M. A., Konstan M. W., Nair N., Zhu J., Arteaga-Solis E., Van Goor F., McGarry L., Prieto-Centurion V., Sosnay P. R., Bozic C., Waltz D., Mayer-Hamblett N. Sweat chloride reflects CFTR function. Journal of Cystic Fibrosis. 2025; 24 (2): 246–254. doi: 10.1016/j.jcf.2024.12.006.

Информация об авторах

Д. Ф. Сергиенко, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

О. И. Голубцова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии, Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: vakcina2007@mail.ru;

Е. А. Енина, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, России, ORCID: 0000-0002-5306-8223, e-mail: Pulmonolog26 @ yandex.ru.

Information about the authors

D. F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: gazken@rambler.ru;

O. I. Golubtsova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Republican Children's Clinical Hospital, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-0875-6780, e-mail: vaccina2007@mail.ru;

E. A. Enina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, ORCID: 0000-0002-5306-8223, e-mail: Pulmonolog26@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 17.02.2026; одобрена после рецензирования 27.03.2026; принята к публикации 15.06.2026.

The article was submitted 17.02.2026; approved after reviewing 27.03.2026; accepted for publication 15.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616.34-007.64
<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-184-193>

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РОБОТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ
В ПЛАНОВОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ
БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ:
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ, ОДНОЦЕНТРОВОЙ АНАЛИЗ**

Сергей Георгиевич Шаповальянц¹, Кирилл Валерьевич Болихов¹,
Александр Алексеевич Линденберг¹, Николай Сергеевич Соловьев²,
Екатерина Максимовна Носкова¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

²Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой, Москва, Россия

Аннотация. В статье рассмотрены результаты применения роботических вмешательств при осложненном течении дивертикулярной болезни. **Цель.** Оценить возможность применения роботической хирургии в плановом лечении пациентов с хроническими воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки. **Материалы и методы.** С января 2019 по декабрь 2024 г. было выполнено 82 плановых видеоэндоскопических вмешательства по поводу осложненного течения дивертикулярной болезни ободочной кишки. Лапароскопическая резекция пораженного участка была выполнена 58 (70,7 %) пациентам, роботическая («DaVinci Si») методика использована в 24 (29,3 %) наблюдениях. **Результаты.** Применение роботической системы «DaVinci Si» для проведения плановых хирургических вмешательств у пациентов, перенесших воспалительно-деструктивные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки, сопоставимо с лапароскопическим методом по таким факторам, как продолжительность операции, частота конверсий, интраоперационная кровопотеря, частота послеоперационных осложнений и послеоперационный койко-день. **Заключение.** Роботическая хирургия может рассматриваться как вариант видеоэндоскопического метода и применяться для планового лечения пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, роботическая хирургия, робот-ассистированные операции, лапароскопические операции, резекция сигмовидной кишки, «DaVinci Si»

Для цитирования: Шаповальянц С. Г., Болихов К. В., Линденберг А. А., Соловьев Н. С., Носкова Е. М. Возможности применения роботической хирургии в плановом лечении пациентов, перенесших воспалительно-деструктивное осложнение дивертикулярной болезни ободочной кишки: ретроспективный, одноцентровой анализ // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 184–193. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-184-193>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**POSSIBILITIES OF USING ROBOTIC SURGERY IN ELECTIVE SIGMOID RESECTION
FOR PATIENTS WITH COMPLICATED DIVERTICULAR DISEASE:
RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER ANALYSIS**

Sergey G. Shapovalyants¹, Kirill V. Bolikhov¹, Alexander A. Lindenberg¹,
Nikolay S. Solovyov², Ekaterina M. Noskova¹

¹Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G. M. Savelyeva, Moscow, Russia

Abstract. The article discusses the results of the use of robotic interventions in complicated diverticular disease. **Aim.** To evaluate the possibility of using robotic surgery in elective sigmoid resection for patients with chronic inflammatory complications of colon diverticular disease. **Materials and methods.** From January 2019 to December 2024, 82 elective minimally invasive interventions for colon diverticular disease were performed. 58 patients underwent laparoscopic resection of the affected area and 24 robotic resections. **Results.** The use of the da Vinci Si robotic system for elective surgical interventions in patients with complicated diverticular disease was comparable to the laparoscopic method in terms of operative time, conversion rate, intraoperative blood loss, postoperative complication rate, and postoperative hospital stay. **Conclusion.** Robotic surgery can be considered as a variant of the videoendoscopic method and can be used for elective treatment for patients with complicated diverticular disease.

Key words: diverticular disease, robotic surgery, robot-assisted surgery, laparoscopic surgery, sigmoid resection, «DaVinci Si»

For citation: Shapovalyants S. G., Bolikhov K. V., Lindenberg A. A., Solovyov N. S., Noskova E. M. Possibilities of using robotic surgery in the elective sigmoid resections for patients with complicated diverticular disease: retrospective, single-center analysis. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 184–193. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-184-193> (In Russ.).

Введение. В последние десятилетия отмечается рост распространённости дивертикулярной болезни ободочной кишки (ДБОК), сопровождающийся увеличением доли осложнённых форм её течения. По данным М. Д. Ардатской и соавт., ежегодно в хирургические стационары Российской Федерации госпитализируется около 27 000 пациентов с различными формами ДБОК, что составляет до 6,1 % в структуре всех хирургических госпитализаций [1].

Острые воспалительно-деструктивные осложнения ДБОК (абсцедирование, перфорация, свищи, стриктуры) остаются одной из основных причин экстренных госпитализаций и хирургических вмешательств [2–5]. На фоне острого воспаления у большинства пациентов эффективны консервативные и малоинвазивные методы.

Необходимо подчеркнуть, что, по данным клинических рекомендаций и крупных популяционных когортных исследований, показания к плановым операциям в дальнейшем имеют от 10 до 30 % пациентов, перенёвших острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни [5–7].

Внедрение лапароскопических технологий стало важным этапом развития хирургического лечения осложнённых форм ДБОК. Исследования и метаанализы показали преимущества лапароскопических вмешательств по сравнению с открытыми операциями: снижение частоты послеоперационных осложнений, уменьшение болевого синдрома и сокращение сроков госпитализации [8–9].

Перспективным направлением минимально инвазивной хирургии является робот-ассистированная хирургия, обеспечивающая улучшенную визуализацию операционного поля, высокую точность манипуляций и нивелирование физиологического тремора рук хирурга. Это расширяет возможности выполнения сложных вмешательств у пациентов с осложнённым течением ДБОК [10–11]. Вместе с тем высокая стоимость оборудования и расходных материалов остаётся ограничением: по данным литературы, лишь около 3–4 % резекций ободочной кишки выполняются с применением роботических систем [10–12].

Цель исследования – оценить возможности применения робот-ассистированных технологий в лечении пациентов с воспалительно-деструктивными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки и провести сравнительный анализ их эффективности и безопасности по отношению к традиционным лапароскопическим вмешательствам.

Материалы и методы. Для статистического анализа использовалась программа Statistica («StatSoft», США). Критической величиной уровня значимости считали 0,05; для его вычисления использовали точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона ввиду небольших объемов выборок.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 82 пациентов, перенесших острое воспалительно-деструктивное осложнение ДБОК и в последующем оперированных в плановом порядке в стационаре Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больнице № 31 им. академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», в период с января 2019 по декабрь 2024 г. (сопоставление полученных групп сравнения пациентов представлены в табл. 2).

В исследование включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 90 лет, с установленным диагнозом «Дивертикулярная болезнь ободочной кишки», с операционно-анестезиологическим риском I–III степеней (т. е. без тяжелой сопутствующей патологии или находящиеся в стадии стойкой ремиссии и компенсации сопутствующих заболеваний), перенесшие в анамнезе острый рецидивирующий дивертикулит, острый паракишечный инфильтрат или паракишечный абсцесс, что

являлось показанием для планового хирургического лечения. Из исследования были исключены все пациенты, хирургическое вмешательство у которых было выполнено в срочном или экстренном порядке, а также пациенты, для которых изначально был выбран лапаротомный доступ для начала вмешательства. Среди анализируемых пациентов мужчин было 31 (37,8 %), возраст от 33 лет до 75 лет (средний возраст $\pm 53,2 \pm 10,9$ лет), женщин – 51 (62,2 %) возраст от 37 лет до 82 лет (средний возраст $57,4 \pm 9,9$ лет).

Определение клинической стадии заболевания производилось в соответствии с Российской классификацией осложнений дивертикулярной болезни [2], а также с классификацией по Hinchey в модификации M. Sartelli et al. (2015 г.) [4, 6].

По характеру перенесенного воспалительно-деструктивного осложнения пациенты распределялись следующим образом: острый (рецидивирующий) дивертикулит – 27 (32,9 %) больных, паракишечный инфильтрат – 39 (47,6 %) человек, паракишечный абсцесс ранее перенесен в 16 наблюдениях (19,5 %) (трем пациентам из данной группы ранее выполнялось дренирование паракишечного абсцесса под ультразвуковой (УЗ) навигацией (табл. 1, рис.).

Таблица 1. Распределение пациентов по характеру перенесенного осложнения
Table 1. Distribution of the patients by the nature of the complication they suffered

Характер перенесенного осложнения с использованием классификации по Hinchey		Количество пациентов	
		<i>n</i>	%
Острый (рецидивирующий) дивертикулит (Hinchey 0)		27	32,9
Паракишечный инфильтрат (Hinchey 1a)		39	47,6
Паракишечный абсцесс		16	19,5
Из группы пациентов с абсцессом	Hinchey 1b	7	—
	Hinchey 2a	4	—
	Hinchey 2b	5	—
Всего		82	100

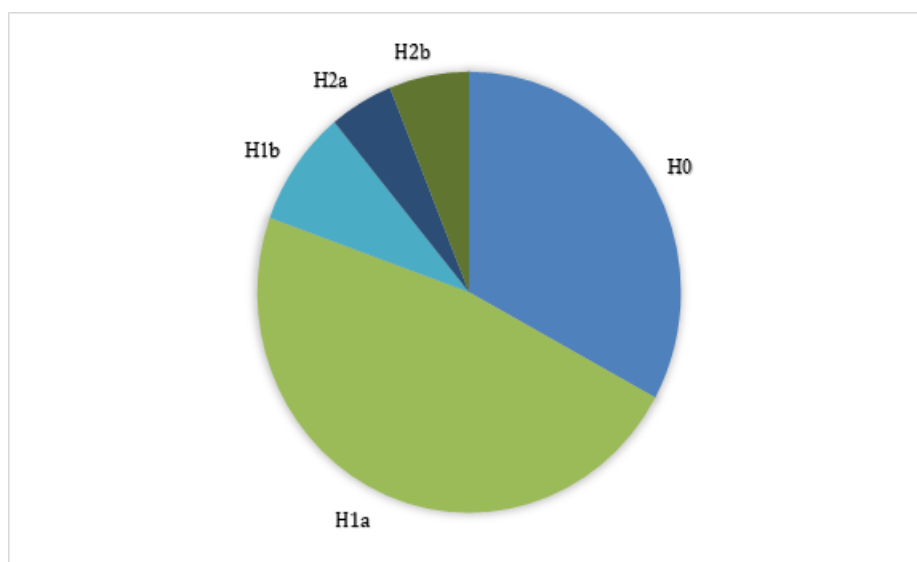


Рисунок. Характер перенесенного воспалительно-деструктивного осложнения
Figure. The nature of the inflammatory-destructive complication

У всех пациентов, включённых в исследование, операция была начата лапароскопически. При этом традиционный лапароскопический метод операции был выбран в ($N_1 = 58$) наблюдениях, а роботическая система DaVinci Si была использована у ($N_2 = 24$) больных.

В лапароскопическую группу включены женщины – 36 (62,1 %), мужчины – 22 (47,9 %), их средний возраст составил $59,5 \pm 10,9$ лет. Среди пациентов, оперированных с применением робототехники было 15 женщин (62,5 %) и 9 мужчин (47,5 %), средний возраст которых составил $58,7 \pm 11,3$ лет. По основным критериям: пол, возраст, характер перенесенного воспалительно-деструктивного осложнения – группы пациентов сопоставимы (табл. 2).

Таблица 2. Сопоставление полученных групп пациентов
Table 2. Comparison of the patient groups

Пациенты		Метод операции		P-value
		Лапароскопическая группа	Роботическая группа	
Количество, n		58	24	
Пол, n (%)	М	22 (37,9 %)	9 (37,5 %)	0,96
	Ж	36 (62,1 %)	15 (62,5 %)	0,96
Средний возраст, лет		$59,5 \pm 10,9$	$58,7 \pm 11,3$	0,77
Острый дивертикулит (H0), n (%)		19 (32,8 %)	8 (33,3 %)	0,96
Острый воспалительный паракишечный инфильтрат (H1A), n (%)		26 (44,8 %)	13 (54,2 %)	0,44
Абсцесс, n (%)		13 (22,4 %)	3 (12,5 %)	0,35
Среди пациентов с абсцессом, n	H1b	6	1	0,36
	H2a	2	2	0,35
	H2b	5	0	0,33

Методика выполнения хирургического вмешательства была стандартной – производилась медиолатеральная мобилизация левых отделов ободочной кишки в пределах эмбриональных слоев, после чего клипировались и пересекались НБА и НБВ у основания и дистально ободочная кишка пересекалась линейным сшивающим аппаратом на уровне промонториума. Затем осуществлялся минилапаротомный доступ по Пфанненштилю, извлекался макропрепарат. Анастомоз формировался с помощью циркулярного сшивающего аппарата, диаметр которого подбирался индивидуально. В случае локализации перенесенного воспалительно-деструктивного процесса в нижней трети сигмовидной кишки выполнялась резекция сигмовидной кишки; в случае поражения верхней трети сигмовидной кишки и нисходящей ободочной кишки выполнялась левосторонняя гемиколэктомия.

С целью оценки результатов лечения анализируемых групп пациентов учитывались следующие факторы (табл. 3).

Таблица 3. Факторы, учитывающиеся в ходе исследования
Table 3. Factors considered during the study

Интраоперационные	Необходимость конверсии доступа Количество ассистентов Объем кровопотери Длительность операции
Послеоперационные	Наличие осложнения и его характер Количество койко-дней

Необходимо отметить, что в ходе анализа нами были учтены дополнительные факторы, которые могут осложнять выполнение плановых лапароскопических вмешательств по поводу последствий воспалительно-деструктивных осложнения ДБ. Литературные данные свидетельствуют о том, что наличие кишечных свищей, ассоциированных с воспалительными осложнениями дивертикулярной болезни ободочной кишки, существенно повышает техническую сложность выполнения лапароскопической

резекции по сравнению со стандартными плановыми вмешательствами при отсутствии данного фактора [12–14]. Ретроспективные серии и систематические обзоры показывают, что при колоезикальных и других типах свищей, развившихся на фоне воспалительных осложнений дивертикулярной болезни, частота конверсии лапароскопического доступа в открытую операцию достигает 30–36 %, что значительно превышает соответствующие показатели при рутинных плановых резекциях без свищевого компонента [12–14]. Указанные особенности обусловлены выраженными воспалительно-фиброзными изменениями, нарушением анатомических ориентиров и вовлечением смежных органов, что требует повышенного уровня технической подготовки хирурга и должно учитываться при выборе хирургической тактики и предоперационном планировании.

Анализ показал, что наличие свищей среди пациентов, оперированных по поводу воспалительных осложнений ДБ, было выявлено в 4 наблюдениях. Из них в группе пациентов с лапароскопическим доступом было 3 больных, в группе роботических операций – один пациент (табл. 4).

Таблица 4. Распределение пациентов со свищами между лапароскопической и роботической группами
Table 4. Distribution of patients with fistulas between the laparoscopic and robotic groups

Пациенты		Метод операции	
		Лапароскопическая группа	Роботическая группа
Острый дивертикулит (H0)		–	–
Острый воспалительный паракишечный инфильтрат (H1A)		Сигмо-вагинальный свищ 1 пациент из 26	–
Среди пациентов с абсцессом	H1b	Свищ между сигмовидной кишкой и маточной трубой 1 пациент из 6	–
	H2a	–	Сигмо-везикальный свищ 1 пациент из 2
	H2b	Сигмо-вагинальный свищ 1 пациент из 5	–
Примечание: ОД – острый дивертикулит; ОВПИ – острый воспалительный паракишечный инфильтрат. Note: OD – acute diverticulitis; AOPI – acute inflammatory paraintestinal infiltrate.			

Среди наших наблюдений ни в одном случае у пациентов со свищами конверсия не потребовалась.

Результаты. Результаты проведенного анализа показали, что среднее время операции в группе пациентов, оперированных лапароскопически, составило $177,4 \pm 37,5$ мин (от 110 до 300 мин), а среднее время роботических операций составило $191,1 \pm 56,4$ мин (от 130 до 310 мин), при этом разница не является статистически значимой.

Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах был сопоставим и составил для лапароскопической группы $46,9 \pm 32,9$ мл (от 30 до 200 мл), для роботической группы – $45 \pm 23,4$ мл (30 от до 150 мл).

Конверсия доступа выполнялась у 4 пациентов с перенесенным в анамнезе острым абсцессом (Hinchey 2a–2b), пролеченных во всех случаях пункционно-дренажным методом, и была связана с трудностью мобилизации ободочной кишки в связи с выраженными рубцовыми изменениями в зоне хирургического вмешательства. Все пациенты, которым выполнялась конверсия доступа, были оперированы с помощью лапароскопического метода. Среди больных, у которых операция выполнялась роботически, конверсий доступа не было.

Средний послеоперационный койко-день был сопоставим в обеих группах, и в лапароскопической группе составил $9,9 \pm 3,2$ дня (от 5 до 25 дней), а в группе пациентов, оперированных с применением роботической системы DaVinci Si составил $10,0 \pm 4,2$ дня (от 6 до 25 дней).

Среди всех исследуемых пациентов развитие осложнений отмечено у 8 пациентов (9,7 %). В группе лапароскопических операций число осложнений составило 6 (10,3 %), в группе роботических вмешательств – 2 (8,3 %). Характер осложнений в каждой группе представлен в таблице 6.

Таблица 5. Сравнение лапароскопических и роботических операций
Table 5. Comparison of traditional multiport and robotic operations

Критерии сравнения лапароскопических и роботических операций	Метод операции		P-value
	Лапароскопический, n = 58	Роботический, n = 24	
Средняя продолжительность операции, мин	177,4 ± 37,5	191,1 ± 56,4	0,28
Объем интраоперационной кровопотери, мл	46,9 ± 32,9	45 ± 23,4	0,77
Послеоперационные осложнения, n (%)	6 (10,3 %)	2 (8,3 %)	0,78
Койко-день, n (%)	9,9 ± 3,2	10,0 ± 4,2	0,917
Конверсия доступа, n (%)	4 (6,7 %)	0	0,33
Необходимость участия 2-го ассистента в операции, n (%)	24 (46 %)	0	< 0,001

Таблица 6. Характеристика развившихся интраоперационных и послеоперационных осложнений по Clavien-Dindo

Table 6. Characteristics of intraoperative and postoperative complications according to Clavien-Dindo

Характер возникших послеоперационных осложнений	Ст. тяжести осложнения по Clavien-Dindo	Метод операции	
		Лапароскопический, n = 58	Роботический, n = 24
Раневые осложнения, n (%)	I	1 (1,7 %)	0
Стриктура анастомоза, n (%)	IIA	1 (1,7 %)	0
Несостоятельность анастомоза, n (%)	IIIB	3 (5,2 %)	2 (8,3 %)
Внутрибрюшное кровотечение, n (%)	IIIB	1 (1,7 %)	0
Всего, n (%)	–	6 (10,3 %)	2 (8,3 %)

Несостоятельность анастомоза отмечена у 5 пациентов (6,1 %). В 4 случаях (4,9 %) осложнение возникло на 3–5 сут и потребовало разобщения анастомоза и выведения концевой колостомы, в 1 случае (1,2 %) в лапароскопической группе удалось интраоперационно выявить несостоятельность, выполнено ушивание несостоятельности с выведением петлевой илеостомы. Внутрибрюшное кровотечение в лапароскопической группе развилось на 2-е сут после операции, что потребовало выполнения релапароскопии. Источником кровотечения послужила верхняя прямокишечная артерия, интраоперационно выполнено ее клипирование. Среди 4-х пациентов, у которых до операции были диагностированы свищи, конверсия не потребовалась ни в одном из случаев.

В лапароскопической группе в 28 случаях (54 %) в хирургическом вмешательстве участвовал один ассистент, в 24 операциях (46 %) – два. Роботические операции во всех случаях были проведены с одним ассистентом.

Обсуждение. Сравнение лапароскопических и робот-ассистированных плановых вмешательств при осложнённом течении дивертикулярной болезни ободочной кишки в литературе проводится по ряду клинических критериев, включая частоту конверсий, послеоперационные осложнения, длительность операции, объём интраоперационной кровопотери и длительность госпитализации. Многие авторы отмечают, что частота конверсий выше в лапароскопической группе по сравнению с роботической, что, по мнению исследователей, может быть обусловлено ограниченной маневренностью лапароскопических инструментов при выраженных воспалительно-фиброзных изменениях [12–17]. Однако в ряде работ статистически значимых различий в частоте конверсий между группами не обнаружено [18–22], что согласуется с результатами нашего анализа. Мы не выявили достоверной разницы между группами по указанным критериям, за исключением необходимости наличия второго ассистента при выполнении лапароскопической операции.

В большинстве доступных публикаций частота послеоперационных осложнений в группах с лапароскопическими и роботическими операциями сопоставима [16, 19, 21, 22], хотя отдельные авторы

отмечают тенденцию к снижению количества осложнений после робот-ассистированных вмешательств [18, 20]. Длительность госпитализации также в большинстве наблюдений не различается между группами [16–19, 21, 22], а длительность операции, как правило, выше при роботической хирургии [16, 19], что может быть частично обусловлено техническими особенностями платформы. Однако, не все авторы согласны с этим [17, 20, 22], тем более, что уменьшение времени операции может быть обратно пропорционально росту «кривой обучения» [21]. Объем интраоперационной кровопотери в разных исследованиях сопоставим между методиками [16–22]. Следует отметить, что большинство имеющихся сравнительных исследований являются ретроспективными, с малыми выборками и без рандомизации, что ограничивает возможность получения окончательных выводов о преимуществах роботической хирургии при осложнённом дивертикулите. По числу послеоперационных осложнений мы также не выявили статистически значимой разницы между анализируемыми группами пациентов.

Заключение. Таким образом, по данным проведенного нами исследования мы можем констатировать, что применение роботической системы «DaVinci Si» для выполнения плановых хирургических вмешательств у пациентов, перенесших воспалительно-деструктивное осложнение дивертикулярной болезни ободочной кишки, сопоставимо с лапароскопическим методом по таким факторам, как продолжительность операции, частота конверсий, интраоперационная кровопотеря, частота послеоперационных осложнений и послеоперационный койко-день. Применение роботической хирургии в плановом лечении пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки опосредованно снижает нагрузку на коллектив хирургов за счет отсутствия необходимости участия в операции более одного ассистента. В целом, роботическая хирургия может рассматриваться как вариант планового видеоскопического метода и применяться для лечения пациентов с осложнённым течением дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Шаповальянц С. Г. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи. Болихов К. В. – статистический анализ результатов, редактирование текста. Линденберг А. А. – дизайн исследования, редактирование текста. Соловьев Н. С. – выполнение вмешательств, сбор материала. Носкова Е. М. – обработка материала, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Shapovaliants S. G. – concept and design of the study, approval of the final version of the article. Bolikhov K. V. – statistical analysis of results, text editing. Lindenberg A. A. – design of the study, text editing. Soloviev N. S. – performing interventions, material collecting. Noskova E. M. – processing of material, writing text.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Ардатская М. Д., Ачкасов С. И., Веселов В. В., Зароднюк И. В., Ивашкин В. Т., Карпухин О. Ю., Кашников В. Н., Коротких Н. Н., Костенко Н. В., Куловская Д. П., Лоранская И. Д., Москалев А. И., Сажин А. В., Тимербулатов В. М., Трубачева Ю. Л., Фролов С. А., Шаповальянц С. Г., Шельгин Ю. А., Шифрин О. С., Ярцев П. А. Дивертикулярная болезнь // Колопроктология. 2021. Т. 20 (3). С. 10–27.
2. Шельгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Ачкасов С. И., Москалев А. И., Тимербулатов В. М., Сажин А. В., Шаповальянц С. Г., Карпухин О. Ю., Костенко Н. В., Коротких Н. Н., Зароднюк И. В., Трубачева Ю. Л., Веселов В. В., Ликутков А. А., Кашников В. Н., Фролов С. А., Ярцев П. А., Лоранская И. Д., Выкова Б. А., Шифрин О. С., Полуэктова Е. А., Мамиева З. А., Ульянов А. И., Шкурко Т. В. Клинические рекомендации Дивертикулярная болезнь (K57.2, K57.3), взрослые // Колопроктология. 2024. Т. 23 (2). С. 10–27.
3. Regenbogen S. E., Hardiman K. M., Hendren S., Morris A. M. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review // JAMA Surgery. 2014 Mar. Vol. 149 (3). P. 292–303.
4. Andeweg C. S., Mulder I. M., Felt-Bersma R. J., Verbon A., van der Wilt G. J., van Goor H., Lange J. F., Stoker J., Boermeester M. A., Bleichrodt R. P.; Netherlands Society of Surgery; Working group from Netherlands Societies of Internal Medicine, Gastroenterologists, Radiology, Health echnology Assessment and Dieticians. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis // Digestive Surgery. 2013. Vol. 30 (4–6). P. 278–292.
5. Dalby H. R., Erichsen R., Gotschalck K. A., Emmertsen K. J. Colonic resection and stoma formation due to chronic diverticular disease: nationwide population-based cohort study // BJS Open. 2025 Mar 4. Vol. 9 (2). zraf008.

6. Hall J., Hardiman K., Lee S., Lightner A., Stocchi L., Paquette I. M., Steele S. R., Feingold D. L. Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-Sided Colonic Diverticulitis // *Diseases of the Colon & Rectum*. 2020 Jun. Vol. 63 (6). P. 728–747.
7. Bolkenstein H. E., Consten E. C. J., van der Palen J., van de Wall B. J. M., Broeders I. A. M. J., Bemelman W. A., Lange J. F., Boermeester M. A., Draaisma W. A.; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial) // *Annals of Surgery*. 2019 Apr. Vol. 269 (4). P. 612–620.
8. Abraha I., Binda G. A., Montedori A., Arezzo A., Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Nov 25. Vol. 11 (11). P. CD009277.
9. Siddiqui M. R., Sajid M. S., Khatri K., Cheek E., Baig M. K. Elective open versus laparoscopic sigmoid colectomy for diverticular disease: a meta-analysis with the Sigma trial // *World Journal of Surgery*. 2010 Dec. Vol. 34 (12). P. 2883–2901.
10. Solaini L., Bocchino A., Avanzolini A., Annunziata D., Cavaliere D., Ercolani G. Robotic versus laparoscopic left colectomy: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Colorectal Disease*. 2022 Jul. Vol. 37 (7). P. 1497–1507.
11. Barbash G. I., Glied S. A. New technology and health care costs – the case of robot-assisted surgery // *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19. Vol. 363 (8). P. 701–704.
12. Sassun R., Sileo A., Ng J. C., Mari G., Behm K. T., Shawki S. F., Larson D. W. Diverticular disease complicated by colovesical and colovaginal fistulas: not so complex robotically // *Surgical Endoscopy*. 2025 Jun. Vol. 39 (6). P. 3941–3946.
13. Martinolich J., Croasdale D. R., Bhakta A. S., Ata A., Chismark A. D., Valerian B. T., Canete J. J., Lee E. C. Laparoscopic Surgery for Diverticular Fistulas: Outcomes of 111 Consecutive Cases at a Single Institution // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019 May. Vol. 23 (5). P. 1015–1021.
14. Trejo-Avila M., Vergara-Fernández O. Open versus laparoscopic surgery for the treatment of diverticular colovesical fistulas: A systematic review and meta-analysis // *ANZ Journal of Surgery*. 2021 Sep. Vol. 91 (9). P. E570–E577.
15. Raskin E. R., Keller D. S., Gorrepati M. L., Akiel-Fu S., Mehendale S., Cleary R. K. Propensity-Matched Analysis of Sigmoidectomies for Diverticular Disease // *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2019 Jan-Mar. Vol. 23 (1). P. e2018.00073.
16. Al-Temimi M. H., Chandrasekaran B., Agapian J., Peters W. R. Jr., Wells K. O. Robotic versus laparoscopic elective colectomy for left side diverticulitis: a propensity score-matched analysis of the NSQIP database // *International Journal of Colorectal Disease*. 2019 Aug. Vol. 34 (8). P. 1385–1392.
17. Bastawrous A. L., Landmann R. G., Liu Y., Liu E., Cleary R. K. Incidence, associated risk factors, and impact of conversion to laparotomy in elective minimally invasive sigmoidectomy for diverticular disease // *Surgical Endoscopy*. 2020 Feb. Vol. 34 (2). P. 598–609.
18. Larkins K., Mohan H., Apte S. S., Chen V., Rajkomar A., Larach J. T., Smart P., Heriot A., Warriar S. A systematic review and meta-analysis of robotic resections for diverticular disease // *Colorectal Disease*. 2022 Oct. Vol. 24 (10). P. 1105–1116.
19. Kulaylat A. S., Mirkin K. A., Puleo F. J., Hollenbeak C. S., Messaris E. Robotic versus standard laparoscopic elective colectomy: where are the benefits? // *Journal of Surgical Research*. 2018 Apr. Vol. 224. P. 72–78.
20. Eltyeb H. A., Mohamedahmed A. Y. Y., Mills G. A., Khan J. Left colectomy for diverticular disease: systematic review and meta-analysis comparing robotic and laparoscopic resections // *Techniques in Coloproctology*. 2025 May 25. Vol. 29 (1). P. 121.
21. Beltzer C., Knoerzer L., Bachmann R., Axt S., Dippel H., Schmidt R. Robotic Versus Laparoscopic Sigmoid Resection for Diverticular Disease: A Single-Center Experience of 106 Cases // *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques A*. 2019 Nov. Vol. 29 (11). P. 1451–1455.
22. Presl J., Ehgartner M., Schabl L., Singhartinger F., Gantschnigg A., Wallner E., Jäger T., Emmanuel K., Kessler H., Koch O. O. Robotic surgery versus conventional laparoscopy in sigmoid colectomy for diverticular disease—a comparison of operative trauma and cost-effectiveness: retrospective, single-center analysis // *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2024 Jun 27. Vol. 409 (1). P. 200.

References

1. Ardatskaya M. D., Achkasov S. I., Veselov V. V., Zarodnyuk I. V., Ivashkin V. T., Karpukhin O. Yu., Kashnikov V. N., Korotkikh N. N., Kostenko N. V., Kulovskaya D. P., Loranskaya I. D., Moskalev A. I., Sazhin A. V., Timerbulatov V. M., Trubacheva Yu. L., Frolov S. A., Shapovalyants S. G., Shelygin Yu. A., Shifrin O. S., Yartsev P. A. Diverticular disease. *Koloproktologiya = Coloproctology*. 2021; 20 (3): 10–27.
2. Shelygin Yu. A., Ivashkin V. T., Achkasov S. I., Moskalev A. I., Timerbulatov V. M., Sazhin A. V., Shapovalyants S. G., Karpukhin O. Y., Kostenko N. V., Korotkikh N. N., Zarodnyuk I. V., Trubacheva J. L., Veselov V. V., Likutov A. A., Kashnikov V. N., Frolov S. A., Yartsev P. A., Loranskaya I. D., Vykova B. A., Shifrin O. S., Poluektova E. A., Mamieva

- Z. A., Ulyanin A. I., Shkurko T. V. Clinical Guidelines Diverticular disease (57.2, 57.3), adults. *Koloproktologia = Coloproctology*. 2024; 23 (2): 10–27.
3. Regenbogen S. E., Hardiman K. M., Hendren S., Morris A. M. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review. *JAMA Surgery*. 2014 Mar; 149 (3): 292–303.
4. Andeweg C. S., Mulder I. M., Felt-Bersma R. J., Verbon A., van der Wilt G. J., van Goor H., Lange J. F., Stoker J., Boermeester M. A., Bleichrodt R. P.; Netherlands Society of Surgery; Working group from Netherlands Societies of Internal Medicine, Gastroenterologists, Radiology, Health echnology Assessment and Dieticians. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. *Digestive Surgery*. 2013; 30 (4–6): 278–292.
5. Dalby H. R., Erichsen R., Gotschalck K. A., Emmertsen K. J. Colonic resection and stoma formation due to chronic diverticular disease: nationwide population-based cohort study. *BJS Open*. 2025 Mar 4; 9 (2): zraf008.
6. Hall J., Hardiman K., Lee S., Lightner A., Stocchi L., Paquette I. M., Steele S. R., Feingold D. L.; Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-Sided Colonic Diverticulitis. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2020 Jun; 63 (6): 728–747.
7. Bolkenstein H. E., Consten E. C. J., van der Palen J., van de Wall B. J. M., Broeders I. A. M. J., Bemelman W. A., Lange J. F., Boermeester M. A., Draaisma W. A.; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial). *Annals of Surgery*. 2019 Apr; 269 (4): 612–620.
8. Abraha I., Binda G. A., Montedori A., Arezzo A., Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Nov 25; 11 (11): CD009277.
9. Siddiqui M. R., Sajid M. S., Khatri K., Cheek E., Baig M. K. Elective open versus laparoscopic sigmoid colectomy for diverticular disease: a meta-analysis with the Sigma trial. *World Journal of Surgery*. 2010 Dec; 34 (12): 2883–2901.
10. Solaini L., Bocchino A., Avanzolini A., Annunziata D., Cavaliere D., Ercolani G. Robotic versus laparoscopic left colectomy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2022 Jul; 37 (7): 1497–1507.
11. Barbash G. I., Glied S. A. New technology and health care costs--the case of robot-assisted surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 19; 363 (8): 701–704.
12. Sassun R., Sileo A., Ng J. C., Mari G., Behm K. T., Shawki S. F., Larson D. W. Diverticular disease complicated by colovesical and colovaginal fistulas: not so complex robotically. *Surgical Endoscopy*. 2025 Jun; 39 (6): 3941–3946.
13. Martinolich J., Croasdale D. R., Bhakta A. S., Ata A., Chismark A. D., Valerian B. T., Canete J. J., Lee E. C. Laparoscopic Surgery for Diverticular Fistulas: Outcomes of 111 Consecutive Cases at a Single Institution. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019 May; 23 (5): 1015–1021.
14. Trejo-Avila M., Vergara-Fernández O. Open versus laparoscopic surgery for the treatment of diverticular colovesical fistulas: A systematic review and meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2021 Sep; 91 (9): E570–E577.
15. Raskin E.R., Keller D.S., Gorrepati M.L. et al. Propensity-matched analysis of sigmoidectomies for diverticular disease. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2019 Jan-Mar; 23 (1): e2018.00073.
16. Al-Temimi M. H., Chandrasekaran B., Agapian J., Peters W. R. Jr., Wells K. O. Robotic versus laparoscopic elective colectomy for left side diverticulitis: a propensity score-matched analysis of the NSQIP database. *International Journal of Colorectal Disease*. 2019 Aug; 34 (8): 1385–1392.
17. Bastawrous A. L., Landmann R. G., Liu Y., Liu E., Cleary R. K. Incidence, associated risk factors, and impact of conversion to laparotomy in elective minimally invasive sigmoidectomy for diverticular disease. *Surgical Endoscopy*. 2020 Feb; 34 (2): 598–609.
18. Larkins K., Mohan H., Apte S. S., Chen V., Rajkomar A., Larach J. T., Smart P., Heriot A., Warriar S. A systematic review and meta-analysis of robotic resections for diverticular disease. *Colorectal Disease*. 2022 Oct; 24 (10): 1105–1116.
19. Kulaylat A. S., Mirkin K. A., Puleo F. J., Hollenbeak C. S., Messaris E. Robotic versus standard laparoscopic elective colectomy: where are the benefits? *Journal of Surgical Research*. 2018 Apr; 224: 72–78.
20. Eltyeb H. A., Mohamedahmed A. Y. Y., Mills G. A., Khan J. Left colectomy for diverticular disease: systematic review and meta-analysis comparing robotic and laparoscopic resections. *Techniques in Coloproctology*. 2025 May 25; 29 (1): 121.
21. Beltzer C., Knoerzer L., Bachmann R., Axt S., Dippel H., Schmidt R. Robotic Versus Laparoscopic Sigmoid Resection for Diverticular Disease: A Single-Center Experience of 106 Cases. *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques A*. 2019 Nov; 29 (11): 1451–1455.
22. Presl J., Ehgartner M., Schabl L., Singhartinger F., Gantschnigg A., Wallner E., Jäger T., Emmanuel K., Kessler H., Koch O. O. Robotic surgery versus conventional laparoscopy in sigmoid colectomy for diverticular disease--a comparison of operative trauma and cost-effectiveness: retrospective, single-center analysis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2024 Jun 27; 409 (1): 200.

Информация об авторах

С. Г. Шаповальянц, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 и лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2396-223X, e-mail: sgs31@mail.ru;

К. В. Болихов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 и лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9623-3962, e-mail: bolikhov@yandex.ru;

А. А. Линденберг, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии и лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0009-0002-6228-5606, e-mail: aalind@mail.ru;

Н. С. Соловьев, врач-хирург, Городская клиническая больница № 31 им. академика Г. М. Савельевой, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2641-575X, e-mail: dr.solovjev.nick@yandex.ru;

Е. М. Носкова, ординатор кафедры госпитальной хирургии № 2 Института хирургии и лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0009-0001-5596-0952, e-mail: dr_noskova_e_m@mail.ru.

Information about the authors

S. G. Shapovaliants, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department and the Laboratory, Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-2396-223X, e-mail: sgs31@mail.ru;

K. V. Bolikhov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department and the Laboratory, Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-9623-3962, e-mail: bolikhov@yandex.ru;

A. A. Lindenberg, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department and the Laboratory, Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0002-6228-5606, e-mail: aalind@mail.ru;

N. S. Soloviev, surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G. M. Savelyeva, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-2641-575X, e-mail: dr.solovjev.nick@yandex.ru;

E. M. Noskova, resident surgeon of the Department and the Laboratory, Pirogov Russian National Research University, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0001-5596-0952, e-mail: dr_noskova_e_m@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 13.02.2026; одобрена после рецензирования 15.04.2026; принята к публикации 15.06.2026.

The article was submitted 13.02.2026; approved after reviewing 15.04.2026; accepted for publication 15.06.2026.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-002.828-092:612.017.1

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-194-200>

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ЛЕПРЫ: ОТ КЛАССИЧЕСКИХ ПАРАДИГМ К НОВЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПОДХОДАМ

Татьяна Николаевна Шелепова, Антонина Рамазановна Набиева,
Людмила Петровна Воронина, Белла Амановна Шамгунова
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Современные исследования демонстрируют, что иммунопатогенез лепры не ограничивается классической дихотомией Th1/Th2-ответа, а вовлекает гораздо более широкий спектр клеточных и молекулярных взаимодействий. **Цель.** Систематизировать современные представления о сложных иммунопатогенетических механизмах лепры, выходящих за рамки классической дихотомии Th1/Th2, и рассмотреть потенциальные иммуно-терапевтические стратегии. **Материалы и методы.** Проведен анализ современных отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных иммунологии лепры, с использованием баз данных PubMed, Scopus, eLibrary. **Результаты.** Иммунный ответ при лепре представляет собой динамическую сеть, в которой критическую роль играет баланс между эффекторными популяциями лимфоцитов (Th1, Th17) и регуляторными клетками (Treg, M2-макрофаги), а также функциональное состояние дендритных клеток и врожденных лимфоидных клеток. *Mycobacterium leprae* обладает широким арсеналом механизмов иммунного ускользания, включая подавление антигенной презентации, индукцию иммуносупрессорного микроокружения и метаболическое репрограммирование клеток-хозяев. Лепрозные реакции (тип 1 и тип 2) являются следствием острого нарушения этого баланса и характеризуются цитокиновым дисбалансом. **Заключение.** Понимание расширенной иммунорегуляторной сети при лепре открывает перспективы для разработки адъюнктивных методов терапии, таких как таргетная цитокиновая терапия, иммуномодуляция, направленная на Treg, и вмешательства, корректирующие метаболизм макрофагов. Эти подходы направлены на коррекцию иммунного ответа, что особенно актуально для лечения тяжелых и реакционных форм заболевания.

Ключевые слова: лепра, иммунопатогенез, Th1-лимфоциты, Th2-лимфоциты, регуляторные Т-клетки, макрофаги, лепрозные реакции, иммунотерапия

Для цитирования: Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П., Шамгунова Б. А. Современные аспекты иммунопатогенеза лепры: от классических парадигм к новым терапевтическим подходам // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 194–200. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-194-200>.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

MODERN ASPECTS OF LEPROSY IMMUNOPATHOGENESIS: FROM CLASSICAL PARADIGMS TO NOVEL THERAPEUTIC APPROACHES

Tatiana N. Shelepova, Antonina R. Nabieva,
Lyudmila P. Voronina, Bella A. Shamgunova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Modern research demonstrates that the immunopathogenesis of leprosy is not limited to the classical Th1/Th2 dichotomy, but involves a much broader spectrum of cellular and molecular interactions. **Aim.** To systematize current concepts of the complex immunopathogenetic mechanisms of leprosy that extend beyond the classical Th1/Th2 dichotomy and to consider potential immunotherapeutic strategies. **Materials and methods.** An analysis of contemporary Russian and international scientific publications on the immunology of leprosy was conducted using PubMed, Scopus, and eLibrary databases. **Results.** The immune response in leprosy is a dynamic network where the balance between effector lymphocyte populations (Th1, Th17) and regulatory cells (Treg, M2 macrophages), as well as the functional state

of dendritic cells and innate lymphoid cells, plays a critical role. *Mycobacterium leprae* possesses a wide array of immune evasion mechanisms, including suppression of antigen presentation, induction of an immunosuppressive microenvironment, and metabolic reprogramming of host cells. Leprosy reactions (type 1 and type 2) result from an acute disruption of this balance and are characterized by cytokine dysregulation. **Conclusion.** Understanding the expanded immunoregulatory network in leprosy opens prospects for developing adjunctive therapies, such as targeted cytokine therapy, Treg-directed immunomodulation, and interventions that correct macrophage metabolism. These approaches aim to modulate the immune response, which is particularly relevant for the treatment of severe and reactive forms of the disease.

Key words: leprosy, immunopathogenesis, Th1 lymphocytes, Th2 lymphocytes, regulatory T cells, macrophages, leprosy reactions, immunotherapy

For citation: Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P., Shamgunova B. A. Modern aspects of leprosy immunopathogenesis: from classical paradigms to novel therapeutic approaches. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 194–200. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-194-200> (In Russ.).

Введение. Лепра остается актуальной медико-социальной проблемой, несмотря на успехи в антимикобактериальной терапии. Клинический полиморфизм заболевания, от ограниченных туберкулоидных форм до диссеминированной лепроматозной, традиционно объяснялся классической парадигмой полярности Th1/Th2-опосредованного иммунного ответа [1, 2]. Однако достижения последних лет показали, что иммунопатогенез лепры представляет собой значительно более сложную и многоуровневую систему, включающую взаимодействие разнообразных популяций лимфоцитов, клеток врожденного иммунитета и сложные механизмы уклонения *Mycobacterium leprae* [3, 4].

Целью данного обзора является анализ современных данных о ключевых иммунологических механизмах, определяющих течение лепры, и на этой основе рассмотрение перспективных направлений иммунотерапии.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы за последние 15 лет по проблемам иммунологии лепры. Поиск публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, по ключевым словам: «лепра», «иммунопатогенез», «*Mycobacterium leprae*», «Th1», «Th2», «Treg», «лепрозные реакции». Отбор и анализ публикаций проводился по критериям релевантности и новизны.

Результаты.

Классическая парадигма: макрофаги и полярность T-хелперного ответа. Основой понимания иммунопатогенеза лепры является концепция функциональной поляризации макрофагов, которая напрямую зависит от сигналов, получаемых от субпопуляций CD4⁺ T-лимфоцитов [3, 4]. Макрофаги выступают в роли первичных клеток-мишеней и основного репликативного депо для *Mycobacterium leprae* [1]. В контексте полярной туберкулоидной лепры (ТТ) макрофаги, стимулированные преимущественно интерфероном-гамма (IFN- γ), продуцируемым Th1-лимфоцитами, подвергаются классической активации (M1-фенотип) [2, 3]. Этот процесс сопровождается их дифференцировкой в эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки Лангханса, обладающие выраженной бактерицидной активностью за счет индукции синтазы оксида азота и генерации реактивных форм кислорода [3, 5]. Гистологически данная реакция манифестирует формированием хорошо организованных гранулем, характеризующихся четкой стратификацией: центральная зона, представленная активированными макрофагами, окружена плотным лимфоцитарным инфильтратом, что отражает эффективный локальный клеточно-опосредованный иммунный ответ (рис. 1) [3, 4].

Диаметрально противоположный характер иммунного ответа наблюдается при полярной лепроматозной лепре (ЛЛ). В условиях отсутствия сильных активирующих сигналов Th1 и доминирования цитокинов Th2-профиля, таких как интерлейкин-4 (IL-4) и IL-13, макрофаги подвергаются альтернативной активации (M2-фенотип) [2, 5]. Они активно поглощают липиды и трансформируются в так называемые «пенистые клетки», цитоплазма которых заполнена липидными вакуолями и огромным количеством бактерий [6]. Как показано на рисунке 2, формирующиеся при ЛЛ гранулемы отличаются слабой организацией, размытыми границами и обильным содержанием пенистых макрофагов при относительно скудной лимфоидной инфильтрации [3, 4]. Важнейшим аспектом является глубокое перепрограммирование внутриклеточного метаболизма макрофагов. Если при ТТ доминируют аэробный гликолиз и окислительный взрыв, то при ЛЛ метаболизм смещается в сторону усиленного липогенеза, что создает оптимальные условия для персистенции и накопления *M. leprae* [5].

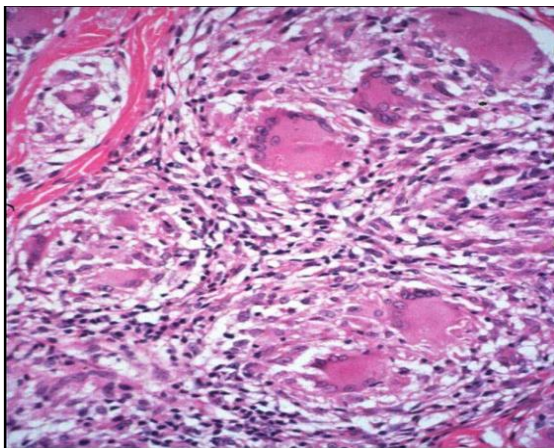


Рисунок 1. Гистологическая картина
туберкулоидной лепры

Figure 1. Histological picture of tuberculoid leprosy

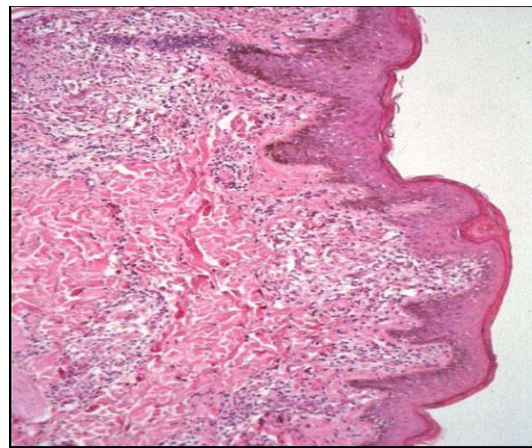


Рисунок 2. Гистологическая картина
леpromатозной лепры

Figure 2. Histological pattern of lepromatous leprosy

Полярность клинических форм находит свое отражение в доминирующем типе CD4+ Т-хелперного ответа. Th1-ответ, ассоциированный с резистентностью и ТТ-формой, характеризуется продукцией ключевых провоспалительных цитокинов: IFN- γ , фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и IL-2 [2, 3]. Напротив, Th2-ответ, доминирующий при восприимчивой ЛЛ, сопряжен с продукцией цитокинов IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 [2, 5]. Цитокины Th2-профиля оказывают супрессивное действие на макрофаги, подавляя механизмы внутриклеточного киллинга микобактерий [5, 6]. Динамическое соотношение Th1/Th2 цитокинов является важным прогностическим фактором, определяющим риск развития острых иммунных осложнений – лепрозных реакций [3, 7].

Как схематично представлено на рисунке 3, патогенез лепры формирует иммунологический континуум между двумя полярными клинико-морфологическими формами. На одном полюсе клинико-иммунологического континуума находится полярная туберкулоидная лепра, характеризующаяся эффективным Th1-опосредованным иммунным ответом. Этот ответ приводит к классической активации макрофагов (M1-фенотип), формированию организованных гранул с выраженным лимфоцитарным инфильтратом и эффективному контролю над инфекцией. На противоположном конце полюса – полярная лепроматозная лепра, при которой доминирует Th2/Treg-опосредованный ответ. Это состояние сопряжено с альтернативной активацией макрофагов (M2-фенотип), их трансформацией в «пенистые клетки», накоплением возбудителя и формированием слабоорганизованных гранул. В центре данной схемы расположены острые лепрозные реакции (тип 1 и тип 2), которые возникают как следствие резкого нарушения установившегося иммунного баланса и характеризуются острым цитокиновым дисбалансом. Таким образом, рисунок 3 наглядно суммирует ключевые иммунологические детерминанты, гистологические особенности и клинические исходы, ассоциированные с различными точками данного иммунопатогенетического ответа.

Современные представления: расширенная сеть иммунорегуляции. Иммунный ответ при лепре регулируется значительно более сложной сетью, в которую интегрированы дополнительные субпопуляции лимфоцитов. Особое место в патогенезе, особенно при ЛЛ, занимают регуляторные Т-клетки (Treg, CD4+CD25+FoxP3+). В лепромных поражениях наблюдается значительная инфильтрация Treg, которые способствуют формированию локальной иммуносупрессивной среды через секрецию IL-10 и TGF- β [8, 9]. Временное снижение их функциональной активности является одним из триггерных механизмов развития реакции реверсии (тип 1) [7, 9].

Еще одной важной популяцией являются Th17-лимфоциты, продуцирующие интерлейкин-17 (IL-17). При лепрозной узловатой эритеме (тип 2 реакций) регистрируется выраженная гиперпродукция IL-17, которая коррелирует с тяжестью системных проявлений [7]. Таким образом, дисбаланс в системе Treg/Th17 является характерным признаком острых воспалительных реакций при лепре [7].

Критическая роль в инициации ответа принадлежит клеткам врожденного иммунитета. Дендритные клетки (ДК) при ЛЛ демонстрируют функциональный дефект: незрелый фенотип со сниженной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II) и ко-стимулирующих молекул, что может индуцировать состояние толерантности [4]. Этот эффект потенцируется прямым воздействием липопротеинов *M. leprae* на Toll-подобные рецепторы (TLR), что смещает профиль секретируемых цитокинов в сторону иммуносупрессии [4, 10]. В патогенез также вовлечены

врожденные лимфоидные клетки (ILC), в частности ILC2 могут способствовать формированию Th2-окружения при ЛЛ [11].

Имунопатология острых иммунных реакций (лепрозных реакций). Реакции реверсии (тип 1) возникают на фоне резкого усиления клеточного иммунитета и характеризуются активацией Th1 и Th17 путей, интенсивной продукцией TNF- α , IFN- γ и IL-17, а также массивной инфильтрацией очагов поражения активированными лимфоцитами [7, 9].

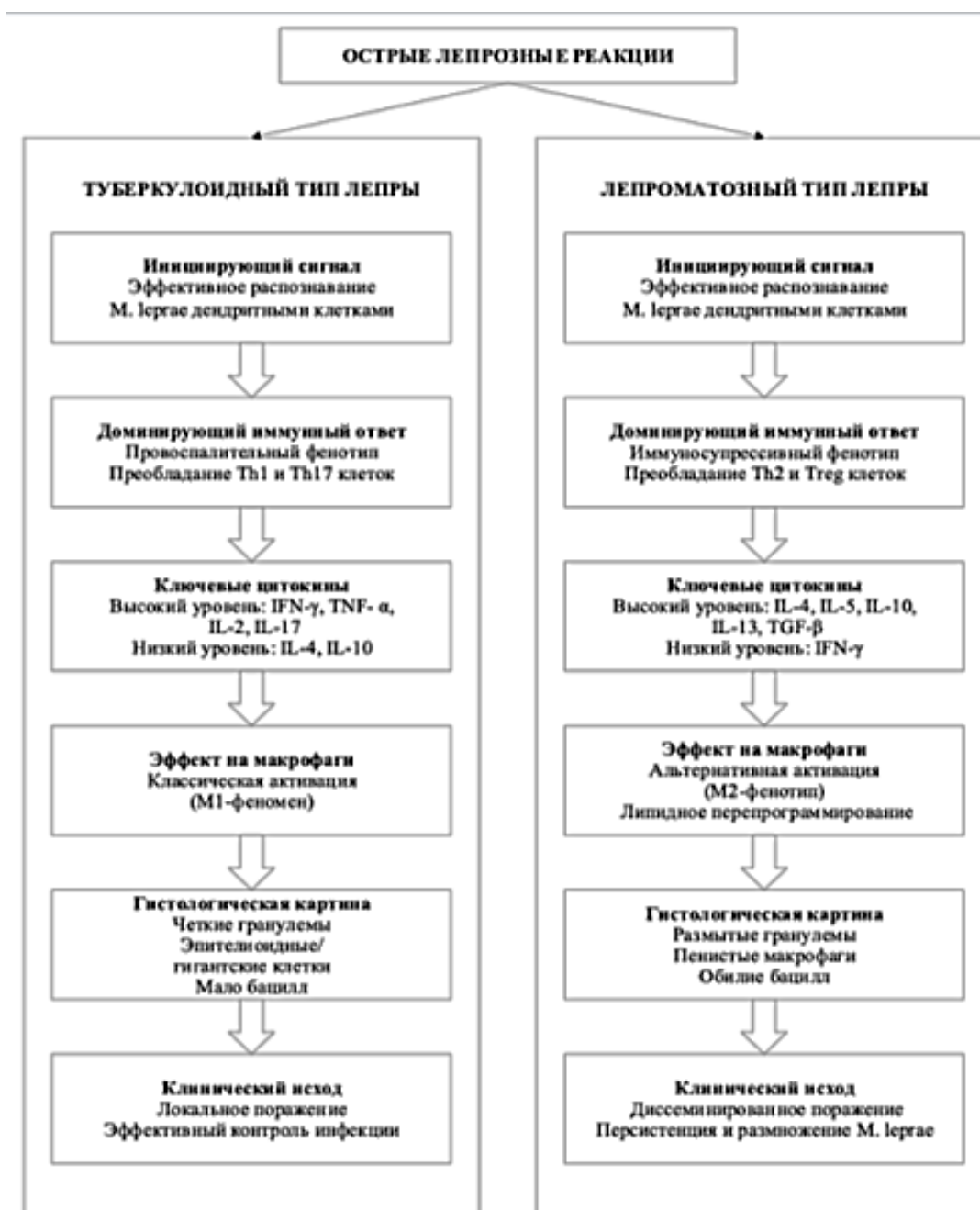


Рисунок 3. Сравнительная характеристика иммунопатогенеза туберкулоидного и лепроматозного типов лепры и развитие острых лепрозных реакций
Figure 3. Comparative characteristics of the immunopathogenesis of tuberculoid and lepromatous leprosy and the development of acute leprosy reactions

Лепрозная узловатая эритема (ЛУЭ, тип 2) представляет собой системный иммунокомплексный васкулит. Ее развитие связано с высвобождением антигенов при терапии и образованием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12, 13]. Отложение ЦИК активирует систему комплемента, что ведет к инфильтрации нейтрофилами и повреждению тканей [12, 13]. Иммунологический профиль ЛУЭ соответствует картине цитокинового шторма с резким повышением уровней TNF- α , IL-6, IL-8 и IL-1 β [9, 14].

Молекулярные механизмы иммунного ускользания M. leprae. Успешная персистенция *M. leprae* обеспечивается целым арсеналом механизмов уклонения, включающим нарушение антигенной презентации за счет подавления экспрессии МНС-II [4]. Кроме того, бактерия индуцирует формирование иммуносупрессорного микроокружения за счет преобладания IL-10 и TGF- β [4, 8]. Важную роль играет метаболическое репрограммирование инфицированного макрофага в сторону активации липогенеза, что создает богатую липидами защитную нишу для патогена [5, 11]. Наконец, *M. leprae* эффективно подавляет эффекторные микробицидные механизмы клетки-хозяина благодаря наличию у бактерии мощных систем антиоксидантной защиты [3, 15].

Заключение. Современные представления об иммунопатогенезе лепры раскрывают его как сложную, динамически регулируемую многоуровневую систему, которая значительно выходит за рамки классической дихотомии Th1/Th2. Классическая парадигма интегрирована в расширенную сеть иммунорегуляции, где клинический исход, от резистентности до анергии, определяется тонким балансом между эффекторными (Th1, Th17) и супрессорными (Treg, M2-макрофаги) клеточными популяциями, а также функциональным состоянием дендритных клеток и врожденных лимфоидных клеток. Уникальная способность *Mycobacterium leprae* к персистенции обеспечивается механизмами уклонения, включающими манипуляцию антигенной презентацией, метаболическое репрограммирование клетки-хозяина и индукцию иммуносупрессорного микроокружения. Острые лепрозные реакции (тип 1 и тип 2) служат наглядным проявлением резкого срыва установившегося иммунного равновесия и связаны с цитокиновым дисбалансом. Глубокое понимание этих сложных взаимодействий открывает перспективы для разработки адъюнктивных методов терапии, направленных не только на эрадикацию возбудителя, но и на коррекцию нарушенного иммунного ответа. К таким перспективным подходам относятся таргетная цитокиновая терапия для купирования острых реакций, иммуномодуляция, направленная на регуляторные Т-клетки, вмешательства, корректирующие метаболизм макрофагов, а также разработка вакцин, способных индуцировать стойкий резидентный Т-клеточный иммунитет.

Дальнейшие исследования с применением технологий одноклеточного анализа, пространственного профилирования экспрессии генов и интеграции данных о метаболических путях позволят не только детальнее расшифровать патогенез лепры, но и создать основу для персонализированных стратегий лечения и профилактики этого заболевания.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Britton W. J., Lockwood D. N. J. Leprosy // *Lancet*. 2004. Vol. 363 (9416). P. 1209–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15952-7.
2. Modlin R. L. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy // *Journal of Investigative Dermatology*. 1994. Vol. 102 (6). P. 828–832. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382458.
3. Scollard D. M., Adams L. B., Gillis T. P., Krahenbuhl J. L., Truman R. W., Williams D. L. The continuing challenges of leprosy // *Clinical Microbiology Reviews*. 2006. Vol. 19 (2). P. 338–381. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006.
4. Krutzik S. R., Ochoa M. T., Sieling P. A., Uematsu S., Ng Y. W., Legaspi A., Liu P. T., Cole S. T., Godowski P. J., Maeda Y., Sarno E. N., Norgard M. V., Brennan P. J., Akira S., Rea T. H., Modlin R. L. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy // *Nature Medicine*. 2003. Vol. 9 (5). P. 525–532. doi: 10.1038/nm864.
5. Mattos K. A., Oliveira V. G., D'Avila H., Rodrigues L. S., Pinheiro R. O., Sarno E. N., Pessolani M. C., Bozza P. T. TLR6-driven lipid droplets in *Mycobacterium leprae*-infected Schwann cells: immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence // *Journal of Immunology*. 2011. Vol. 187 (5). P. 2548–2558. doi: 10.4049/jimmunol.1101344.

6. Moura D. F., de Mattos K. A., Amadeu T. P., Andrade P. R., Sales J. S., Schmitz V., Nery J. A., Sarno E. N., Pessolani M. C. CD163 favors *Mycobacterium leprae* survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages // *European Journal of Immunology*. 2012. Vol. 42 (11). P. 2925–2936. doi: 10.1002/eji.201142198.
7. Sadhu S., Khaitan B. K., Joshi B., Sengupta U., Nautiyal A. K., Mitra D. K. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016. Vol. 10 (1). P. e0004338. doi: 10.1371/journal.pntd.0004338.
8. Saini C., Ramesh V., Nath I. Increase in TGF- β secreting CD4+CD25+ FOXP3+ T regulatory cells in anergic lepromatous leprosy patients // *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014. Vol. 8 (1). P. e2639. doi: 10.1371/journal.pntd.0002639.
9. Polycarpou A., Walker S. L., Lockwood D. N. J. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy // *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013. Vol. 26 (5). P. 413–419. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283642fb6.
10. Faber W. R., Iyer A. M., Fajardo T. T., Dekker T. J., Nihal A., Lini R., Pierneef L., Realegeno S., Nigou J., Geijtenbeek T. B., Das P. K. Gene expression profiling of host lipids and *Mycobacterium leprae* infection identifies new targets for intervention in leprosy // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135 (9). P. 2339–2349. doi: 10.1038/jid.2015.162.
11. Montoya D. J., Amaral J. J., D'Amico R., Lee J., Hsu F. F., Humpries D., Teles R. M. B., Liu P. T., Krutzik S. R., Schenk M., Sarno E. N., Rea T. H., Ochoa M. T., Pellegrini M., Bloom B. R., Cheng G., Modlin R. L. Divergent roles of macrophage metabolism in leprosy // *Cell Reports*. 2021. Vol. 36 (7). P. 109533. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109533.
12. Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П., Луценко А. В., Самотруева М. А. Проблема коморбидности в клинике лепры // *Современные проблемы науки и образования*. 2023. № 6. С. 81. doi: 10.17513/spno.33037. EDN QLSTNI.
13. Шелепова Т. Н., Воронина Л. П., Набиева А. Р., Орлов Ф. В., Сергеева П. Н., Горбунов Н. В. Исследование тревоги и депрессии у больных лепрой Астраханской области // *Современные проблемы науки и образования*. 2024. № 3. С. 3. doi: 10.17513/spno.33399. EDN YGSQQQ.
14. Kahawita I. P., Lockwood D. N. J. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008. Vol. 102 (4). P. 329–337. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.01.004.
15. Семенова В. Г., Левичева Ю. Ю., Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Никоноров А. А., Смольяникова В. А., Кубанов А. А. Клинический случай пограничной формы лепры // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97, № 6. С. 96–103. doi: 10.25208/vdv1298. EDN DHIIZS.

References

1. Britton W. J., Lockwood D. N. J. Leprosy. *Lancet*. 2004; 363 (9416): 1209–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15952-7.
2. Modlin R. L. Th1-Th2 paradigm: insights from leprosy. *Journal of Investigative Dermatology*. 1994; 102 (6): 828–832. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382458.
3. Scollard D. M., Adams L. B., Gillis T. P., Krahenbuhl J. L., Truman R. W., Williams D. L. The continuing challenges of leprosy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2006; 19 (2): 338–381. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006.
4. Krutzik S. R., Ochoa M. T., Sieling P. A., Uematsu S., Ng Y. W., Legaspi A., Liu P. T., Cole S. T., Godowski P. J., Maeda Y., Sarno E. N., Norgard M. V., Brennan P. J., Akira S., Rea T. H., Modlin R. L. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nature Medicine*. 2003; 9 (5): 525–532. doi: 10.1038/nm864.
5. Mattos K. A., Oliveira V. G., D'Avila H., Rodrigues L. S., Pinheiro R. O., Sarno E. N., Pessolani M. C., Bozza P. T. TLR6-driven lipid droplets in *Mycobacterium leprae*-infected Schwann cells: immunoinflammatory platforms associated with bacterial persistence. *Journal of Immunology*. 2011; 187 (5): 2548–2558. doi: 10.4049/jimmunol.1101344.
6. Moura D. F., de Mattos K. A., Amadeu T. P., Andrade P. R., Sales J. S., Schmitz V., Nery J. A., Sarno E. N., Pessolani M. C. CD163 favors *Mycobacterium leprae* survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. *European Journal of Immunology*. 2012; 42 (11): 2925–2936. doi: 10.1002/eji.201142198.
7. Sadhu S., Khaitan B. K., Joshi B., Sengupta U., Nautiyal A. K., Mitra D. K. Reciprocity between regulatory T cells and Th17 cells: relevance to polarized immunity in leprosy. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016; 10 (1): e0004338. doi: 10.1371/journal.pntd.0004338.
8. Saini C., Ramesh V., Nath I. Increase in TGF- β secreting CD4+CD25+ FOXP3+ T regulatory cells in anergic lepromatous leprosy patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8 (1): e2639. doi: 10.1371/journal.pntd.0002639.
9. Polycarpou A., Walker S. L., Lockwood D. N. J. New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for the management of leprosy. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013; 26 (5): 413–419. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283642fb6.

10. Faber W. R., Iyer A. M., Fajardo T. T., Dekker T. J., Nihal A., Lini R., Pierneef L., Realegeno S., Nigou J., Geijtenbeek T. B., Das P. K. Gene expression profiling of host lipids and Mycobacterium leprae infection identifies new targets for intervention in leprosy. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135 (9): 2339–2349. doi: 10.1038/jid.2015.162.
11. Montoya D. J., Amaral J. J., D'Amico R., Lee J., Hsu F. F., Humpries D., Teles R. M. B., Liu P. T., Krutzik S. R., Schenk M., Sarno E. N., Rea T. H., Ochoa M. T., Pellegrini M., Bloom B. R., Cheng G., Modlin R. L. Divergent roles of macrophage metabolism in leprosy. *Cell Reports*. 2021; 36 (7): 109533. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109533.
12. Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P., Lutsenko A. V., Samotrueva M. A. The problem of comorbidity in leprosy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2023; (6): 81. doi: 10.17513/spno.33037. EDN: QLSTNI (In Russ.).
13. Shelepova T. N., Voronina L. P., Nabieva A. R., Orlov F. V., Sergeeva P. N., Gorbunov N. V. The study of anxiety and depression in patients with leprosy in the Astrakhan region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education. 2024; (3): 3. doi: 10.17513/spno.33399. EDN: YGSQQQ (In Russ.).
14. Kahawita I. P., Lockwood D. N. J. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008; 102 (4): 329–337. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.01.004.
15. Semenova V. G., Levicheva Yu. Yu., Shelepova T. N., Nabieva A. R., Nikonorov A. A., Smolyannikova V. A., Kubanov A. A. A clinical case of borderline leprosy. *Vestnik dermatologii i venerologii* = Bulletin of Dermatology and Venereology. 2021; 97 (6): 96–103. doi: 10.25208/vdv1298. EDN: DHIIIS (In Russ.).

Информация об авторах

Т. Н. Шелепова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovatn@yandex.ru;

А. Р. Набиева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

Л. П. Воронина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru;

Б. А. Шамгунова, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0003-1671-1811, e-mail: beas2@ya.ru.

Information about the authors

T. N. Shelepova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovatn@yandex.ru;

A. R. Nabieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

L. P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru;

B. A. Shamgunova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0003-1671-1811, e-mail: beas2@ya.ru.

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2026; принята к публикации 10.06.2026.

The article was submitted 22.12.2025; approved after reviewing 25.02.2026; accepted for publication 10.06.2026.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 615.06

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-201-210>

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА) У ПАЦИЕНТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АМОКСИЦИЛЛИНА С КЛАВУЛАНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Елена Александровна Солёнова¹, Елена Владимировна Барсукова^{1, 2},
Эльза Владимировна Иванова³, Анастасия Николаевна Крыцова⁴,
Татьяна Валерьевна Краснова¹, Петр Иванович Павлов^{1, 2},
Светлана Михайловна Жучкова^{2, 5}

¹Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия

²Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

³Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия

⁴Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Фёдорова, Чебоксары, Россия

⁵Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары, Россия

Аннотация. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) представляет собой жизнеугрожающую токсико-аллергическую реакцию с высокой летальностью. Актуальность проблемы обусловлена риском развития данной реакции на часто назначаемые в амбулаторной практике антибактериальные препараты (в частности – ингибитор-защищенные пенициллины), сложностью диагностики, а также отсутствием утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендаций. **Целью** данной работы стало представить клинический случай токсического эпидермального некролиза, ассоциированного с приемом амоксициллина+клавулановой кислоты, и привлечь внимание к вопросам диагностики и безопасности антимикробной терапии внебольничных инфекций на амбулаторном этапе. **Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое наблюдение пациента 76 лет, имеющего в анамнезе гипертоническую болезнь, сахарный диабет и рак прямой кишки, с токсическим эпидермальным некролизом на фоне приема амоксициллина+клавулановой кислоты, а также анализ его первичной медицинской документации. **Результаты исследования.** На третий день приема амоксициллина+клавулановой кислоты по поводу острого правостороннего верхнечелюстного синусита у пациента развился токсический эпидермальный некролиз с высоким риском летальности (≥ 90 % по шкале SCORTEN). После отмены препарата, госпитализации в профильное отделение, проведения патогенетической и симптоматической фармакотерапии основного и сопутствующих заболеваний у пациента наблюдалась стойкая положительная динамика и полный регресс кожных элементов к моменту выписки из стационара. **Выводы.** Представленный случай подтверждает важность тщательного сбора фармакологического анамнеза и консультации клинического фармаколога при обращении пациентов с появлением любых кожных элементов на фоне приема лекарственных препаратов. Утверждение клинических рекомендаций по токсическому эпидермальному некролизу является необходимой мерой для выработки современной лечебно-диагностической тактики по ведению пациентов с данной нежелательной реакцией, а также актуализированных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: токсический эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, амоксициллин, клавулановая кислота, нежелательная реакция, клинические рекомендации

Для цитирования: Солёнова Е. А., Барсукова Е. В., Иванова Э. В., Крыцова А. Н., Краснова Т. В., Павлов П. И., Жучкова С. М. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) у пациента при применении амоксициллина с клавулановой кислотой // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 201–210. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-201-210>.

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (LAYELL'S SYNDROME) IN A PATIENT USING AMOXICILLIN WITH CLAVULANIC ACID

Elena A. Solenova¹, Elena V. Barsukova^{1,2}, Elza V. Ivanova³,
Anastasia N. Krytsova⁴, Tatiana V. Krasnova¹, Petr I. Pavlov^{1,2},
Svetlana M. Zhuchkova^{2,5}

¹Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

²Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

³Federal Center for Traumatology, Orthopedics, and Endoprosthetics, Cheboksary, Russia

⁴Intersectoral Scientific and Technical Complex "Microsurgery of the Eye" named after Academician S. N. Fedorov, Cheboksary, Russia

⁵Republican Clinical Oncology Center, Cheboksary, Russia

Abstract. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) is a life-threatening toxic-allergic reaction with a high mortality rate. The relevance of the problem is due to the risk of developing this reaction to frequently prescribed antibacterial drugs in outpatient practice (in particular, inhibitor-protected penicillins), the complexity of diagnosis, as well as the lack of clinical guidelines approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. **The purpose of this study** was to present a clinical case of toxic epidermal necrolysis associated with the use of amoxicillin+clavulanic acid and to draw attention to the issues of diagnosis and safety of antimicrobial therapy for community-acquired infections at the outpatient stage. **Materials and methods.** A 76-year-old patient with a history of hypertension, diabetes mellitus, and rectal cancer was prospectively observed for toxic epidermal necrolysis caused by amoxicillin+clavulanic acid, and his primary medical records. **Research results.** On the third day of taking amoxicillin+clavulanic acid for acute right-sided maxillary sinusitis, the patient developed toxic epidermal necrolysis with a high risk of mortality ($\geq 90\%$ according to the SCORTEN scale). After discontinuation of the medication, hospitalization in a specialized department, and pathogenetic and symptomatic pharmacotherapy for the main and concomitant diseases, the patient showed a stable positive trend and complete regression of the skin lesions by the time of discharge from the hospital. **Conclusions.** The presented case confirms the need for a thorough collection of a pharmacological history and consultation with a clinical pharmacologist when patients present with any skin lesions associated with the use of medications. The approval of clinical guidelines for toxic epidermal necrolysis is a necessary measure for developing modern treatment and diagnostic strategies for managing patients with this adverse reaction, as well as for updating medical and economic standards for providing healthcare.

Key words: toxic epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, amoxicillin, clavulanic acid, adverse reaction, clinical recommendations

For citation: Solenova E. A., Barsukova E. V., Ivanova E. V., Krytsova A. N., Krasnova T. V., Pavlov P. I., Zhuchkova S. M. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in a patient treated with amoxicillin with clavulanic acid. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 201–210. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-201-210> (In Russ.).

Введение. Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), именуемый синдромом Лайелла, является острой жизнеугрожающей токсико-аллергической реакцией (ТАР) [1], характеризующейся обширным некрозом базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек на площади более 30 % поверхности тела. Медико-социальная значимость ТЭН обусловлена высокой летальностью (30–50 %) и ухудшением качества жизни пациентов [2, 3]. В 70 % случаев ТЭН развивается при приеме лекарственных препаратов (ЛП) [2], чаще - противосудорожных и противомикробных [2, 4]. При этом обоснованность назначения антибактериальных препаратов (АБП) как потенциальной причины ТЭН остается актуальной проблемой. В связи с этим целью данной работы стало представление клинического случая ТЭН у коморбидного пожилого пациента на фоне приема ингибитор-защищенного пенициллина как редкой и тяжелой нежелательной реакции (НР), представляющей угрозу для жизни пациента.

Цель – привлечение внимания практикующих врачей к проблеме диагностики токсического эпидермального некролиза, а также безопасности применения антибактериальных препаратов.

Материалы и методы. Проведено проспективное клиническое наблюдение пациента мужского пола 76 лет с ТЭН, госпитализированного в Бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии), а также анализ результатов лабораторно-инструментальных

исследований в первичной медицинской документации. При изложении клинического случая данные пациента обезличены. Обработка информации о лечебно-диагностических мероприятиях в первичной медицинской документации производилась в соответствии с требованиями Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных», статьи 9 Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных» и Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». С целью оценки причинно-следственной связи между лекарственными препаратами и развитием ТЭН использовалась шкала ALDEN, а также шкала Наранжо, система «АВО», алгоритм Karch F. E., Lasagna L. [5, 6].

Описание клинического случая. Пациент К. госпитализирован 25.02.2025 г. в БУ «Республиканскую клиническую больницу» Минздрава Чувашии с жалобами на болезненность и покраснение кожи всего тела, образование буллезных элементов на спине и стопах, покраснение и болезненность слизистой рта и глаз, «пелену перед глазами», гнойные выделения из глаз, затрудненное дыхание, боль в горле, редкий кашель с отделением желтой мокроты, заложенность носа, повышение температуры тела до 38,5° С. Из анамнеза заболевания известно, что 22.02.2025 г. утром на третий день приема лекарственного препарата амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения), который был назначен врачом-оториноларингологом по поводу острого верхнечелюстного синусита, появились болезненные зудящие высыпания, распространяющиеся по всему телу. Пациент, предположив, что данные симптомы вызваны приемом амоксициллина+клавулановой кислоты («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения), самостоятельно отменил данный АБП, вызвал бригаду скорой медицинской помощи (СМП) и был доставлен в приемный покой многопрофильного стационара № 1, где осмотрен врачом-терапевтом, врачом-отоларингологом и врачом-инфекционистом, выполнены общеклинические анализы и рентгенография органов грудной клетки. По результатам обследований установлен диагноз «Контактно-аллергический дерматит», даны рекомендации для дальнейшего амбулаторного лечения. На следующий день появились болезненность слизистой ротовой полости и глаз, затрудненное дыхание, усиление болезненности и гиперемия кожных покровов, распространение буллезных элементов на кожу спины и обеих ног. Пациент по линии СМП снова был доставлен в приемный покой многопрофильного стационара № 1. По результатам осмотра пациента врачом-терапевтом установлен диагноз «Синдром Лайелла», после чего он был экстренно госпитализирован в БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии согласно маршрутизации пациентов с данной нозологией.

Из анамнеза жизни установлено, что у пациента аллергологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. За последний месяц контакты с инфекционными больными, выезд за рубеж, в места эпидемического неблагополучия отрицает. Из фармакологического анамнеза: на момент развития НР принимал амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) 875 мг+125 мг по 1 таблетке через каждые 12 часов внутрь с 19.02.2025 г. (отмена 22.02.2025 г.); в течение года принимает амлодипин+индапамид+периндоприл («Ко-дальнева», ООО "КРКА-РУС", Россия) 5 мг + 1,25 мг + 4 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки внутрь, метформин («Метформин», ООО "ЭЛЗАФАРМ", Россия) 1000 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки внутрь, гликлазид («Гликлазид МВ», ООО "Атолл", Россия) 60 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки внутрь. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, рак прямой кишки на фоне полипоза толстой кишки, многократные полипэктомии толстой кишки.

Объективный статус при поступлении. Рост: 170 см. Вес: 100 кг. ИМТ: 34,6 кг/м². АД 120/70 мм. рт. ст. ЧСС = Пульс = 78 уд/мин. ЧДД 18 в мин. SpO₂ = 97 %. Сознание ясное. Общее состояние тяжелое. На коже живота и груди, верхних и нижних конечностях - яркая багрово-синюшная пятнисто-папулезная сыпь. На спине сплошь эритематозная инфильтрация, буллы размером до 2–3 см. При дотрагивании происходит отторжение эпидермиса. Симптомы Никольского и Асбе-Ганзена положительные. На подошвах на гиперемизованном фоне везикулы. Гиперемия лица и шеи. Инъекция сосудов склер, конъюнктивы ярко гиперемизованы и отечны, гнойные выделения из глаз. Слизистая ротовой полости гиперемизована, с участками эрозий. Носовое дыхание затруднено. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Грудная клетка - обычной формы. Перкуторно ясный легочный звук. При аускультации в обоих легких выслушивается жесткое дыхание, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул – регулярный, оформленный. Симптом поколачивания по пояснице: отрицательный. Мочиспускание безболезненное. Периферических отеков нет.

Установлен диагноз:

1. Диагноз основной: L51.2 Синдром Лайелла лекарственного генеза (прием амоксициллина+клавулановой кислоты [«Амоксиклав», «Сандоз д.д.», Словения]).

2. Диагноз сопутствующий: Гипертоническая болезнь II стадия, контролируемая. Атеросклероз аорты. Дислипидемия. Риск 4 (очень высокий). Целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. Хроническая сердечная недостаточность I степени, функциональный класс II. Сахарный диабет, 2 тип. Целевой гликогемоглобин менее 7,5 % (не достигнут). Диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая полинейропатия. Хроническая болезнь почек ст. 3а A0, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКD-EPI = 44 мл/мин/1,73 м². Ожирение 1 степени. Рак прямой кишки, на фоне полипа рT1N0M0, I стадия. Состояние после полипэктомии в 2012 г. Клиническая группа 3. Полипоз прямой и толстой кишки, состояние после полипэктомии в 2016 г. Неоплазия colon. Состояние после электроэксцизии образования от 2020, 2021 и 2023 гг. Острый риносинусит справа.

При поступлении в общем анализе крови отмечались выраженные воспалительные изменения: лейкопения ($3,66 \cdot 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг нейтрофилов влево (34 %), ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 42 мм/ч, увеличение С-реактивного белка до 183,7 мг/л (рис.).

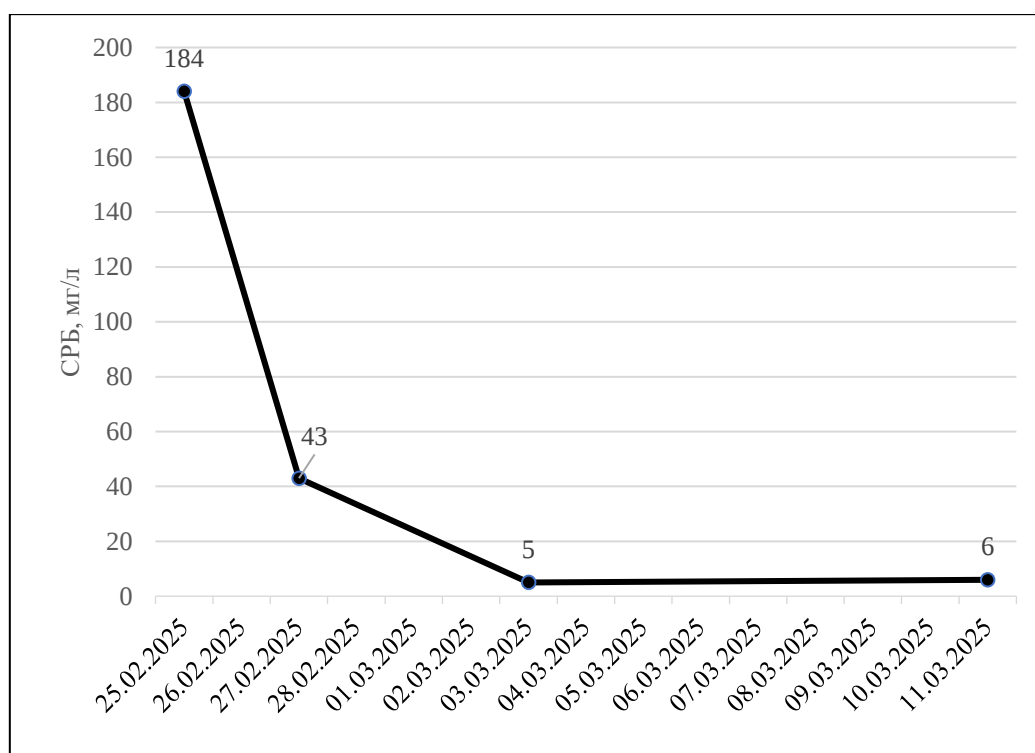


Рисунок. Динамика С-реактивного белка при ТЭН на прием амоксициллина+клавулановой кислоты («Амоксиклава», «Сандоз д. д.», Словения) у пациента 76 лет

Figure. Dynamics of C-reactive protein during TEN administration of amoxicillin+clavulanic acid («Amoxiclav», «Sandoz D. D.», Slovenia) in a 76-year-old patient

Кроме того, диагностирована анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 118 г/л, гематокрит 34 %, эритроциты $3,62 \cdot 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($163 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение мочевины до 21,7 ммоль/л, креатинина до 134 мкмоль/л (СКФ по СКD-EPI = 44 мл/мин/1,73 м²).

По результатам осмотра эндокринолога у пациента верифицирован инсулинопотребный период, в связи с чем был осуществлен перевод с перорального приема сахароснижающих ЛП на инъекции инсулина.

Проводилась следующая терапия: иммуносупрессивная (дексаметазон, метилпреднизолон), антигистаминная (хлоропирамин, цетиризин), антигипертензивная (амлодипин, лозартан), антисекреторная терапия (фамотидин), гипогликемическая терапия (инсулин человеческий короткого действия, инсулин-изофан человеческий генно-инженерный), а также местная обработка кожи и слизистых оболочек раствором борной кислоты + резорцина + фенола + фуксина.

Ввиду наличия у пациента таких неблагоприятных прогностических факторов исхода заболевания, как возраст ≥ 40 лет, злокачественное новообразование в анамнезе, поражение более 10 %

поверхности кожи, повышение содержания мочевины и глюкозы в сыворотке крови, риск летального исхода, согласно шкале SCORTEN, составил ≥ 90 % (5 баллов).

Пациент проконсультирован врачом-клиническим фармакологом. НР расценена как жизнеугрожающая, клинически значимая. Направлено извещение о НР на ЛП амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) в Чувашский региональный центр мониторинга безопасности ЛП.

На фоне отмены амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д.д.», Словения) и лечения у пациента наблюдалась положительная динамика в виде регресса поражения кожи и слизистых оболочек, а также нормализации лабораторных показателей. На коже живота и груди, верхних и нижних конечностях, лице сыпь разрешилась с образованием участков гиперпигментации. На спине, лице, подошвах и слизистых эрозии эпителизовались. Образования новых кожных элементов не наблюдалось. Ко дню выписки слизистые оболочки ротовой полости очистились от гнойных выделений, воспалительных изменений в общем и биохимическом анализе крови не наблюдалось: лейкоциты ($6,22 \cdot 10^9/\text{л}$), палочко-ядерные нейтрофилы 4 %, С-реактивный белок до 6,2 мг/л, СОЭ до 19 мм/ч, восстановилась функция почек: мочевина 6,6 ммоль/л, креатинина 102 мкмоль/л (СКФ по CKD-EPI = 62 мл/мин/1,73 м²). Однако, у пациента сохранились анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 115 г/л, гематокрит 33 %, эритроциты $3,57 \cdot 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($134 \cdot 10^9/\text{л}$). Пациент выписан на 23 день от начала заболевания в удовлетворительном состоянии.

Результаты и их обсуждение. ТЭН как НР является разновидностью ТАР (дозонезависимая, тип В по классификации ВОЗ). Вследствие низкой частоты развития (от 0,4 до 1,2 случая на миллион человеко-лет) на сегодняшний день ТЭН как НР малоизучена [7]. Известно, что частота развития ТЭН после приема амоксициллина преобладает над другими формами ТАР (46,9 %) [8]. При этом описаны случаи отсроченного развития ТЭН при приеме амоксициллина [8]. Опубликован клинический случай развития ТЭН с летальным исходом у пациентки с непереносимостью амоксициллина в анамнезе, что было несвоевременно установлено из-за языкового барьера между пациентом и медицинскими работниками [9]. Однако в представленном случае первые симптомы ТЭН (кожные элементы) развились на третий день терапии амоксициллином+клавулановой кислотой («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) (после шестой таблетки). Несмотря на незамедлительное обращение пациента в медицинскую организацию в тяжелом состоянии после самостоятельной отмены амоксициллина+клавулановой кислоты («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) как потенциального триггера ТЭН, врач-терапевт приемного отделения многопрофильного стационара № 1 верифицировал клинические симптомы пациента как «Контактно-аллергический дерматит». Это демонстрирует, что в своевременной и правильной постановке диагноза ТЭН немаловажную роль также имеют сбор фармакологического и аллергологического анамнезов, а также консультирование с врачом-клиническим фармакологом.

Несмотря на то, что лидером среди АБП, способных вызывать ТЭН, является сульфаметоксазол [10], применение амоксициллина требует не менее тщательного мониторинга безопасности, т. к. его назначение часто осуществляется с целью амбулаторного лечения внебольничных инфекций [11].

В представленном клиническом случае проведен анализ и иных факторов – потенциальных триггеров ТЭН. Согласно общим характеристикам ЛП, принимавшихся пациентом в течение последнего года, у метформина («Метформин», ООО «ЭЛЗАФАРМ», Россия) и гликлазида («Гликлазид МВ», ООО «Атолл», Россия) отсутствуют данные о развитии ТЭН как НР при приеме данных ЛП [12]. Однако индапамид в составе препарата амлодипин+индапамид+периндоприл («Ко-дальнева», ООО «КРКА-РУС», Россия) («очень редко – ТЭН»), как и амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) («очень редко – ТЭН»), могли в равной степени быть причинами ТЭН [12]. Среди факторов риска ТЭН (генетическая предрасположенность, аутоиммунные заболевания, ультрафиолетовое излучение или лучевая терапия, ВИЧ-инфекция) следует отметить злокачественные новообразования [5, 13], которые могут проявляться в виде некоторых симптомов, сходных с проявлениями ТЭН. У данного пациента в анамнезе имеется рак прямой кишки, однако оценка достоверности причинно-следственной связи «НР-ЛП» по различным шкалам (табл.) свидетельствует о том, что симптоматика пациента вероятнее всего связана с развитием ТЭН как НР на фоне приема амоксициллина+клавулановой кислоты («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения).

Таблица. Результаты оценки достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция – лекарство» у пациентки Э. по различным алгоритмам
Table. The results of assessing the reliability of the cause-effect relationship “Adverse side effect – drug” in patient E. according to various algorithms

Алгоритм оценки причинно-следственной связи	Результат
Шкала Наранжо	7 балла (вероятная)
Алгоритма Karch F.E., Lasagna L.	4 балла (возможная)
Система «ABO»	В (сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных).
ALDEN	3 балла (возможно)

Нами также рассмотрен вопрос о том, какое именно лекарственное вещество могло стать причиной развития ТЭН у пациента. В литературе описано, что комбинация «амоксциллин+клавулановая кислота» чаще вызывает ТАР, чем амоксициллин [6, 12, 14]. В другом исследовании установлено, что у пациентов с аллергическими НР в виде кожных проявлений чаще выявлялась сенсibilизация к клавулановой кислоте, чем к амоксициллину [15]. В данном клиническом случае отсутствие серологических тестов не позволяет с полной уверенностью полагать о том, какой именно компонент амоксициллина+клавулановой кислоты («Амоксиклав», «Сандоз д. д.», Словения) стал первопричиной ТЭН.

На сегодняшний день диагноз ТЭН устанавливается на основании данных анамнеза, объективного осмотра (положительные симптомы Никольского и Асбо – Ганзена), а также на основе гистопатологического исследования кожи [16, 17]. В представленном случае диагностика ТЭН проведена по данным анамнеза, объективного осмотра, общеклиническим и биохимическим лабораторным исследованиям. В публикациях последних 5 лет описано, что на основе уровней IL-6, IL-15, IFN-γ в сыворотке крови и пузырной жидкости возможна ранняя ИФА-диагностика ТЭН, а уровень гранулозин-цитолитического белка коррелирует с тяжестью состояния пациента [18, 19]. Также описано, что HLA-ассоциированные случаи ТЭН имеют расовую и генетическую предрасположенность. Так, пациенты азиатского происхождения имеют более высокий риск медикаментозно-индуцированного ТЭН, особенно при приеме противосудорожных препаратов и нестероидных противовоспалительных препаратов. Учеными выявлены некоторые аллели HLA как фармакогенные биомаркеры риска развития ТЭН у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства, аллопуринол, некоторые противосудорожные ЛП [7]. В современной литературе данных о ген-ассоциированной, а также расовой предрасположенности к развитию ТЭН на прием комбинации «амоксциллин+клавулановая кислота» не найдено.

Существуют данные, что у пациентов с инфекциями дыхательных, мочевыводящих путей и сепсисом риск развития ТЭН на АБП был выше, чем среди других групп пациентов [11]. У представленного пациента ТЭН развился на фоне острого риносинусита, что согласуется с данными литературы и может рассматриваться как триггер мониторинга безопасности таких пациентов после назначения АБП.

Проблема диагностики и терапии ТЭН остается актуальной. Описываются перспективы применения ингибиторов ФНО-α [9], ингибиторов экзосом [20], тофацитиниба, барицитиниба, JAK1-специфических ингибиторов аброцитиниба и упацитиниба [7]. Однако применение данных ЛП будет способствовать увеличению финансовых затрат. В представленном клиническом случае фактические затраты только на закупку ЛП превысили тариф оплаты законченного случая на 154 %. Актуализировать тарифы не представляется возможным без медико-экономического стандарта, который разрабатывается на основе клинических рекомендаций. На сегодняшний день имеется только проект клинических рекомендаций по ТЭН [21]. Таким образом, утверждение данного документа Министерством здравоохранения Российской Федерации является на сегодняшний день актуальной задачей.

Выводы. Данный клинический случай демонстрирует, что при диагностике токсического эпидермального некролиза является важным сбор анамнезов жизни (в том числе аллергологического и фармакологического), заболевания, а также своевременная консультация врача-клинического фармаколога. Вероятная причинно-следственная связь «нежелательная реакция – лекарственный препарат» позволяет интерпретировать данный случай токсического эпидермального некролиза как нежелательную реакцию при приеме амоксициллин+клавулановая кислота («Амоксиклав», «Сандоз д. д.»,

Словения). Развитие токсического эпидермального некролиза на фоне инфекционно-воспалительного заболевания у пациента с онкологическим заболеванием в анамнезе явилось маркером высокого риска развития токсического эпидермального некролиза как нежелательной реакции на лекарственный препарат. С целью повышения эффективности и безопасности оказания медицинской помощи пациентам с токсическим эпидермальным некролизом, пересмотра величины тарифов для оплаты законченных случаев по соответствующей клинико-статистической группе необходимо утверждение клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации и внедрение их в практику российских врачей.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Заславский Д. В., Горланов И. А., Самцов А. В., Хайрутдинов В. Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса – Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом. Москва, 2020.
2. Min-Hui Chi, Wen-Hung Chung, Rosaline Chung-Yee Hui, Chun-Bing Chen, Chun-Wei Lu, Tsu-Man Chiu, David Hui-Kang Ma, Chuang-Wei Wang, Chin-Yi Yang. Clinical features and outcomes in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Journal of Dermatology*. 2022 Sep. Vol. 49 (9). P. 895–902.
3. Perwitasari D. A., Febriana S. A., Tristiana R. S. Quality of Life of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and/or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Patients // *Patient Preference and Adherence*. 2021 Feb. Vol. 15 (15). P. 329–335.
4. Zyryanov S., Asetskeya I., Butranova O., Terekhina E., Polivanov V., Yudin A., Samsonova K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Analysis of the Russian Database of Spontaneous Reports // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 May 24; 17 (6). P. 675.
5. Sassolas B., Haddad S., Mockenhaupt M., Dunant A., Liss Y., Bork K., Haustein U. F., Vieluf D., Roujeau J. C., H Le Louet for the RegiSCAR Study Group. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. April 2010. Vol. 88 (1). P. 60–68.
6. Rivolta F., Cappelletti C., Sangalli A., Fasiello A., Longoni V., Pravettoni V. Clavulanic acid sensitization seems more involved in cutaneous than systemic reactions in amoxicillin-clavulanate drug reactions // *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2025 Mar. Vol. 57 (2). P. 83–87.
7. Li-min Yao, Xia Su, Li-ling Liu, Yan-ning Qi, Bo Wei, Ran Ma, Xiao-qing Du. Recent developments in the research of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, diagnosis and treatment // *European Journal of Medical Research*. 2025. Vol. 30. P. 453.
8. Pejic A. V., Milosavljevic M. N., Folic M., Fernandes D., Bentes J., Djesevic M., Jankovic S. Amoxicillin-associated Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: systematic review // *Journal of Chemotherapy*. 2023 Apr. Vol. 35 (2). P. 75–86.
9. Walterscheid B., Batchinsky M., Tarbox M. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Preceding Toxic Epidermal Necrolysis Secondary to Sildenafil: A Case Report // *Cureus*. 2024 Jul 5. Vol. 16 (7).
10. Lee E. Y., Knox C., Phillips E. J. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Dermatology*. 2023 Apr 1. Vol. 159 (4). P. 384–392.
11. Yan X., Ma J., Guo C., Yang G. Association of antibiotics with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A real-world pharmacovigilance study // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2025 Aug; 66 (2).

12. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://lk.regmed.ru/>.
13. Salvo F., Polimeni G., Moretti U., Conforti A., Leone R., Leoni O., Motola D., Dusi G., Caputi AP. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 Jul. Vol. 60 (1). P. 121–126.
14. Методические рекомендации «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство» (классификация и методы) 2 октября 2008 года. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554>.
15. Mwamwitwa K. W., Bukundi E. M., Maganda B. A., Munishi C., Fimbo A. M., Buma D., Muro E. P., Sabiiti W., Shewiyo D. H., Shearer M. C., Smith A. D., Kaale E. A. Adverse Drug Reactions Resulting From the Use of Chiral Medicines Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulanic Acid, and Ceftriaxone: A Mixed Prospective-Retrospective Cohort Study // *Inquiry*. 2024 Jan-Dec. Vol. 61. P. 469580241273323.
16. Зими́на Л. Н., Ибрае́ва А. И., Михайло́ва Г. В., Осипенко́ва-Вичто́мова Т. К., Строко́ва В. А., Титова В. В. Синдром Лайелла в судебно-медицинской и патолого-анатомической практике // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2016. № 2. С. 64–68.
17. Эседов Э. М., Ахмедова Ф. Д., Акбиева Д. С. Токсический эпидермальный некролиз в практике семейного врача // *Справочник врача общей практики*. 2020. № 1. С. 61–67.
18. Юдин А. А., Котельников Д. А. Токсический эпидермальный некролиз: консервативный подход к лечению на примере клинического случая // *Практическая аллергология*. 2022. Vol. 2. P. 56–67.
19. Погосов Г. С., Ощепков В. Н., Рудаева Е. В., Ефетов В. С., Бошатаев Д. Т., Елгина С. И. Синдром Лайелла в практике онколога (клинический случай) // *Медицина в Кузбассе*. 2024. № 3. С. 79–86.
20. Suthumchai N., Buranapraditkun S., Thantiworasit P., Rerknimitr P., Wongpiyabovorn J., Khanaraksombat S., Reantragoon R., Klaewsongkram J. Exosomal microRNAs from PBMCs stimulated with culprit drugs enhanced keratinocyte cell death in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023 Jul; 37 (7). P. 1375-1384.
21. Клинические рекомендации «Токсикодермия». URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/063/063db17edf74a906f52c4f53eff523e4.doc>.

References

1. Zaslavsky D. V., Gorlanov I. A., Samtsov A. V., Khairutdinov V. R. Federalnye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnykh sindromom Stivena – Dzhonsona / toksicheskim epidermalnym nekrolizom = Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Stevens – Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis. Moscow; 2020 (In Russ.).
2. Min-Hui Chi, Wen-Hung Chung, Rosaline Chung-Yee Hui, Chun-Bing Chen, Chun-Wei Lu, Tsu-Man Chiu, David Hui-Kang Ma, Chuang-Wei Wang, Chin-Yi Yang. Clinical features and outcomes in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Dermatology*. 2022 Sep; 49 (9): 895–902.
3. Perwitasari D. A., Febriana S. A., Tristiana R. S. Quality of Life of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and/or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Patients. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Feb; 15 (15): 329–335.
4. Zyryanov S., Asetskeya I., Butranova O., Terekhina E., Polivanov V., Yudin A., Samsonova K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Analysis of the Russian Database of Spontaneous Reports. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 May 24; 17 (6): 675.
5. Sassolas B., Haddad S., Mockenhaupt M., Dunant A., Liss Y., Bork K., Haustein UF., Vieluf D., Roujeau J. C., H Le Louet for the RegiSCAR Study Group. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. April 2010; 88 (1): 60–68.
6. Rivolta F., Cappelletti C., Sangalli A., Fasiello A., Longoni V., Pravettoni V. Clavulanic acid sensitization seems more involved in cutaneous than systemic reactions in amoxicillin/clavulanate drug reactions. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2025 Mar; 57 (2): 83–87.
7. Li-min Yao, Xia Su, Li-ling Liu, Yan-ning Qi, Bo Wei, Ran Ma, Xiao-qing Du. Recent developments in the research of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *European Journal of Medical Research*. 2025; 30: 453.
8. Pejicic A. V., Milosavljevic M. N., Folic M., Fernandes D., Bentes J., Djesevic M., Jankovic S. Amoxicillin-associated Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: systematic review. *Journal of Chemotherapy*. 2023 Apr; 35 (2): 75–86.
9. Walterscheid B., Batchinsky M., Tarbox M. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Preceding Toxic Epidermal Necrolysis Secondary to Sildenafil: A Case Report. *Cureus*. 2024 Jul 5; 16 (7).
10. Lee E. Y., Knox C., Phillips E. J. Worldwide Prevalence of Antibiotic-Associated Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2023 Apr 1; 159 (4): 384–392.

11. Yan X., Ma J., Guo C., Yang G. Association of antibiotics with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A real-world pharmacovigilance study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2025 Aug; 66 (2): 107524.
12. Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie "Nauchnyy tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya" Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii = Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://lk.regmed.ru/> (In Russ.).
13. Salvo F., Polimeni G., Moretti U., Conforti A., Leone R., Leoni O., Motola D., Dusi G., Caputi AP. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 Jul; 60 (1): 121–126.
14. Metodicheskie rekomendatsii «Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi "Neblagopriyatnaya pobochnaya reaktsiya-lekarstvennoe sredstvo" (klassifikatsiya i metody) 2 oktyabrya 2008 goda = Methodological recommendations Determination of the degree of reliability of the causal relationship "Adverse side effect-drug" (classification and methods) 02.10.2008 (In Russ.).
15. Mwamwitwa K. W., Bukundi E. M., Maganda B. A., Munishi C., Fimbo A. M., Buma D., Muro E. P., Sabiiti W., Shewiyo D. H., Shearer M. C., Smith A. D., Kaale E. A. Adverse Drug Reactions Resulting From the Use of Chiral Medicines Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulanic Acid, and Ceftriaxone: A Mixed Prospective-Retrospective Cohort Study. *Inquiry*. 2024 Jan-Dec; 61: 469580241273323.
16. Zimina L. N., Ibraeva A. I., Mikhailova G. V., Osipenkova-Vichtomova T. K., Strokova V. A., Titova V. V. Lyell's Syndrome in Forensic Medical and Pathological Anatomy Practice. *Zhurnal im. N. V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch" = Sklifosovsky Emergency Medical Care Journal*. 2016; 2: 64–68 (In Russ.).
17. Esedov E. M., Akhmedova F. D., Akbiyeva D. S. Toxic Epidermal Necrolysis in the Practice of a Family Doctor. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Handbook of a General Practitioner*. 2020; 1: 61–67 (In Russ.).
18. Yudin A. A., Kotelnikov D. A. Toxic Epidermal Necrolysis: A Conservative Approach to Treatment in a Clinical Case. *Prakticheskaya allergologiya = Practical Allergology*. 2022; 2: 56–67 (In Russ.).
19. Pogosov G. S., Oshchepkov V. N., Rudaeva E. V., Efetov V. S., Boshataev D. T., Elgina S. I. Lyell's Syndrome in the Oncologist's Practice (A Clinical Case). *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass*. 2024; 3: 79–86 (In Russ.).
20. Suthumchai N., Buranapraditkun S., Thantiworasit P., Rerknimitr P., Wongpiyabovorn J., Khanaraksombat S., Reantragoon R., Klaewsongkram J. Exosomal microRNAs from PBMCs stimulated with culprit drugs enhanced keratinocyte cell death in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023 Jul; 37 (7): 1375–1384.
21. Klinicheskie rekomendatsii "Toksikodermiya" = Clinical guidelines "Toxicoderma". URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/063/063db17edf74a906f52c4f53eff523e4.doc>.

Информация об авторах

Е. А. Солёнова, кандидат медицинских наук, врач-клинический фармаколог, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0001-6104-0864, e-mail: elena.solyonova@yandex.ru;

Е. В. Барсукова, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия; заведующий кафедрой факультетской терапии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0001-8441-9391, e-mail: rkb@med.cap.ru;

Э. В. Иванова, заведующий поликлиникой, врач-кардиолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-6919-7003, e-mail: elzai@mail.ru;

А. Н. Крыцова, врач-терапевт приемного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Фёдорова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0000-8828-5546, e-mail: an_krytsova@mail.ru;

Т. В. Краснова, врач-аллерголог-иммунолог пульмонологического отделения, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия, e-mail: rkb@med.cap.ru;

П. И. Павлов, заместитель главного врача по медицинской части, заведующий пульмонологическим отделением, врач-пульмонолог, Республиканская клиническая больница, Чебоксары, Россия, ORCID: 0009-0003-9934-9113, e-mail: rkb@med.cap.ru;

С. М. Жучкова, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением клинической фармакологии, врач-клинический фармаколог, Республиканский клинический онкологический диспансер, Чебоксары, Россия; доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия, ORCID: 0000-0002-2295-1363, e-mail: crista007@mail.ru.

Information about the authors

E. A. Solenova, Cand. Sci. (Med.), clinical pharmacologist, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0001-6104-0864, e-mail: elena.solyonova@yandex.ru;

E. V. Barsukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Physician, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia; Head of the Department, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0001-8441-9391, e-mail: rkb@med.cap.ru;

E. V. Ivanova, Head of the Polyclinic, cardiologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-6919-7003, e-mail: elzai@mail.ru;

A. N. Krytsova, general practitioner of the Department, Intersectoral Scientific and Technical Complex "Microsurgery of the Eye" named after Academician S. N. Fedorov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0000-8828-5546, e-mail: an_krytsova@mail.ru;

T. V. Krasnova, allergist-immunologist of the Department, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia, e-mail: rkb@med.cap.ru;

P. I. Pavlov, deputy chief physician, Head of the Department, pulmonologist, Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia, ORCID: 0009-0003-9934-9113, e-mail: rkb@med.cap.ru;

S. M. Zhuchkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, clinical pharmacologist, Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia; Associate Professor of the Department, Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, Russia, ORCID: 0000-0002-2295-1363, e-mail: crista007@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.10.2025; одобрена после рецензирования 29.04.2026; принята к публикации 22.06.2026.

The article was submitted 22.10.2025; approved after reviewing 29.04.2026; accepted for publication 22.06.2026.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

«Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила:

1. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, наблюдения из практики, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. Микробиология (медицинские науки),

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки),

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),

3.1.20. Кардиология (медицинские науки),

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки),

3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки),

3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки),

3.1.9. Хирургия (медицинские науки),

3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки),
3.1.29. Пульмонология (медицинские науки),
3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки),
3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);
- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя; название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (“StatSoft”, США; “StatSoft”, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: среднее и среднеквадратическое отклонение ($M + \sigma$); медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических

методов статистического анализа (например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности зарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами «Microsoft Word»;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание: *уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)*;
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рисунок 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются

обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. Если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью “Microsoft Equation”.

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7-2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.

2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.

3. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.

5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. Москва: Всероссийский учеб.-науч.-методич. центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию МЗ РФ, 2002. 608 с.

6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin: New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («**References**»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (книги, журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (книги, журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка «References».

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow: BINOM; 2017: 272 p. (In Russ.).

2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and Dialysis. 2000; 2 (4): 278–286 (In Russ.).

3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010 (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita S i puti optimizatsii terapii = Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Critical Pathways in Cardiology. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan: Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391 (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny (Astrakhan, 4–5 oktyabrya 2018 g.) = Actual issues of modern medicine (Astrakhan, 4–5 October 2018). Astrakhan: Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117 (In Russ.).
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, ORCID, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов (первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов) направлять на сайт <http://www.astmedj.ru>; e-mail: astmedj@astgmu.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE “ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL”

Please note that the “Astrakhan Medical Journal” is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences.

To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed **to meet the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”** compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. **“Astrakhan Medical Journal” accepts for publication scientific reviews, original articles, observations from practice** that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author’s guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual’s work or ideas under one’s own name, as well as fragment borrowing from other people’s works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author’s text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa “In print” and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and the last page should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left – 2 cm, right – 2 cm, top – 2 cm, bottom – 2.5 cm.

8. **All pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

- 1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);
- 2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);
- 4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia No. 118 of February 24, 2021):

- 1.5.11. Microbiology (medical sciences),
- 3.1.4. Obstetrics and gynecology (medical sciences),
- 3.1.18. Internal diseases (medical sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.21. Pediatrics (medical sciences),
- 3.1.22. Infectious diseases (medical sciences),
- 3.1.26. Phthisiology (medical sciences),
- 3.1.9. Surgery (medical science),
- 3.1.28. Hematology and blood transfusion (medical sciences),
- 3.1.29. Pulmonology (medical sciences),
- 3.1.30. Gastroenterology and Dietetics (medical sciences),
- 3.3.1. Human anatomy (medical sciences),
- 3.3.6. Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),

3.2.7. Allergology and immunology (medical sciences),

3.3.8. Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),

3.1.33. Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 11 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5–10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3–5 pages, including tables, figures, and a list of references (10–15 sources – for original articles and 20–30 – for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in **“Materials and methods”**:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;
- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0.038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + \sigma$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **“Results and their discussion”** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section “Conclusion” includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5–7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word “Table” is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol No.);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note: *the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);*
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using “Microsoft Graph”, numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating “Figure 1. Name”, 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by “**References**” (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list. doi and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016: 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93–113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine*. January – February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed. by M. J. Ferreira de Oliveira Jul 28-Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany): Peter Lang; 2004: 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011: 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005: 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374; 2010 (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopicgrasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, "Astrakhan Medical Journal", the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution,

the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to **Website:** [https:// astmedj.ru](https://astmedj.ru); **e-mail:** astmedj@astgmu.ru

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2026

ТОМ 21

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Главный редактор – А. Р. Умерова

Начальник редакционно-издательского отдела – Е. Н. Бирюкова
Ответственный секретарь – Ю. Г. Назарова
Литературное редактирование – М. А. Чернышева
Компьютерная правка и макетирование – С. Н. Лычагина

Дата выхода – 20.07.2026

Уч.-печ. л. 24,6.
Заказ № 5753
Тираж 500 экз. (первый завод – 92 экз.)
Цена свободная

Отпечатано: ИП Теплый А. Д.,
414024, г. Астрахань, ул. Ширяева, д. 3, кв. 130