

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Миджорни)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Гепатоцеллюлярный рак как итог  
хронического вирусного гепатита С

Артериовенозные мальформации  
в легких при трофобластической  
болезни

Ожирение и канцерогенез:  
«тайная жизнь» жировой ткани

Влияние метаболических нарушений  
на эффективность противоопухолевой иммунотерапии

Синергия фотон-счетной компьютерной томографии,  
радиомики и иммунотерапии

Применение программ искусственного интеллекта  
в дифференциальной диагностике новообразований  
кожи

№12

том 6  
2025



портал  
CON-MED.RU



ОРГАНИЗАТОРЫ



ФГБУ «НМИЦ акушерства,  
гинекологии и перинатологии  
им. В.И. Кулакова» МЗ РФ



Ассоциация  
Медицинских  
Микробиологов

ПРИ УЧАСТИИ



26-27  
ФЕВРАЛЯ  
2026

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ  
ПАРТНЕР



# IV РКММИ

IV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
ПО МЕДИЦИНСКОЙ  
МИКРОБИОЛОГИИ  
И ИНФЕКТОЛОГИИ

IV RUSSIAN CONGRESS  
WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION  
ON MEDICAL MICROBIOLOGY  
AND INFECTOLOGY

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА

- Научно-образовательные секции
- Тематические круглые столы
- Мастер-классы
- Отраслевая выставочная экспозиция
- Заседание Профильной комиссии Минздрава России
- IV Всероссийская студенческая олимпиада по медицинской микробиологии им. З.В. Ермольевой



Журнал представлен в следующих международных базах  
данных и информационно-справочных изданиях:  
РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)  
Министерства науки и высшего образования РФ журнал  
включен в Перечень рецензируемых научных изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание ученых степеней  
доктора и кандидата наук.

2025 / Том 6 / №12

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ТЕМА НОМЕРА: ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Сергей Анатольевич Иванов,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал  
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции:

Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –  
Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –  
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,  
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»  
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только с письменного  
разрешения редакции. Научное производственно-практическое  
издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-практического  
издания допускаются без размещения знака информационной  
продукции. Все права защищены. 2025 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 23.12.2025

Возрастное ограничение: 16+

## СОДЕРЖАНИЕ

### ГЛАВНАЯ ТЕМА

#### Клинический случай

Артериовенозные мальформации и кисты в легких у пациентки с трофобластической болезнью  
М.А. Карнаушкина, И.Е. Тюрин, Ю.А. Пигарева, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов, Ю.Г. Белоцерковская

7

#### Клинический случай

Гепатоцеллюлярный рак и цирроз печени как итог хронического вирусного гепатита  
Г.В. Глушкова, И.А. Евстинина, Л.Ф. Некрасова, Е.И. Жильцова

12

#### Клинический случай

Стратегия интенсификации лечения пациентов с гормоночувствительной формой  
метастатического рака предстательной железы: успешный опыт применения триплетной схемы  
терапии на примере клинического случая  
К.М. Нилюшко, Н.Д. Новиков

17

#### Клинический случай

Два клинических случая радикальной дистанционной радиотерапии рака шеи матки  
при невозможности использовать брахитерапию  
Н. Салим (Излем), И.Е. Лойко, Д.П. Зверева, А.В. Столбовой, С.А. Рыжкин

22

#### Клинический случай

Нервосберегающая радикальная гистерэктомия D-типа после внутриarterиальной неоадъювантной  
химиотерапии при местнораспространенном раке шеи матки (клинический случай)  
А.С. Ямщикова, М.А. Мешкова, Х.Р. Мальзагова, А.Г. Рерберг, С.В. Мухтарулина, М.О. Воздвиженский,  
О.Д. Рабцева, С.А. Иванов

31

#### Клинический случай

Многоочаговый рецидив выбухающей дерматофиброзаркомы с трансформацией  
в высокодифференцированную фиброзаркому: клинический случай  
Равия Мубарак Махамед, Ашраф Альбаккар, Бабита Алингаль Мухаммед, Хазем Мухаммад Альмасареи

37

#### Оригинальная статья

Эффективность терапии гематологической токсичности ромиплостимом у пациентов  
с солидными опухолями  
А.К. Васильковская, Р.В. Тарновский

44

#### Оригинальная статья

Сравнение эффективности и безопасности терапии множественной миеломы с включением  
аналогов талидомида и ингибиторов протеосом  
В.Б. Калиберденко, С.М. Конищева, С.М. Эмирови, А.Р. Степанникова, Н.Э. Калафатова,  
Л.А. Зопуняки, Д.Г. Капсузян, Л.О. Аметова

50

#### Оригинальная статья

Влияние метаболических нарушений на эффективность противоопухолевой иммунотерапии  
А.Я. Величко, П.Ю. Смолянкина, Г.А. Селиванов, С.А. Вилков, С.В. Новосад, И.А. Утяшев

56

#### Обзор

Синергия фотон-счетной компьютерной томографии, радиометрии и иммунотерапии  
в прецизионной онкологии  
В.А. Лежнин, А.А. Лежнина

62

#### ХИРУРГИЯ

##### Обзор

Ятrogenное повреждение лицевого нерва в процессе хирургического лечения пациентов  
с заболеваниями головы и шеи: оценка объема вмешательства и сопряженных рисков  
Д.С. Терских, В.И. Польшина

65

#### ДЕРМАТОЛОГИЯ

##### Оригинальная статья

Алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи  
при сочетанном применении программ искусственного интеллекта Derma Onko Check и Melanoma Check  
Д.И. Корабельников, А.И. Ламоткин

71

#### Обзор

Эпидемиология актинического кератоза и немеланомного рака кожи у пожилых в России:  
литературный обзор  
В.В. Калиберденко, Р.Р. Абдульзапова, А.В. Лаптева, А.А. Нежнов, Т.И. Амирова, А.Х. Зморка,  
С.А. Абдуллаева, Л.В. Мищенко

80

#### Клинический случай

Болезнь Роза-Дорфмана: кожная форма  
Н.В. Краснова, Г.Г. Гималиева, И.В. Кольцова, С.Ю. Николаева, Л.Г. Синицына

85

#### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

##### Обзор

Ожирение и канцерогенез: «тайная жизнь» жировой ткани  
М.М. Оразова, В.Е. Радзинский

92

#### Материалы конференций

Современные стратегии управления сахарным диабетом

96

#### Обзор

Аlopеция и аутоиммунный тиреоидит: роль селена и цинка  
Е.Н. Дудинская

100

#### КАРДИОЛОГИЯ

##### Обзор

Фибрillация предсердий: актуальные аспекты патогенеза и лечения  
Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова

106

#### СТОМАТОЛОГИЯ

##### Клинический случай

Обострение хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов, не связанное с плановым удалением зуба  
И.К. Луцкая, И.Г. Заборовский, Е.А. Банникова, Т.Б. Людчик

115

#### АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

##### Оригинальная статья

Эффективность и безопасность бовигалуронидазы азоксимера в терапии хронического эндометрита:  
результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования Life Cradle  
В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева, Р.Е. Орехов,  
И.А. Мулинина, Р.Ю. Митрелис

119

#### НЕВРОЛОГИЯ

##### Письмо в редакцию

Концептуальные подходы к лечению нейрохирургической патологии  
(на примерах хронических субдуральных гематом и тяжелых ушибов мозга)  
Л.Б. Лихтерман, В.А. Охлопков, А.Д. Кравчук, Б.Л. Лихтерман

136

#### ПСИХИАТРИЯ

##### Лекция

Современные представления о связи между профилем рецепторного связывания и клиническими  
эффектами антипсихотиков  
В.А. Чинарев, Е.В. Малинина

142

The journal is available in the following international databases and information and reference guides: RSCI, RSCI Core Collection, Scopus, CrossRef, DOAJ. By the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal was included in the List of peer-reviewed scientific editions, in which the main research results of the doctoral and candidate theses should be published.

2025 / Volume 6 / No. 12

## EDITOR-IN-CHIEF

**Aleksandr I. Sinopalnikov,**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ISSUE SUBJECT: PRACTICAL APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF CANCER PATIENTS

## EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

**Sergei A. Ivanov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

## MMA "MEDIAMEDICA"

Mailing address: 127055, Moscow, s/m 37

Phone/fax: +7 (495) 926-29-83

Website: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

## Advisor on Management and Development:

T.L. Skorobogat

## Head of Scientific Editorial Staff:

D.A. Kataev

## Key Account Manager:

N.A. Zuyeva

nelly@con-med.ru

## Advertising Executive:

N.M. Surova

## Advertising managers

Cardiology, Endocrinology, Oncology – T.A. Romanovskaya  
Neurology, Rheumatology, Gynecology – S.Yu. Shulgina

## For advertising

Phone: +7 (495) 926-29-83

Founder: LLC "MEDIAFORMAT"

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor).

Registration number: ПИ № ФС77-78139 of 13.03.2020.  
Editorial office address: 115054, Moscow, Zhukov passage, 19, fl. 2, room XI

Publisher: LLC MMA "MEDIAMEDICA"

127055, Moscow, s/m 37

Printing house address:

125130, Moscow, Klary Cetkin St., 28, bld. 2, room 6

Frequency: 12 issues per year.

Total circulation: 30 000 copies.

Catalogue "Post of Russia" ПН172.

The authors submitting articles for publication must be familiarized with the guidelines for authors and public copyright agreement.

The information is on the website <http://klin-razbor.ru/>.

The editorial board is not responsible for the content of advertising materials. The article reflects the views of the author which may not coincide with that of the journal editorial board. Reproduction of the material published in the journal in whole or in part without the written permission of the editorial board is prohibited.

Scientific trade edition for healthcare professionals.

According to the Roskomnadzor guidelines, this trade edition can be issued and distributed without the information product label placement.

All rights reserved. 2025.

The journal is distributed free of charge.

Release date: 23.12.2025

Age restriction: 16+

## CONTENTS

## MAIN TOPIC

## Clinical Case

Arteriovenous malformations and cysts in the lungs of a patient with trophoblastic disease  
M.A. Karnaushkina, I.E. Tyurin, Yu.A. Pigareva, A.G. Romanovskikh, I.P. Smirnov, Yu.G. Belotserkovskaya

7

## Clinical Case

Hepatocellular cancer and cirrhosis of the liver as a result of chronic viral hepatitis C  
G.V. Glushkova, I.A. Evsutiina, L.F. Nekrasova, E.I. Zhiltsova

12

## Clinical Case

Strategy to intensify treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: successful experience of using the triplet therapy regimen exemplified by the case report  
K.M. Nyushko, N.D. Novichkov

17

## Clinical Case

Two cases of forced external beam radiotherapy of the cancer of cervix uteri when brachytherapy is impossible  
N. Salim, I.E. Loyko, D.P. Zvereva, A.V. Stolbovoy, S.A. Ryzhkin

22

## Clinical Case

Nerve-sparing radical hysterectomy (D-type) after intra-arterial neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (case report)  
A.S. Yamshchikova, M.A. Meshkova, Kh.R. Maltsagova, A.G. Rerberg, S.V. Mukhtarulina, M.O. Vozdvijenskiy, O.D. Ryabceva, S.A. Ivanov

31

## Clinical Case

Multisite recurrence of dermatofibrosarcoma protuberans with high-grade fibrosarcomatous transformation: a case report  
Rawia Mubarak Mohamed, Ashraf Alakkad, Babitha Alingal Mohammed, Hazem Muhammad Almasarei

37

## Original Article

Efficacy of romiplostim therapy for hematological toxicity in patients with solid tumors  
A.K. Vaskovskaya, R.V. Tarnovsky

44

## Original Article

Comparison of the efficacy and safety of therapy for multiple myeloma with the inclusion of thalidomide analogues and proteosome inhibitors  
V.B. Kaliberdenko, V.S. Konishcheva, S.M. Emirveli, A.R. Stepannikova, N.E. Kalafatova, L.A. Zopunian, D.G. Kapsuzian, L.O. Ametova

50

## Original Article

Impact of metabolic disorders on efficiency of antitumor immunotherapy  
A.Ya. Velichko, P.Yu. Smolyankina, G.A. Selivanov, S.A. Vilkov, S.V. Novosad, I.A. Utyashev

56

## Review

Synergy of photon-counting computed tomography, radiomics and immunotherapy in precision oncology  
V.A. Lezhnina, A.A. Lezhnina

62

## SURGERY

## Review

Iatrogenic injury of the facial nerve during surgical treatment of head and neck diseases: assessment of surgical extent and associated risks  
D.S. Terskikh, V.I. Polshina

65

## DERMATOLOGY

## Original Article

Patient routing algorithm in differential diagnosis of cutaneous neoplasms with the combined use of Derma Onko Check and Melanoma Check artificial intelligence software tools  
D.I. Korabelnikov, A.I. Lamotkin

71

## Review

Epidemiology of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer in the elderly in Russia: a literature review  
V.B. Kaliberdenko, R.R. Abdulvapova, A.A. Nezhnov, T.I. Amirova, A.Kh. Zmorka, S.A. Abdullaeva, L.V. Mishchenko

80

## Clinical Case

Rosai-Dorfman disease: cutaneous form  
N.V. Krasnova, G.G. Gimaleva, I.V. Koltsova, S.Yu. Nikolaeva, L.G. Sinitina

85

## ENDOCRINOLOGY

## Review

Obesity and carcinogenesis: adipose tissue "secret life"  
M.M. Orazova, V.E. Radzinsky

92

## Conference Proceedings

Modern strategies to manage diabetes mellitus

96

## Review

Alopecia and autoimmune thyroiditis: the role of selenium and zinc  
E.N. Dudinskaya

100

## CARDIOLOGY

## Review

Atrial fibrillation: current aspects of pathogenesis and treatment  
D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan, M.Yu. Rozhko

106

## STOMATOLOGY

## Clinical Case

Exacerbation of chronic eye and ENT diseases not related to planned tooth extraction  
I.K. Lutskaya, I.G. Zabarouski, E.A. Bannikova, T.B. Ljudchik

115

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

## Original Article

Efficacy and safety of bovhyaluronidase azoximer in treatment of chronic endometritis: the Life Cradle open-label comparative randomized controlled trial results  
V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, L.M. Mikhaleva, E.S. Silantyeva, R.E. Orehov, I.A. Mullina, R.Yu. Mitrelis

119

## NEUROLOGY

## Letter

Conceptual approaches to the treatment of neurosurgical pathology (based on examples of chronic subdural hematomas and severe brain contusions)  
L.B. Likhterman, V.A. Okhlopkov, A.D. Kravchuk, B.L. Licherman

136

## PSYCHIATRY

## Lecture

Current understanding of the relationship between the binding profile of receptors and the clinical effects of antipsychotic drugs  
V.A. Chinarev, E.V. Malinina

142

# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Синопальников Александр Игоревич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

**Айнабекова Баян Алькеновна,**  
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)  
**Трухан Дмитрий Иванович,**  
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

**Бордин Дмитрий Станиславович,**  
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)  
**Дехнич Наталья Николаевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО СГМУ (Смоленск, Россия)  
**Пиманов Сергей Иванович,**  
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)  
**Плотникова Екатерина Юрьевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)  
**Рахметова Венера Саметовна,**  
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)  
**Самсонов Алексей Андреевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

### ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

**Ройтман Евгений Витальевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

### ГИНЕКОЛОГИЯ

**Габидуллина Рушанья Исмагиловна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)  
**Дубровина Светлана Олеговна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)  
**Зефирова Татьяна Петровна,**  
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)  
**Иктиярова Гулчехра Акмаловна,**  
д-р мед. наук, проф., Бухарский государственный медицинский институт  
им. Абу Али ибн Сино (Бухара, Узбекистан)  
**Локшин Вячеслав Нотанович,**  
акад. НАН РК, проф., Международный клинический центр репродуктологии PERSONA  
(Алматы, Казахстан)  
**Оразов Мекан Рахимбердыевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
**Пестрикова Татьяна Юрьевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

### ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

**Дворянкова Евгения Викторовна,**  
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН  
(Москва, Россия)  
**Корсунская Ирина Марковна,**  
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ МНПЦДК (Москва, Россия)  
**Тамразова Ольга Борисовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Батырбеков Канат Умирзакович,**  
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр» (Астана, Казахстан)  
**Сивокозов Илья Владимирович,**  
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

### ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

**Петров Владимир Александрович,**  
д-р мед. наук, проф., Обнинский институт атомной энергетики –  
филиал ФГАОУ ВО НИИУ МИФИ (Обнинск, Россия)

### КАРДИОЛОГИЯ

**Ежов Марат Владиславович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)  
**Карпов Юрий Александрович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)  
**Остроумова Ольга Дмитриевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Сергиенко Игорь Владимирович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Духанин Александр Сергеевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)  
**Зырянов Сергей Кенсаринович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
**Максимов Максим Леонидович,**  
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия),  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

### НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

**Акарачкова Елена Сергеевна,**  
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)  
**Замерград Максим Валерьевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Камчатников Павел Рудольфович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)  
**Лихтерман Леонид Болеславович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»  
(Москва, Россия)  
**Путилина Марина Викторовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)  
**Федорова Наталья Владимировна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Шавловская Ольга Александровна,**  
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»  
(Москва, Россия)

### ОНКОЛОГИЯ

**Ашрафян Левон Андреевич,**  
акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» (Москва, Россия)  
**Иванов Сергей Анатольевич,**  
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба –  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**Попадюк Валентин Иванович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
**Рязанцев Сергей Валентинович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)  
**Свищушкин Валерий Михайлович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

### ПЕДИАТРИЯ

**Бакрадзе Майя Джемаловна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)  
**Зайцева Ольга Витальевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)  
**Захарова Ирина Николаевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Сахарова Елена Станиславовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)  
**Эрдес Светлана Ильинична,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

### ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

**Аведисова Алла Сергеевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)  
**Медведев Владимир Эрнестович,**  
канд. мед. наук, доц., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)  
**Сиволап Юрий Павлович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна,**  
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)  
**Зайцев Андрей Алексеевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)  
**Попова Елена Николаевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)  
**Романовских Анна Геннадьевна,**  
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### УРОЛОГИЯ

**Аль-Шукри Адель Сальманович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»  
(Санкт-Петербург, Россия)  
**Белый Лев Евгеньевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)  
**Борисов Владимир Викторович,**  
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)  
**Раснер Павел Ильич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Батрак Галина Алексеевна,**  
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)  
**Бирюкова Елена Валерьевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» (Москва, Россия)  
**Галстян Гагик Радикович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)  
**Петунина Нина Александровна,**  
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

# CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

**Alexander I. Sinopalnikov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Bayan A. Ainabekova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

**Dmitry I. Trukhan,**

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Dmitriy S. Bordin,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

**Natalya N. Dekhnich,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia)

**Sergei I. Pimanov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

**Ekaterina Yu. Plotnikova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

**Venera S. Rakhetova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

**Alekssei A. Samonov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

### HEMOSTASIOLOGY

**Eugenii V. Roitman,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

### GYNECOLOGY

**Rushanya I. Gabidullina,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Svetlana O. Dubrovina,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

**Tatiana P. Zefirova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

**Galchehra A. Ikhtiyarova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Abu Ali ibn Sino Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

**Vyacheslav N. Lokshin,**

Acad. of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Prof., International Clinical Centre of Reproductology PERSONA (Almaty, Kazakhstan)

**Mekan R. Orazov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Tatyana Yu. Pestrikova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

### DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

**Evgeniya V. Dvoryankova,**

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

**Irina M. Korsunskaya,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

**Olga B. Tamrazova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

### CLINICAL INVESTIGATIONS

**Kanat U. Batyrbekov,**

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

**Ilya V. Sivokozov,**

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

### INFECTIOUS DISEASES

**Vladimir A. Petrov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the Moscow Engineering and Physics Institute (Obninsk, Russia)

### CARDIOLOGY

**Marat V. Ezhov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

**Yuri A. Karpov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

**Olga D. Ostromova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Igor V. Sergienko,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhanin,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Sergei K. Zyranyan,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Maxim L. Maximov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Kazan, Russia),

Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

### NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

**Elena S. Akarachkova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress Under Control" (Moscow, Russia)

**Maksim V. Zamergrad,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Pavel R. Kamchatnov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Leonid B. Likhertman,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

**Marina V. Putilina,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Natalia V. Fedorova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Olga A. Shavlovskaya,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

### ONCOLOGY

**Levon A. Ashrafyan,**

Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia)

**Sergei A. Ivanov,**

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

### OTORHINOLARYNGOLOGY

**Valentin I. Popadyuk**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Sergei V. Ryazancev,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

**Valerii M. Svitushkin,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### PEDIATRICS

**Maiya D. Bakradze,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Olga V. Zayceva,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

**Irina N. Zaharova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Elena S. Saharova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Svetlana I. Erdes,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

### MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

**Alla S. Avedisova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

**Vladimir E. Medvedev,**

Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Yury P. Sivolap,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

### PULMONOLOGY

**Yulia G. Belotserkovskaya,**

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Andrei A. Zaycev,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

**Elena N. Popova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Anna G. Romanovskikh,**

Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### UROLOGY

**Adel S. Al-Shukri,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

**Lev E. Belyi,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanov State University (Ulyanovsk, Russia)

**Vladimir B. Borisov,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

**Pavel I. Rasner,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

### ENDOCRINOLOGY

**Galina A. Batrak,**

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

**Elena V. Biryukova,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (Moscow, Russia)

**Gagik R. Galstyan,**

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

**Nina A. Petunina,**

Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Клинический случай

# Артериовенозные мальформации и кисты в легких у пациентки с трофобластической болезнью

М.А. Карнаушкина<sup>1,2✉</sup>, И.Е. Тюрин<sup>1</sup>, Ю.А. Пигарева<sup>2</sup>, А.Г. Романовских<sup>1</sup>, И.П. Смирнов<sup>1</sup>, Ю.Г. Белоцерковская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉kar3745@yandex.ru

## Аннотация

Трофобластическая болезнь включает в себя широкий спектр нарушений, которые возникают в результате неконтролируемого роста трофобласта. Трофобластические опухоли являются аллотрансплантатами, возникающими в случае злокачественной трансформации трофобласта, прорастающие в ткани матки и дающие метастазы в другие органы, в том числе в легкие. Данный вид опухолей относится к типу, который обладает высокой васкуляризацией и может вызывать обильные или опасные для жизни кровотечения. Причиной кровотечений являются артериовенозные мальформации (АВМ), формирующиеся из-за повышенногоangiогенеза в опухолевой ткани, вызванного высокой выработкой хорионического гонадотропина. Легкие являются первичным и наиболее частым органом метастазирования. Однако образование АВМ в легочных метастатических очагах встречается редко. Еще реже в области метастатического поражения легких формируются кисты. Причиной их формирования могут служить как кровоизлияния в легочную ткань, так и некрозы опухоли, например на фоне проведения химиотерапии. В данной публикации представлен редкий клинический случай развития АВМ и кист в легких у пациентки с трофобластической болезнью, получавшей лечение метотрексатом.

**Ключевые слова:** трофобластическая болезнь, метастазы, артериовенозные мальформации, кисты легких, хориокарцинома, хорионический гонадотропин.

**Для цитирования:** Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е., Пигарева Ю.А., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Белоцерковская Ю.Г. Артериовенозные мальформации и кисты в легких у пациентки с трофобластической болезнью. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (12): 7–11. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4546

## Clinical Case

# Arteriovenous malformations and cysts in the lungs of a patient with trophoblastic disease

Maria A. Karnaushkina<sup>1,2✉</sup>, Igor E. Tyurin<sup>1</sup>, Yulia A. Pigareva<sup>2</sup>, Anna G. Romanovskikh<sup>1</sup>, Igor P. Smirnov<sup>1</sup>, Yulia G. Belotserkovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉kar3745@yandex.ru

## Abstract

Trophoblastic disease includes a wide range of disorders that occur as a result of uncontrolled trophoblast growth. Trophoblastic tumors are allografts that occur when the trophoblast undergoes malignant transformation, invades the uterine tissue, and metastasizes to other organs, including the lungs. This type of tumor is highly vascularized and can cause severe or life-threatening bleeding. Bleeding is caused by arteriovenous malformations, which are formed due to increased angiogenesis in the tumor tissue caused by high levels of chorionic gonadotropin. The lungs are the primary and most common organ for metastasis. However, the formation of arteriovenous malformations in pulmonary metastatic foci is rare. Cysts are even less common in the area of metastatic lung lesions. The formation of these lesions can be caused by both hemorrhages in the lung tissue and tumor necrosis, for example, as a result of chemotherapy. We present a rare clinical case of the development of arteriovenous malformations and cysts in the lungs in a patient with trophoblastic disease who was treated with methotrexate.

**Keywords:** trophoblastic disease, metastases, arteriovenous malformations, lung cysts, choriocarcinoma, chorionic gonadotropin.

**For citation:** Karnaushkina M.A., Tyurin I.E., Pigareva Yu.A., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P., Belotserkovskaya Yu.G. Arteriovenous malformations and cysts in the lungs of a patient with trophoblastic disease. Clinical review for general practice. 2025; 6 (12): 7–11 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4546

## Введение

Трофобластическая болезнь (ТБ) – это связанные между собой формы патологического состояния трофобласта, который является предшественником плаценты и представляет собой наружный слой клеток зародышей млекопитающих, обеспечивающий имплантацию в стенку матки и питание плода [1, 2]. Наличие и активность этих клеток выявляется по наличию в крови пациентки бета-хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ). В случае злокачественной трансформации трофобласта развивается болезнь, которая характеризу-

ется прорастанием трофобласта в стенки матки и за ее пределы, а также отдаленным метастазированием [3]. Одной из таких злокачественных форм ТБ является хориокарцинома, развивающаяся в 0,5–8,3 случая на 1 тыс. родов. Клиника хориокарциномы неспецифична, характеризуется кровянистыми выделениями из половых путей, болями внизу живота; при метастазировании – симптоматикой со стороны соответствующих органов: легких, почек, головного мозга, печени, кишечника [4]. В стадировании злокачественных форм ТБ, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, определяется по количеству метастазов в организме.

воохранения (ВОЗ), выделяют IV стадии: I – локализация опухоли ограничивается маткой, II – рост опухоли распространяется за пределы матки, но ограничивается половыми органами, III – выявляются метастазы в легкие, IV стадия – выявляются метастазы в других органах, кроме легких. Диагностика данной патологии требует определения уровня бета-ХГЧ крови, проведения гистологического, ультразвукового и рентгенологического исследований [5]. В связи с высокой активностью опухоли легочные метастазы хориокарциномы характеризуются частым развитием некрозов и кровоизлияний, приводящих к кистозной дегенерации легочной ткани [6]. Причиной формирования АВМ является стимуляция ангиогенеза в опухолевой ткани, вызванного высокой выработкой хорионического гонадотропина. Лечение включает химиотерапию и/или хирургическое вмешательство. Критерием излечения служит нормализация уровня бета-ХГЧ в трех анализах, выполненных с интервалом в 1 нед после окончания курса лечения.

В данной публикации представлен редкий клинический случай развития АВМ и кист в легких у пациентки с ТБ, получавшей лечение метотрексатом.

### Клинический случай

Пациентка М., 27 лет, с ТБ, инфарктом головного мозга, гигантскими АВМ и кистами в легких. Хронология развития заболевания и его осложнений графически изображена на рис. 1.

Из анамнеза известно, что у пациентки нет вредных привычек, профессиональных вредностей, хронических заболеваний, индекс массы тела (ИМТ) – 31,6 кг/м<sup>2</sup>. На-

следственность не отягощена. Своевременные неосложненные роды через естественные родовые пути в 2015 и 2018 гг. По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки (ОГК), проведенного в 2018 г., подтверждения очаговых и инфильтративных изменений получено не было. В 2019 г. – неразвивающаяся беременность, проведена вакуум-аспирация. Через 8 мес после операции стала отмечать метроррагии. Направлена в гинекологическое отделение стационара для проведения обследования. Уровень бета-ХГЧ был значимо повышен и составил 1271 мМЕ/мл. При проведении компьютерной томографии ОГК (КТ ОГК) выявлены очаги от 20 мм до 50 мм в диаметре. Проведено гистологическое исследование материала, полученного из шейки матки, выявлены клетки хориокарциномы. На основании данных проведенного обследования поставлен диагноз: трофобластическая болезнь (хориокарцинома), метастазы в легкие (III стадия FIGO и 17 баллов по шкале классификации ВОЗ). Проведено два курса химиотерапии метотрексатом. От проведения 3-го курса пациентка отказалась в связи с плохой переносимостью препарата. Для выполнения контрольного обследования к врачу не явилась. Определение уровня ХГЧ и проведение контрольного КТ ОГК после проведения курса химиотерапии не проводилось.

В 2022 г. состояние пациентки ухудшилось: стала нарастать слабость, появилась повышенная утомляемость, одышка при незначительной физической нагрузке, обильные менструации. С целью дообследования госпитализирована в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Был проведен физический осмотр пациентки, лабораторное обследование, КТ ОГК, ультразвуковое

Рис. 1. Временная шкала.

Fig. 1. Timeline.

Пациентка М., 27 лет, чеченка, без вредных привычек, без анамнеза бронхо-легочного и сердечно-сосудистого заболеваний. ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup>. Наследственность не отягощена

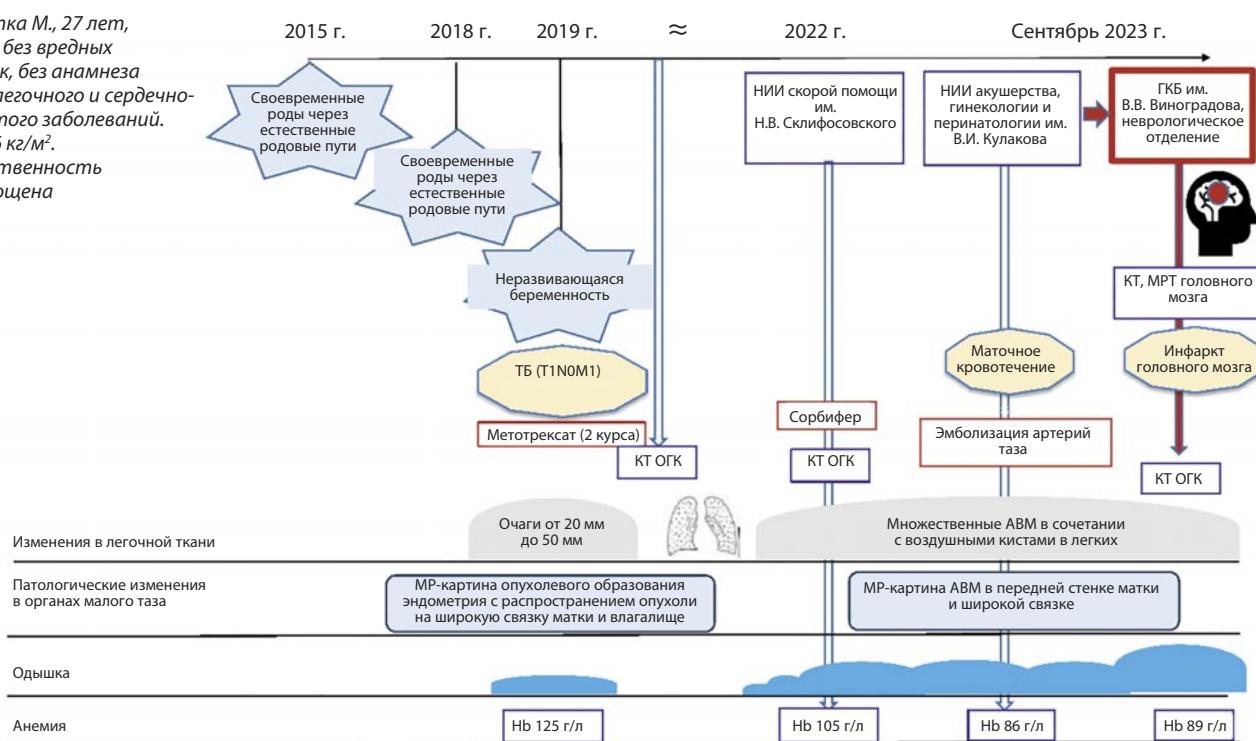
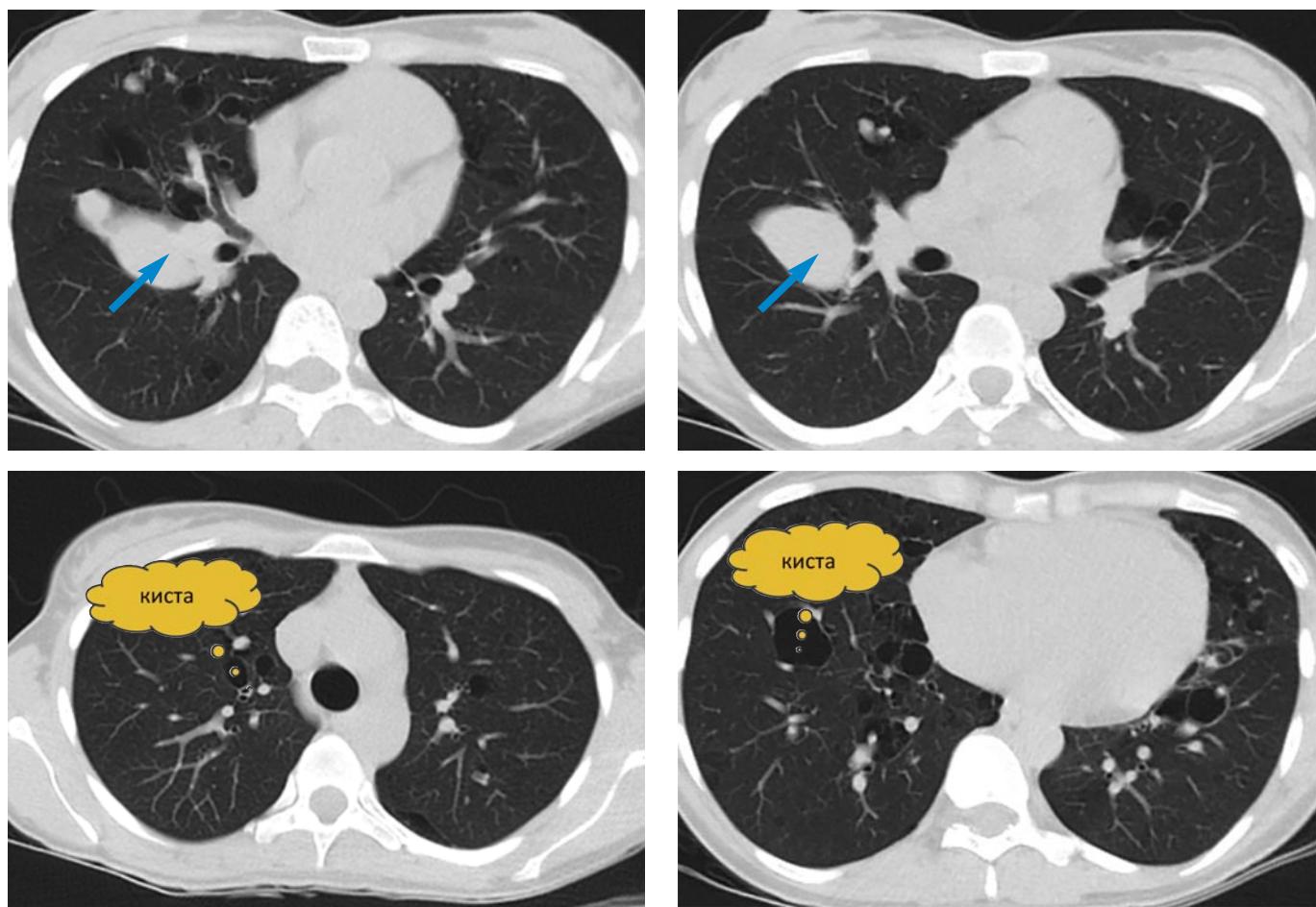


Рис. 2. КТ ОГК: множественные АВМ (синяя стрелка) в сочетании с воздушными кистами (оранжевое облако) в легких.  
 Fig. 2. Chest computed tomography: multiple AVMs (blue arrow) in combination with pulmonary cysts (orange cloud) in the lung.



исследование (УЗИ) органов малого таза. В клиническом анализе крови отмечалась гипохромная микроцитарная гиперрегенераторная анемия легкой степени (уровень Hb – 103 г/л). При КТ ОГК выявлены множественные АВМ в сочетании с воздушными кистами в легких (рис. 2).

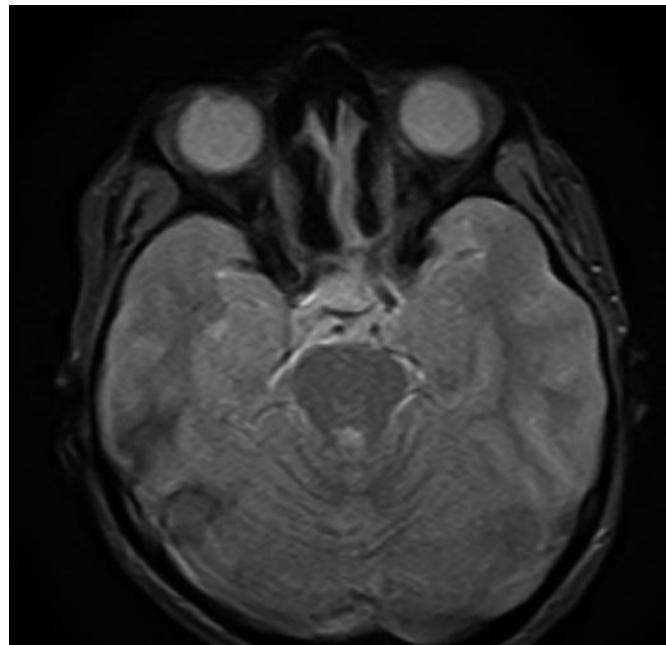
Учитывая жалобы на одышку, выполнена спирометрия и исследование диффузионной способности легких. Выявлено снижение диффузии углекислого газа (DLCO) до 58%. Бронхоскопия не проводилась. При проведении УЗИ органов малого таза выявлены киста правого яичника размером 12×24 мм и киста левого яичника 9×14 мм, кистозные образования в теле матки максимальными размерами до 10 мм. Учитывая наличие в анамнезе у пациентки хориокарциномы, выявленные изменения в легочной ткани, гипохромную анемию, кисты матки и яичников, для определения тактики ведения предложено проведение гистологического исследования ткани легких, яичников и матки. Больная от проведения дообследования отказалась.

В сентябре 2023 г. пациентка вновь госпитализирована в отделение гинекологии НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова с клинической маточного кровотечения и посттромботической анемией средней степени тяжести (уровень гемоглобина – 86 г/л), при магнитно-резонансной томографии

(МРТ) малого таза с контрастированием выявлена неоднородность миометрия за счет зон с расширенными сосудами до 6 мм, по типу патологических анастомозов с характерной эхографической картиной, локализованных вдоль ребра матки. Фоликулярный аппарат яичников представлен мелкими анэхогенными аваскулярными образованиями до 3 мм. Уровень бета-ХГЧ не повышен и составил 5 мМЕ/мл. С целью остановки кровотечения проведена эмболизация сосудов малого таза. После проведения операции у пациентки развился эпизод спутанности сознания, при МРТ головного мозга выявлен лакунарный инфаркт в бассейне левой передней мозговой артерии. Пациентка госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии городской клинической больницы им. В.В. Виноградова. При поступлении состояние тяжелое, температура тела (Т) = 36,5 °C, напряжение гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ) – 94%. Отеков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 20/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Живот симметричный, не вздут, сосудистые шумы не выслушиваются. Печень не уве-

**Рис. 3. МРТ головного мозга с контрастированием. МР-картина лакунарного инфаркта в левой теменной доле, аневризматические расширения артерий мозга.**

*Fig. 3. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging. MR image of lacunar stroke in the left parietal lobe, aneurysmal dilation of the cerebral arteries.*



личена, селезенка не пальпируется. Дизурии нет. В ходе проведенного обследования выявлена гипохромная микроцитарная железодефицитная анемия, количество лейкоцитов периферической крови составило  $5,55 \times 10^9/\text{л}$ , эритроцитов –  $4,26 \times 10^{12}/\text{л}$ , тромбоцитов –  $252 \times 10^9/\text{л}$ , уровень гемоглобина – 89 г/л, средний объем эритроцита – 67,4 фл, ретикулоциты – 7%. Уровень железа составил 3,4 мкмоль/л, С-реактивного белка – 1,6 Ед/л, трансферрина – 2,99 г/л, ферритина – 29,2 мкг/л. Отмечались изменения коагулограммы: протромбиновое время – 13 с, активированное частичное тромбопластиновое время – 20,5 с, уровень фибриногена – 6,45 г/л, международное нормализованное отношение – 1,16 МЕ/мл, концентрация бета-ХГЧ в пределах нормальных значений. Данные изменения, вероятнее всего, явились следствием массивного маточного кровотечения. При электрокардиографии регистрировалась синусовая аритмия с ЧСС 90/мин. При эхокардиографии полости сердца не расширены, сократительная способность левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса – 54%). Выявлена недостаточность митрального клапана 1 ст.

При осмотре невролога отмечался правосторонний гемипарез: в руке – до 4 баллов, в ноге – до 4,5 балла. Мышечный тонус – D<S. Сухожильные рефлексы – D>S. Выявлен положительный рефлекс Бабинского справа. Пальценоовая проба выполнена с дисметрией справа. Пяточно-коленная проба выполнена с дисметрией справа. В позе Ромберга нет устойчивости.

Проведена МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием: МР-картина лакунарного инфаркта в левой теменной доле (бассейн левой передней

мозговой артерии, конечные ветви), аневризматические расширения артерий мозга (рис. 3).

Пациентка осмотрена гинекологом, вероятность развития острого кровотечения расценена как крайне низкая, оперативное лечение не рекомендовано. Выполнена КТ ОГК, отмечено наличие множественных АВМ в сочетании с воздушными кистами в легких. Без динамики по сравнению с 22.06.2022.

Установлен диагноз: лакунарный инфаркт головного мозга в бассейне левой передней мозговой артерии; хроническая железодефицитная постгеморрагическая анемия; объемное образование правого легкого; буллезная эмфизема; трофобластическая болезнь Т1aNoM1a, III ст. (с 2019 г.); метастазы в легкие.

Клиническая картина заболевания и данные КТ ОГК обсуждены с проф., д-ром мед. наук, зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБУ ДПО РМАНПО, главным внештатным специалистом по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России И.Е. Тюриным. Наиболее вероятной причиной изменений в легких, с учетом гинекологического анамнеза пациентки, является метастатическое поражение легочной ткани, формирование АВМ с образованием кист.

При выполнении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), данных, подтверждающих метаболически активные очаги и, следовательно, активность патологического процесса, не получено. Пациентка проконсультирована онкогинекологом: учитывая нормальные значения бета-ХГЧ, проведение химиотерапии не показано; с целью снижения риска развития маточного или легочного кровотечения, пневмоторакс рекомендованы секторальная резекция правого легкого и органосохраняющая гистероэктомия. Однако от предложенного оперативного лечения пациентка отказалась. Через 5 мес она скончалась от развивающегося легочного кровотечения.

## Обсуждение

ТБ – редкое заболевание, проявляющееся в виде гиперваскулярной опухоли, продуцирующей ХГЧ [2]. Метастазирование в легкие и АВМ являются нередкими осложнениями, связанными с высокой выработкой ХГЧ, важная роль которого в ангиогенезе и функционировании сосудов хорошо известна [4]. В представленном клиническом случае также было продемонстрировано формирование АВМ. Однако кисты, выявленные у пациентки в легочной ткани, встречаются при данной патологии значительно реже. Первое описание метастатической хориокарциномы, проявляющейся в виде булл и одностороннего спонтанного пневмоторакса, сделано D. Ouellette в 1992 г. [7]. В другом опубликованном исследовании при обследовании 1143 пациенток с ТБ и метастазами в легкие только 10 имели кистозное поражение легких [8].

В представленном клиническом случае врачи столкнулись с рядом диагностических и лечебных затруднений. Во-первых, следовало установить причину и определить тактику ведения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у молодой женщины с ТБ в

анамнезе. Основными причинами развития ОНМК являются тромбозы и эмболии, реже – артериальная гипертензия, диссекция артерий, гематологические нарушения, васкулиты и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). В ходе проведенного обследования данных, подтверждающих артериальную гипертензию, гематологические нарушения и наличие СЗСТ, получено не было. В связи с тем, что ОНМК развилось после проведения эмболизации артерий таза, при наличии ТБ и гигантских АВМ в легких, была высказана диагностическая гипотеза о том, что инфаркт головного мозга связан с тромбоэмболом, попавшим в сосудистую систему головного мозга через АВМ легкого во время проведения эмболизации сосудов матки. Для уточнения этой гипотезы было рекомендовано проведение контрольного МРТ головного мозга с контрастным усилением и МР-венографии через 3 мес. К сожалению, пациента погибла, и данный диагноз был подтвержден на вскрытии.

Как указывалось ранее, при КТ ОГК выявлены множественные АВМ в сочетании с воздушными кистами легких. В связи с этим была сформулирована вторая диагностическая проблема: установить причину развития описанных изменений в легочной ткани, оценить угрозу пневмоторакса и легочного кровотечения. Ведущими причинами формирования АВМ и кист в легочной ткани являются врожденные патологии легких, травматическое повреждение сосудов, СЗСТ, лимфангииолейомиоматоз, синдром Birt–Hogg–Dube. Врожденную патологию развития легких позволяли исключить данные рентгенологического исследования от 2018 г., во время которого патологии легочной ткани выявлено не было. Данных, подтверждающих остальные заболевания, в ходе обследования также не получено. В связи с этим наиболее вероятной диагностической версией с учетом гинекологического анамнеза пациентки является редко встречающееся метастатическое поражение легких с исходом в АВМ с образованием кист. При

анализе литературы мы нашли описание нескольких таких клинических случаев. Данная гипотеза была озвучена на консилиуме проф. И.Е. Тюриным и нашла подтверждение при проведении патологоанатомического исследования.

Третьей диагностической проблемой стала оценка риска маточного и легочного кровотечений и необходимость проведения химиотерапии. На момент осмотра гинекологом в стационаре риск кровотечения оценен как низкий. Торакальным хирургом рекомендовано дообследование и лечение в специализированном стационаре. От проведения химиотерапии, учитывая нормальные показатели бета-ХГЧ и данные имидж-диагностики, было решено воздержаться.

## Выводы

В данной публикации представлен редкий клинический случай хориокарциномы с развитием тяжелых осложнений заболевания. Его уроком для врачей всех специальностей, наблюдающих пациенток со злокачественными формами ТБ, является сохранение диагностической настороженности в отношении ранней сосудистой инвазии и метастазирования этих опухолей. Стойкое повышение бета-ХГЧ, кисты в легочной ткани и/или формирование АВМ у женщины репродуктивного возраста с предшествующей беременностью должны заставить врача заподозрить метастазы в легкие как проявление ТБ. У таких больных необходимо проводить обследование легких и головного мозга, включая ПЭТ/КТ, а также рассматривать возможность проведения биопсии с целью морфологического подтверждения диагноза.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Карнаушкина Мария Александровна** – д-р мед. наук, ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: оooo-ooo2-8791-2920

**Тюрин Игорь Евгеньевич** – проф., д-р мед. наук, зав. каф. рентгенологии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Пигарева Юлия Анатольевна** – канд. мед. наук, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы»

**Романовских Анна Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц., каф. пульмонологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: оooo-ooo1-9675-7451

**Смирнов Игорь Павлович** – ассистент, каф. пульмонологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: оooo-ooo1-8954-5303

**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц., каф. пульмонологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: оooo-ooo3-1224-1904

Поступила в редакцию: 01.11.2025

Поступила после рецензирования: 05.11.2025

Принята к публикации: 06.11.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Maria A. Karnaushkina** – Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: оooo-ooo2-8791-2920

**Igor E. Tyurin** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

**Yulia A. Pigareva** – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University)

**Anna G. Romanovskikh** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: оooo-ooo1-9675-7451

**Igor P. Smirnov** – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: оooo-ooo1-8954-5303

**Yulia G. Belotserkovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: оooo-ooo3-1224-1904

Received: 01.11.2025

Revised: 05.11.2025

Accepted: 06.11.2025



# Гепатоцеллюлярный рак и цирроз печени как итог хронического вирусного гепатита С

Г.В. Глушкова<sup>1</sup>, И.А. Евсютина<sup>2</sup>✉, Л.Ф. Некрасова<sup>1</sup>, Е.И. Жильцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>2</sup> БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная академия», Ханты-Мансийск, Россия;

<sup>3</sup> БУ ХМАО-Югры «Югорская городская больница», Югорск, Россия

✉ira1012ira@gmail.com

## Аннотация

**Введение.** В настоящее время проблема заболеваемости и развитие дальнейших осложнений гепатита С является весьма серьезной для здравоохранения Российской Федерации. Согласно докладу Роспотребнадзора за 2023 г. зарегистрированы 46 406 случаев выявления хронического гепатита С, что составляет 78,7% среди всех гепатитов. Кроме того, заболеваемость хроническим гепатитом С за прошлый год в 3,7 раза превышает заболеваемость хроническим гепатитом В. В статье представлен клинический случай цирроза печени класса С по классификации Чайлд-Пью в исходе хронического гепатита С с развитием рака печени. Показано, что при отсутствии наблюдения и поддерживающей терапии произошла декомпенсация клинической картины цирроза печени, тем самым спровоцировав рост опухоли.

**Цель.** Целью представления данного клинического случая является демонстрация возможности бессимптомного протекания первичного рака, а также диагностической роли лучевых методов исследования.

**Материалы и методы.** В основу исследования положен анализ клинического случая заболевания гепатоцеллюлярного рака и цирроза на фоне хронического вирусного гепатита С с проведением комбинированного лечения, проанализированы трудности диагностики и лечения. В исследование включены источники литературы на русском и английском языках.

**Результаты.** Проведено 2 курса трансартериальной химиоэмболизации с промежутком в 3 мес. При контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) с болюсным контрастированием в сравнении с исследованием после первого курса выявлено формирование абсцесса правой доли печени. Ввиду выявленной патологии пациент был госпитализирован с целью дренирования образования. На третий месяц после проведения дренирования абсцесса печени и 1 курса полихимиотерапии проведена госпитализация в хирургическое отделение с гнойно-геморрагическим отделяемым из дренажа и лихорадкой. Выполнен контроль КТ ОБП с болюсным контрастированием, которое в сравнении показало увеличение полости с распадом правой доли печени.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, хронический вирусный гепатит С, компьютерная томография, эластография печени.

**Для цитирования:** Глушкова Г.В., Евсютина И.А., Некрасова Л.Ф., Жильцова Е.И. Гепатоцеллюлярный рак и цирроз печени как итог хронического вирусного гепатита С. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (12): 12–16. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00725

# Hepatocellular cancer and cirrhosis of the liver as a result of chronic viral hepatitis C

Galina V. Glushkova<sup>1</sup>, Irina A. Esviutina<sup>2</sup>✉, Leyla F. Nekrasova<sup>1</sup>, Eevgeniya I. Zhiltsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> SFO HMAO-Ugra «District Clinical Hospital», Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>2</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

<sup>3</sup> Yugorsk City Hospital, Yugorsk, Russia

✉ira1012ira@gmail.com

## Abstract

**Annotation.** Currently, the issue of morbidity and the development of complications related to hepatitis C is a significant concern for the health care system in the Russian Federation. According to a report by Rosпотребнадзор for 2023, there were 46,406 registered cases of chronic hepatitis C, which accounts for 78.7% of all hepatitis cases. Additionally, the incidence of HCV has increased by 3.7 times over the past year compared to previous years. The article presents a case study of a patient with cirrhosis of the liver, classified as Child-Pugh C, as a result of chronic hepatitis C and the subsequent development of liver cancer. The study shows that without observation and supportive treatment, the patient's clinical condition worsened, leading to decompensation of liver cirrhosis and the growth of the tumor.

**Aim.** The purpose of presenting this clinical case is to demonstrate the possibility of asymptomatic primary cancer, as well as the diagnostic role of radiation research methods.

**Materials and methods.** The study is based on the analysis of a clinical case of hepatocellular cancer and cirrhosis against the background of chronic viral hepatitis C with combined treatment, the difficulties of diagnosis and treatment are analyzed. The study includes literature sources in Russian and English.

**Results.** Two courses of transarterial chemoembolization were performed with an interval of three months. In a control CT scan with contrast bolus, compared to the scan after the first course, a formation of an abscess in the right lobe of the liver was revealed. Due to this pathology, the patient was admitted to the hospital for drainage of the abscess. In the third month after drainage of the liver abscess and completion of the first course of chemotherapy, hospitalization was required in the surgical ward due to purulent hemorrhagic drainage and fever. A CT scan of the abdominal organs with contrast bolus was performed, which showed an increase in the size of the cavity and collapse of the right hepatic lobe in comparison to the previous scan.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, cirrhosis of the liver, chronic viral hepatitis C, computed tomography, liver elastography.

**For citation:** Glushkova G.V., Esviutina I.A., Nekrasova L.F., Zhiltsova E.I. Hepatocellular cancer and cirrhosis of the liver as a result of chronic viral hepatitis C. Clinical review for general practice. 2025; 6 (12): 12–16 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00725

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при условии рассмотрения населения всего мира хроническим вирусным гепатитом С страдают около 72 млн человек. Важность проблемы хронического гепатита обусловлена не только самим заболеванием, но и повышением риска развития таких отдаленных осложнений, как цирроз печени и злокачественные новообразования печени, поскольку при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы сопутствующий цирроз печени наблюдается у 80% пациентов [1–4].

Ежегодно во всем мире в результате прогрессирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в исходе хронического вирусного гепатита С (ХВГС) умирают около 400 тыс. человек. Смертность в результате терминальной стадии фиброза печени занимает 9-е место в мире и 6-е – среди лиц трудоспособного возраста, составляя от 15 до 31 случая на 100 тыс. населения [5–9].

Гепатоцеллюлярный рак является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени, составляя примерно 90% случаев [10]. Это четвертая по распространенности причина смерти от рака в мире [11, 12].

Однако риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне вирусного гепатита С снижается при устойчивом вирусном ответе на противовирусные препараты, причем у пациентов на стадии цирроза риск дальнейших осложнений оставался на том же уровне [13, 14]. В связи с чем важно понимать серьезность ранней диагностики гепатита и цирроза, чтобы предотвратить дальнейшее осложнение в виде развитие печечно-клеточного рака.

ВОЗ поставила цель охватить скринингом до 90% больных ХВГС, а лечением – до 81% к 2030 г. В настоящее время ХВГС излечим полностью. Поэтому в рамках реализации стратегии ВОЗ, согласно указу Правительства РФ от 02.11.2022 №3306-р 2, принято решение об организации медицинской помощи в рамках фонда обязательного медицинского страхования по выявлению, профилактике и социальной адаптации пациентов, страдающих вирусным гепатитом С. Раннее выявление и своевременное начало противовирусной терапии являются профилактикой цирроза и первичного рака печени [15–17]. В статье представлен случай цирроза печени в исходе ХВГС, осложнившегося развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

## Клинический случай

**Информация о пациенте.** Пациент П., 54 года, европеоидной расы. В марте 2018 г. при прохождении профосмотра на ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлено гипоэхогенное образование правой доли печени. Пациент не сообщил о наличие болей и каких-либо жалоб.

Из анамнеза жизни: пациент не работает. Питание удовлетворительное. ВИЧ, гепатит, туберкулез отрицает.

Перенесенные заболевания: в детстве – частые ангины, фурункулез. В 1996 г. пациент получил ножевое ранение, после чего было выполнено переливание крови с хирургическим лечением. Не исключает момент заражения вирусным гепатитом С.

Аллергоанамнез не отягощен. Вредные привычки: злоупотреблял алкоголем, периодичность указать не может. Курение с 35 лет.

**Результаты физикального осмотра.** На время проведения профосмотра в марте 2018 г. у пациента: рост – 176 см, масса тела – 62 кг. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски – бледно-розовые, чистые, нормальной влажности и эластичности. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений – 14 в минуту. При аусcultации дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Доступ к глубокой пальпации. Не вздут. Печень по краю реберной дуги. Стул и диурез не нарушены.

**Диагностическая оценка и клинический диагноз.** При дальнейшем обследовании 02.04.2018: КТ-картина ОБП (рис. 1) образования S6-сегмента правой доли печени. При повторном обращении 30 июля 2019 г. проведена компьютерная томография (КТ) ОБП с внутривенным болясным контрастированием (рис. 2). По итогу сравнительная КТ-картина показала отрицательную динамику, а именно увеличение размеров образования в правой доле печени.

20 августа 2018 г. проведена диагностическая лапароскопия и эндоскопическое УЗИ с забором материала для гистологического исследования. Заключение: морфологическая картина узловой гиперплазии печени.

7 октября 2020 г. выявлен ХВГС, консультирован инфекционистом. Был выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит С, фаза репликации (ПЦР-тест на РНК вируса гепатита С положительный, 3-й генотип, вирусная нагрузка  $4,2 \times 10^6$  МЕ/мл от 01.03.2023)

**Рис. 1. КТ. Аксиллярная проекция. Артериальная фаза.**  
Fig. 1. CT. Axillary projection. Arterial phase.

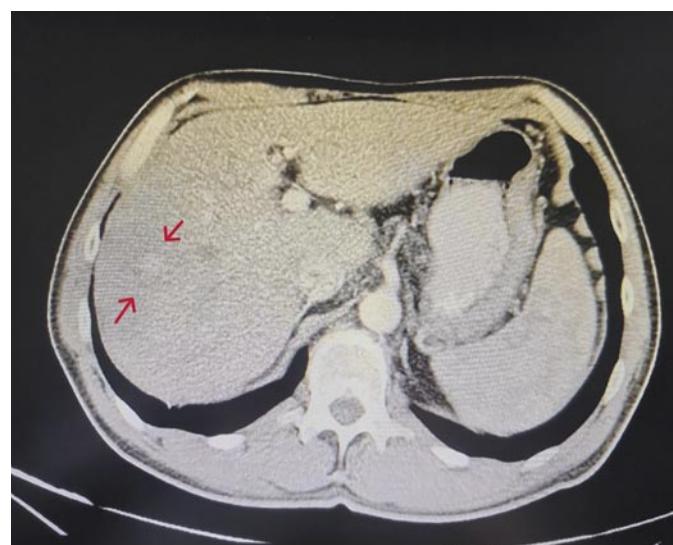
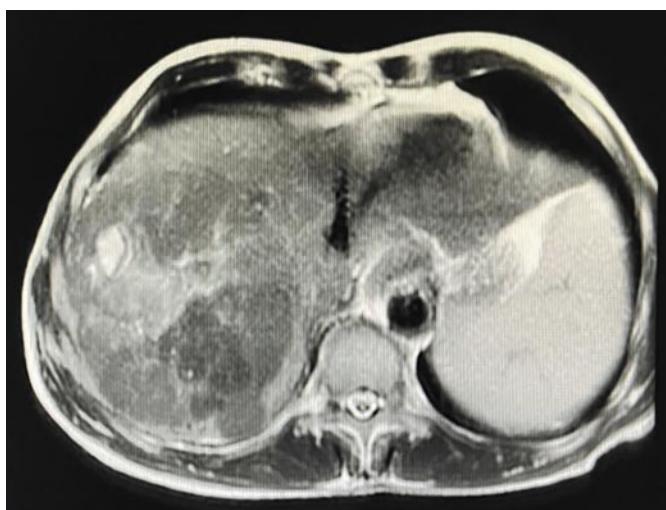


Рис. 2. КТ. Аксиллярная проекция. Артериальная фаза.  
Fig. 2. CT. Axillary projection. Arterial phase.



Рис. 3. МРТ. Аксиллярная плоскость. Последовательность Т1 с внутривенным контрастированием.  
Fig. 3. MRI. The axillary plane. T1 sequence with intravenous contrast.



минимальной биохимической активности с вероятной трансформацией в цирроз печени, класс А по Чайлд-Пью (B18.2).

Пациент в период с июля 2019 г. по февраль 2023 г. за медицинской помощью не обращался, не обследовался, лечение не получал.

16 января 2023 г. при обращении за медицинской помощью пациент отмечает отеки ног, увеличение живота, общую слабость и снижение работоспособности.

Лабораторно в общем анализе крови отмечается повышене СОЭ до 50,0 мм/ч и тромбоцитов  $425 \times 10^9/\text{л}$ , снижение гематокрита до 30,9%, альбумина – 27 г/л и общего белка – 65 г/л, анизоцитоз эритроцитов – 17,3, AFP (альфа-фетопротеин) – 1,92 МЕ/мл. Увеличение показателей аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

Уже при обследовании в Окружном центре вирусных гепатитов 16.04.2023 на магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП с внутривенным контрастированием отмечаются множественные образования печени.

Рис. 4. Эластография печени.  
Fig. 4. Liver elastography.

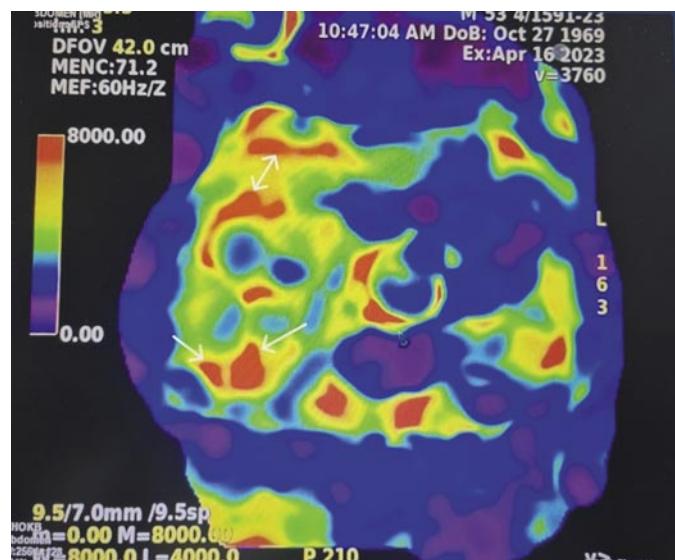


Рис. 5. КТ. Аксиллярная проекция. Артериальная фаза.  
Fig. 5. CT. Axillary projection. Arterial phase.



Перевес данных, подтверждающих гепатоцеллюлярный рак (рис. 3).

МР-эластография печени дает картину Metavir F2 (рис. 4).

15 мая 2023 г. проведено иммуногистохимическое исследование с вырезкой препарата от 24.04.2023. В проводку взято 4 кусочка. Заключение: морфологическая картина высокодифференцированной гепатоцеллюлярной опухоли, более вероятно гепатоцеллюлярная карцинома, на фоне цирроза печени. Однозначно высказаться на объеме биопсийного материала невозможно.

На основании вышеизложенной картины консилиумом 15.06.2023 принято решение о проведении химиоэмболизации, далее решение вопроса о полихимиотерапии. Проведение противовирусной терапии показано после химиоэмболизации, и при отсутствии дан-

**Рис. 6. КТ: а – коронарная проекция, артериальная фаза (поджато правое легкое); б – аксилярная проекция, артериальная фаза (увеличение площади распада).**  
**Fig. 6. CT: a – coronal projection, arterial phase (right lung is compressed); b – axillary projection. Arterial phase (increase in the decay area).**



ных, подтверждающих прогрессирование процесса. Пациент записан на 29.06.2023 на госпитализацию для проведения химиоэмболизации ветвей правой печеночной артерии.

3 июля 2023 г. проведена химиоэмболизация ветвей правой печеночной артерии микросферами DC Bead (Доксорубицин).

30.08.2023 после первого ТАХЭ-курса на КТ ОБП с внутривенным контрастированием (рис. 5) – состояние после химиоэмболизации ветвей правой печеночной

артерии, в динамике увеличение размеров образования, увеличение размеров центрального рубца, появление более мелких образований.

Пациент записан на 2-й ТАХЭ-курс на 03.10.2023.

После прохождения второго ТАХЭ-курса 04.10.2023 на КТ ОБП от 25.11.2023 с внутривенным контрастированием – состояние после эмболизации ветвей правой печеночной артерии; формирование абсцесса правой доли печени; на КТ грудной полости – поджатие правого легкого за счет образования печени (рис. 6, а). В сравнении с КТ от 30.08.2023 отрицательная динамика (рис. 6, б).

На консультации у хирурга по поводу возникшего абсцесса печени в ноябре 2023 г. от хирургического лечения пациент отказался. По экстренным показаниям 4 декабря 2023 г. госпитализируется в хирургическое отделение для дренирования абсцесса. Пациент консультирован химиотерапевтом 6 февраля 2024 г. с последующим назначением препарата Сорафениб 400 мг 2 раза в сутки на прием ежедневно до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности с оценкой эффективности терапии каждые 2–3 мес. По экстренным показаниям 19 марта 2024 г. пациент обращается в приемный покой по поводу жалоб на гнойно-некротическое отделяемое по дренажу. От предложенной госпитализации отказался. Определена тактика ведения данной патологии амбулаторно в виду успешной антибактериальной терапии и отсутствия интоксикационного синдрома.

На КТ ОБП от 1 апреля 2024 г., выполненной с внутривенным болюсным контрастированием, отмечается выраженное увеличение печени с образованием опухолевых узлов и значительный рост полости распада правой доли печени.

Консультирован онкологом 26 апреля 2024 г. Рекомендовано снижение дозы Сорафениба до 400 мг/сут для профилактики геморрагического синдрома.

15 октября 2024 г. на КТ отмечается уменьшение полости распада правой доли печени.

**Обсуждение.** Представленный клинический случай цирроза печени, ассоциированного с активной HVC-инфекцией класса А по классификации Чайлд–Пью в исходе хронического гепатита С с образованием рака печени, указывает на длительную персистенцию вируса гепатита С в организме больного. Заражение вирусным гепатитом С, вероятнее всего, произошло давно – при переливании крови после проникающего ножевого ранения в 1990-х гг., т.е. по прошествии 30 лет с момента внедрения вируса в организм до проявления признаков хронического процесса в 2018 г. Кроме того, ухудшение состояния пациента произошло на фоне эпизодов злоупотребления алкоголем, что также содействовало утяжелению заболевания. Необходимо отметить, что пациент при обращении полностью обследован и своевременно диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Пациент продолжает наблюдаваться у инфекционистов и онкологов.

## Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что позднее выявление цирроза печени в исходе ХВГС, а также нарушение в систематике наблюдения и обследований, отказа от ряда видов вмешательств привело к необратимому прогрессированию гепатоцеллюлярной карциномы.

По имеющимся статистическим данным, улучшение функции печени при завершении курса противовирусной терапии наблюдается у 60% больных с декомпенсированным циррозом печени. Около 25–30% таких пациентов могут наблюдать стойкое улучшение (компенсацию) цирроза [18, 19].

**Информированное согласие.** От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Глушкова Галина Владимировна** – врач-рентгенолог, Центр лучевой диагностики, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». E-mail: glushkova28@mail.ru; ORCID: 0009-0000-5641-6556

**Евсютина Ирина Андреевна** – студентка, БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная академия». E-mail: ira1012ira@gmail.com; ORCID: 0009-0005-4765-8293

**Некрасова Лейла Фазильевна** – зав. рентгенологическим отделением, Центр лучевой диагностики, БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница». ORCID: 0009-0001-0174-9799

**Жильцова Евгения Ивановна** – фельдшер, Югорская городская больница. ORCID: 0009-0003-2515-1606

Поступила в редакцию: 06.10.2025

Поступила после рецензирования: 09.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

**Вклад авторов.** Концепция статьи – Глушкова Г.В. Концепция и дизайн исследования – Глушкова Г.В., Евсютина И.А. Написание текста – Глушкова Г.В., Некрасова Л.Ф. Сбор и обработка материала – Глушкова Г.В., Евсютина И.А. Обзор литературы – Жильцова Е.И. Перевод на английский язык – Глушкова Г.В., Евсютина И.А. Анализ материала – Глушкова Г.В., Евсютина И.А., Жильцова Е.И., Некрасова Л.Ф. Статистическая обработка – Жильцова Е.И., Некрасова Л.Ф. Редактирование – Глушкова Г.В., Жильцова Е.И. Утверждение окончательного варианта статьи – Глушкова Г.В., Евсютина И.А., Жильцова Е.И., Некрасова Л.Ф.

**Contribution of authors.** Concept of the article – Glushkova G.V. Study concept and design – Glushkova G.V., Esviutina I.A. Text development – Glushkova G.V., Nekrasova L.F. Collection and processing of material – Glushkova G.V., Esviutina I.A. Literature review – Zhiltsova E.I. Translation into English – Glushkova G.V., Esviutina I.A. Material analysis – Glushkova G.V., Esviutina I.A., Zhiltsova E.I., Nekrasova L.F. Statistical processing – Zhiltsova E.I., Nekrasova L.F. Editing – Glushkova G.V., Zhiltsova E.I. Approval of the final version of the article – Glushkova G.V., Esviutina I.A., Nekrasova L.F., Zhiltsova E.I.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Galina V. Glushkova** – Radiologist, Center for Radiation Diagnostics, SFO HMAO-Ugra «District clinical hospital». E-mail: glushkova28@mail.ru; ORCID: 0009-0000-5641-6556

**Irina A. Esviutina** – Student, Khanty-Mansiysk State Medical Academy. E-mail: ira1012ira@gmail.com; ORCID: 0009-0005-4765-8293

**Leyla F. Nekrasova** – Head of the Radiological Department, Center for Radiation Diagnostics, SFO HMAO-Ugra «District clinical hospital». ORCID: 0009-0001-0174-9799

**Evgeniya I. Zhiltsova** – Paramedic, Yugorsk City Hospital. ORCID: 0009-0003-2515-1606

Received: 06.10.2025

Revised: 09.10.2025

Accepted: 16.10.2025



# Стратегия интенсификации лечения пациентов с гормоночувствительной формой метастатического рака предстательной железы: успешный опыт применения триплетной схемы терапии на примере клинического случая

К.М. Нюшко<sup>1</sup>✉, Н.Д. Новичков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ Урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup> АО «Байер», Москва, Россия

✉ kirandja@ya.ru

## Аннотация

Популяция больных гормоночувствительной формой метастатического рака предстательной железы (мГЧРПЖ) – крайне неоднородная когорта пациентов. Прогноз течения заболевания зависит от множества клинических факторов, в том числе от этапа манифестации заболевания. В публикации представлен клинический случай длительного мультимодального лечения пациента с метахронным мГЧРПЖ и рецидивом после ранее проведенной радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией. С учетом высокого объема метастатического поражения, пациенту была предложена тактика интенсификации терапии – даролутамид в комбинации с доцетакселом и медикаментозная андроген-депривационная терапия (АДТ). Пациент завершил все 6 циклов химиотерапии и продолжил лечение по схеме даролутамид + АДТ до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. На всем периоде наблюдения пациентом не было отмечено нежелательных явлений, ассоциированных с лечением даролутамидом. Отмечается значимый клинический эффект, снижение показателя индекса накопления контрастного препарата в ранее метаболически активных метастатических очагах, а также биохимический ответ по снижению уровня простатспецифического антигена до неопределляемых значений.

**Ключевые слова:** метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, ARASENS, даролутамид, доцетаксел, андроген-депривационная терапия.

**Для цитирования:** Нюшко К.М., Новичков Н.Д. Стратегия интенсификации лечения пациентов с гормоночувствительной формой метастатического рака предстательной железы: успешный опыт применения триплетной схемы терапии на примере клинического случая. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 17–21. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00726

## Strategy to intensify treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: successful experience of using the triplet therapy regimen exemplified by the case report

Kirill M. Nyushko<sup>1</sup>✉, Nikita D. Novichkov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Bayer, Moscow, Russia

✉ kirandja@ya.ru

## Abstract

The population of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) is an extremely heterogeneous patient cohort. The disease course prognosis depends on many clinical factors, including the disease manifestation stage. The paper provides a clinical case of the long-term multimodal treatment of a patient with metachronous mHSPC and the relapse after previous radical prostatectomy with the extended pelvic lymphadenectomy. Considering high volume of metastatic lesions, the patient was offered the therapy intensifying tactics: darolutamide combined with docetaxel and drug androgen deprivation therapy (ADT). The patient completed all 6 chemotherapy cycles and continued treatment using the darolutamide + ADT regimen until disease progression or development of unacceptable toxicity. During the entire follow-up period the patient noted no adverse events associated with darolutamide therapy. A significant clinical effect, a decrease in the contrast agent accumulation index in the previously metabolically active metastatic foci, as well as a biochemical response to reduce the level of prostate-specific antigen to undetectable values are observed.

**Keywords:** metastatic hormone-sensitive prostate cancer, ARASENS, darolutamide, docetaxel, androgen deprivation therapy.

**For citation:** Nyushko K.M., Novichkov N.D. Strategy to intensify treatment of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: successful experience of using the triplet therapy regimen exemplified by the case report. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 17–21 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00726

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является наиболее часто диагностируемым зло-

качественным новообразованием у мужской части населения Российской Федерации. Согласно официальной статистике за 2024 г. выявлено 59 405 новых эпизо-

дов данного заболевания [1]. Уровень 5-летней общей выживаемости при локализованной форме патологии близок к 100%, тогда как при опухолевых процессах, характеризующихся местной экстенсивностью роста и наличием отдаленных метастазов, он значительно ухудшается, достигая лишь порядка 30–34% [2].

Диагноз РПЖ верифицируется преимущественно у пациентов с локализованными и местно-распространенными формами болезни, когда приоритетной стратегией лечения становится хирургическое вмешательство или лучевая терапия, направленные на получение радикально-долговременного исхода [3]. Тем не менее у значительного числа пациентов (около 15–20%) РПЖ определяется сразу в виде синхронного или *de novo* метастатического варианта заболевания [1, 3]. К категории пациентов с метастатическим течением РПЖ также относятся пациенты, перенесшие радикальное лечение, у которых впоследствии развивается прогрессия заболевания, проявляющаяся биохимическим и клиническими признаками рецидива (у 18–22%). Данную когорту пациентов принято относить к синхронному или рецидиву метастатического РПЖ (мРПЖ) [4].

мРПЖ характеризуется сохраненной чувствительностью к лечению, направленному на подавление выработки андрогенов, включая билатеральную орхиэктомию или медикаментозную андроген-депривационную терапию (АДТ), и традиционно классифицируется как гормоночувствительная форма метастатического рака предстательной железы (мГЧРПЖ) [5, 6]. У преобладающего числа пациентов данная патология спустя период от двух до трех лет эволюционирует в резистентную к кастрации метастатическую форму заболевания (мКРРПЖ), отличающуюся негативным прогнозическим профилем и значительным сокращением показателя медианной общей выживаемости [7].

Это обстоятельство подчеркивает важность выбора терапевтического подхода уже на этапе 1-й линии терапии, которое будет направлено не только на увеличение продолжительности жизни пациентов, но и увеличивать период времени до прогрессирования в мКРРПЖ, а также минимизировать риски нежелательных побочных эффектов [8]. Выбор оптимальных схем терапии при лечении пациентов с мГЧРПЖ базируется на данных доказательной медицины, полученных в ходе крупных международных мультицентровых рандомизированных клинических исследований III фазы [2]. Среди стандартных комбинаторных схем применяются следующие методы:

- двухкомпонентные комбинации, состоящие из блокаторов ферментов синтеза андрогенов (абиратерон в комбинации с кортикоэстерионидами) или селективных антиандрогенов II поколения (апалутамид, энзалутамид) [2, 8–12];

- трехкомпонентные режимы, предполагающие добавление к цитостатической химиотерапии (доцетаксела) одного из перечисленных препаратов – даролутамида (иАР II поколения) или абиратерона на фоне продолжающейся адьювантной терапии (АДТ) [8, 9].

**Рис. 1. МРТ малого таза пациента РПН, 59 лет. Определяется местно-распространенный процесс в предстательной железе.**  
Fig. 1. Pelvic MRI of patient RPN, 59 years. There is locally advanced cancer in the prostate.



**Рис. 2. КТ ОБП пациента РПН, 59 лет. Определяются множественные метастазы в тазовых и забрюшинных лимфоузлах.**  
Fig. 2. Abdominal CT of patient RPN, 59 years. There is multiple metastasis in pelvic and retroperitoneal lymph nodes.



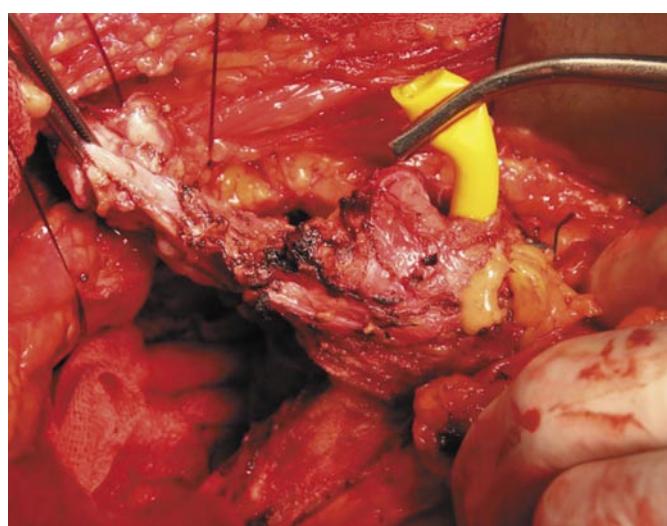
Следует отметить, что комбинирование доцетаксела с одной лишь АДТ оправдано только при наличии четких противопоказаний к современным трехкомпонентным схемам, поскольку такие подходы уступают по показателям эффективности и безопасности трехкомпонентным режимам [7, 12]. Монотерапия АДТ должна применяться строго в случаях категоричных противопоказаний к указанным выше комбинациям или добровольного отказа пациента от предложенной мультимодальной терапии [3, 8, 12].

Описанное клиническое наблюдение иллюстрирует клинические возможности интенсификации терапии у пациента с мГЧРПЖ в виде назначения триплетной схемы с применением ингибитора андрогеновых рецепторов II поколения – даролутамида и цитостатика – доцетаксела на фоне продолжающейся АДТ.

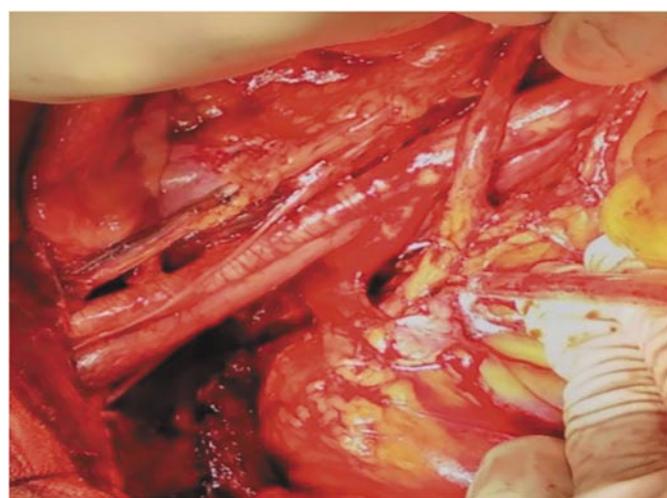
### Клинический случай

Пациент РПН, на момент установления диагноза 59 лет. С подозрением на РПЖ на основе повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) до 119,4 нг/мл в сентябре 2020 г. была проведена трансректальная муль-

**Рис. 3. Радикальная простатэктомия после неоадъювантной химиогормональной терапии.**  
Fig. 3. Radical prostatectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy.



**Рис. 4. Расширенная тазовая лимфаденэктомия после неоадъювантной химиогормональной терапии.**  
Fig. 4. Extended pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy.

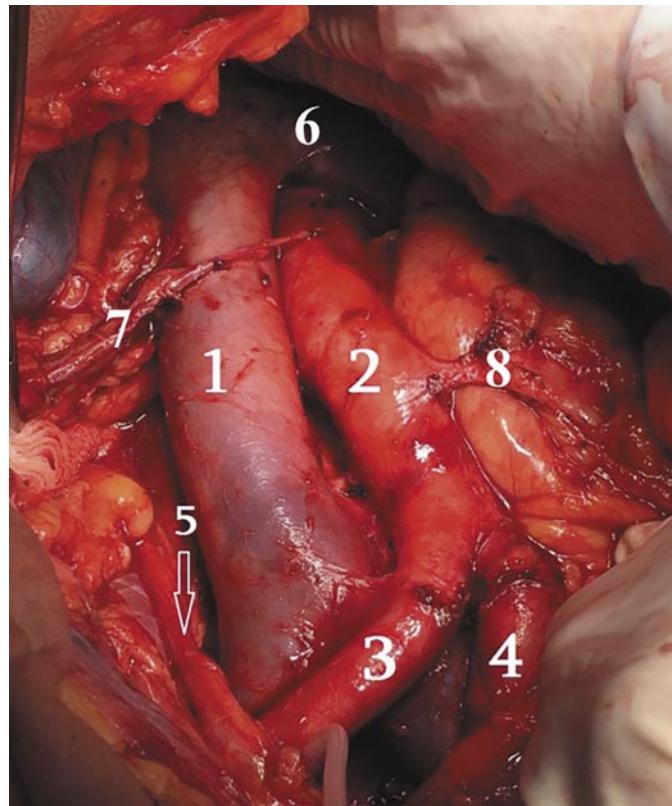


тифокальная биопсия предстательной железы, которая подтвердила наличие аденокарциномы с градиентом дифференцировки по шкале Глисона 4+5=9 баллов. Данные мультипарметрической магнитно-резонансной томографии (МП-МРТ), а также компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости (КТ ОБП) свидетельствовали о наличии локального экстракапсуллярного распространения первичной опухоли (рис. 1). Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости установила наличие метастазов в регионарных лимфоузлах размерами до 2,5 см (рис. 2).

По данным остеосцинтиграфии от сентября 2017 г. данных, подтверждающих наличие метастатического поражения костей, не определялось.

Исходя из полученных данных проведенной диагностики, клинико-морфологическим консилиумом выставлена финальная классификация РПЖ по системе TNM (cT3bN1M1a, метастазы в тазовых, забрюшинных

**Рис. 5. Расширенная забрюшинная лимфаденэктомия после неоадъювантной химиогормональной терапии.**  
Fig. 5. Extended pelvic lymphadenectomy after neoadjuvant chemohormonal therapy.



лимфоузлах). Сопутствующий анамнез пациента не отягощен. Прием других лекарственных препаратов на постоянной основе отрицает.

С учетом молодого возраста пациента, удовлетворительного соматического статуса и отсутствия костных очагов поражения, больному предложено принять участие во внутреннем протоколе клинического исследования, согласно которому в рамках экспериментального подхода на первом этапе пациент получил 6 курсов комбинированной химиогормональной терапии с использованием антагонистов рилизинг-гормона лутенизирующего гормона – ЛГРГ (дегареликс) в комбинации с доцетакселом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно каждые 3 нед. Больной информирован о стандартных опциях и подходах к терапии заболевания и подписал информированное согласие. Пациент получил 6 курсов комбинированной химиогормональной терапии, на фоне которой отмечена выраженная положительная динамика: регресс метастазов в тазовых и забрюшинных лимфоузлах, уменьшение размеров опухоли в предстательной железе, редукция уровня ПСА до 0,4 нг/мл. На втором этапе мультимодальной терапии, предложенной в рамках внутреннего исследовательского протокола, больному рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии, расширенной тазовой и параортальной лимфаденэктомии, больной информирован о стандартных опциях терапии и подписал информированное согласие (рис. 3–5).

По результатам планового морфологического исследования у пациента подтверждено наличие аденокарциномы предстательной железы с метастазами в 8 из 64 удаленных лимфоузлов, с наличием лекарственного патоморфоза 2-й степени. В рамках дизайна внутреннего исследовательского протокола больной оставлен под строгим динамическим наблюдением без дополнительной адьювантной системной лекарственной терапии после операции, рекомендован контроль ПСА ежемесячно, больной подписал информированное согласие. Через месяц после операции уровень ПСА составил 0,003 нг/мл. Больной наблюдался, регулярно контролируя уровень ПСА. Через 2 года при ежемесячном контроле уровень ПСА составил 0,02 нг/мл. В июле 2023 г. (через 3 года после проведенного комплексного лечения) уровень ПСА составлял 0,01 нг/мл, проведенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) с простат-специфическим мембранным антигеном (ПСМА) не выявила очагов повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП). Несмотря на рекомендации о целесообразности продолжения тщательного динамического контроля показателей ПСА и необходимости регулярного проведения контрольного радиологического обследования в объеме ПЭТ-КТ, пациент выпал из-под наблюдения по семейным обстоятельствам. В декабре 2024 г. (через 1,5 года после последнего контрольного обследования в условиях клиники) больной отметил подъем уровня ПСА до 15,4 нг/мл. Рекомендовано проведение ПЭТ-КТ с ПСМА, которое обнаружило прогрессирование заболевания в виде наличия множественных метастатических очагов в костях, медиастинальных лимфоузлах, легких с высоким индексом накопления РФП до SUV 14. Таким образом, у больного выявлен мГЧРПЖ большого объема метастатического поражения, прогрессия заболевания после комбинированного мультимодального лечения.

С учетом гистологической дифференцировки РПЖ, высокого объема метастатического поражения, отсутствию противопоказаний к назначению химиотерапии, а также длительных сроках (4,5 года), прошедших с момента отмены неoadьювантной химиотерапии с применением доцетаксела, пациенту рекомендована комбинированная системная схема лечения, включающая андрогенную депривацию (АДТ) посредством аналога гонадотропин-релизинг гормона (ЛГРГ) лейпрорелин ацетата, проводимую одновременно с приемом ингибитора андрогеновых рецепторов II поколения – даролутамида (600 мг 2 раза в сутки), а также противоопухолевого агента таксанового ряда – доцетаксела (внутриенно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела каждые три недели до 6 инъекций). Больной начал получать комбинированную терапию триплетом (АДТ + доцетаксел + даролутамид) с января 2025 г.

Мониторинг проводимого лечения для контроля клинического эффекта проводился ежемесячно путем измерения сывороточного уровня ПСА и других лабораторных показателей. Методы визуального контроля выполнялись каждые три месяца.

Лечение больной переносил удовлетворительно. Через пять месяцев после начала комбинированного лечения уровень общего ПСА снизился до <0,01 нг/мл, что является предиктором достижения максимального терапевтического эффекта от проводимого лечения. Показатель индекса поглощения РФП (по данным ПЭТ-КТ с ПСМА) в ранее выявленных метаболических очагах постепенно уменьшался и достиг SUV 2,2 спустя 9 мес после старта терапии. Последующие данные контрольного МП-МРТ позволили исключить рецидив первичного опухолевого очага в ложе предстательной железы и в зоне операции, а повторно проведенные КТ-исследования, а также ПЭТ-КТ с ПСМА подтвердили существенное сокращение объемов ранее выявленных метастазов в костях, медиастинальных лимфоузлах и легких.

По состоянию на сегодняшний день период наблюдения и активной комбинированной терапии (6 курсов доцетаксела с последующим применением даролутамида) составляет 11 мес с момента начала системного комбинированного лечения. Пациент завершил все 6 циклов химиотерапии и продолжил лечение по схеме даролутамида + АДТ до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. На всем периоде наблюдения пациентом не было отмечено нежелательных явлений, ассоциированных с лечением даролутамида. Пациент отмечает отсутствие отрицательной динамики по показателям качества жизни, отсутствие болевого синдрома, удовлетворительную переносимость проводимой терапии.

## Обсуждение

Результаты многоцентровых международных исследований свидетельствуют о преимуществе комбинированной трехкомпонентной стратегии лечения, состоящей из максимальной андрогеновой депривации совместно с химиотерапевтическим агентом и современным селективным ингибитором андрогеновых рецепторов II поколения, относительно традиционной двухкомпонентной терапии (доцетаксел + АДТ). Так, недавние проспективные испытания продемонстрировали преимущество тройной терапии перед стандартной двухкомпонентной схемой по следующим критериям: время до прогрессирования заболевания, оценка динамики снижения уровня ПСА, медиана общей выживаемости и другие целевые показатели.

Полученные данные позволяют говорить о хороших результатах применения трехкомпонентной терапии у пациента с мГЧРПЖ в рутинной практике. У пациента зарегистрирован значимый биохимический ответ в виде редукции уровня ПСА ≥90% и менее 0,2 нг/мл, что говорит о прогностически достижимом максимальном терапевтическом эффекте. Настоящий клинический случай представляет особый интерес благодаря достижению как глубокого биохимического, так и полноценного радиологического ответа (минимизация накопления контрастного препарата в ранее метаболически активных очагах при повторных визуализационных мето-

дах диагностики). Также важно подчеркнуть высокие темпы нормализации биохимического (уровень ПСА) и радиологического показателей. Такой эффект обусловлен различными механизмами действия препаратов, применяемых в комбинации. Регулярный мониторинг позволяет адекватно оценивать динамику проводимого лечения и при необходимости оперативно корректировать тактику лечения.

## Заключение

Описанный клинический случай иллюстрирует успешный опыт использования интенсификации терапии пациента с мГЧРПЖ с применением тройной комбинации (даролутамид + доцетаксел + АДТ). На фоне проводимого лечения отмечены полный биохимический и радиологический ответы. После завершения 6 циклов

доцетаксела, пациент переведен на двухкомпонентную схему даролутамид + АДТ до прогрессирования заболевания в мКРРПЖ или непереносимой токсичности. На фоне проводимого лечения отмечен благоприятный профиль безопасности. Нежелательные явления, ассоциируемые с даролутамидом, отмечены не были. Пациент отмечает сохранение показателей привычного образа и качества жизни.

**Конфликт интересов.** Публикация подготовлена при научной поддержке компании АО «Байер».

**Conflict of interests.** The publication was prepared with the scientific support of Bayer.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нюшко Кирилл Михайлович** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения онкоурологии, НИИ Урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kirandja@ya.ru

**Новичков Никита Дмитриевич** – канд. мед. наук, руководитель медицинской поддержки группы «Онкология», АО «Bayer»

Поступила в редакцию: 17.12.2025

Поступила после рецензирования: 18.12.2025

Принята к публикации: 18.12.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Kirill M. Nyushko** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: kirandja@ya.ru

**Nikita D. Novichkov** – Cand. Sci. (Med.), Bayer, Moscow

Received: 17.12.2025

Revised: 18.12.2025

Accepted: 18.12.2025



# Два клинических случая радикальной дистанционной радиотерапии рака шейки матки при невозможности использовать брахитерапию

Н. Салим (Ислим)<sup>1,2</sup>, И.Е. Лойко<sup>1</sup>, Д.П. Зверева<sup>1</sup>, А.В. Столбовой<sup>1,2✉</sup>, С.А. Рыжкин<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> АО «Европейский медицинский центр», Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

✉ lefortovo@hotmail.com

## Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из важных медицинских и социальных проблем. На протяжении многих лет от РШМ сохраняется высокая смертность, и ее не всегда удается уменьшить стандартными методами лечения. В целом радиотерапия лежит в основе лечения РШМ. Согласно действующим у нас в стране и за рубежом официальным рекомендациям радиотерапия РШМ должна проводиться в два этапа. Сначала проводится дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования, а затем подводится брахитерапевтический буст на основной объем опухоли в первичном очаге. Однако давно известно, что брахитерапевтический этап не удается провести у значительной части больных и это ставит в трудное положение как саму больную, так и медицинское учреждение. К сожалению, в существующих отечественных и зарубежных стандартах нет указаний на выход из такой ситуации. Мы приводим два успешных наблюдения, когда при невыполнимости брахитерапии нам удалось успешно провести радиотерапию по радикальной программе дистанционным облучением, т.е. унимодально. В обоих случаях применена методика Image Guided Adaptive External Beam Radiation Therapy (IGAEBRT). Дистанционное облучение проводилось адаптивно к изменениям положения мишени и динамике процесса. Примененная нами методика IGAEBRT, выполненная на высоком современном методическом уровне, может быть успешной. В наше время сложились условия для внесения обновлений в принципы лучевого лечения РШМ. В целях улучшения результатов лечения РШМ необходимо развернуть дискуссию по совершенствованию и ограничению строгости официальных стандартов и рекомендаций по лучевому лечению РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, радиотерапия, брахитерапия, рекомендации, стандарты, адаптивное облучение.

**Для цитирования:** Салим (Ислим) Н., Лойко И.Е., Зверева Д.П., Столбовой А.В., Рыжкин С.А. Два клинических случая радикальной дистанционной радиотерапии рака шейки матки при невозможности использовать брахитерапию. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 22–30. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4548

## Two cases of forced external beam radiotherapy of the cancer of cervix uteri when brachytherapy is impossible

Nidal Salim<sup>1,2</sup>, Ilya E. Loyko<sup>1</sup>, Daria P. Zvereva<sup>1</sup>, Alexander V. Stolbovoy<sup>1,2✉</sup>, Sergey A. Ryzhkin<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> European Medical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia

✉ lefortovo@hotmail.com

## Abstract

Cervical cancer (CC) is still a major social and health-care problems. Mortality from CC keeps high during many years and we don't have always the possibility to diminish it by treatment amenable to official guidelines. Accordingly, actual official recommendations in our country and aboard the radiotherapy of CC consists of two phases. In general, we realize firstly external beam irradiation of primary tumor and zones of regional metastasing, and after that, we must do the brachytherapy boost to gross tumor volume in the primary. However, the second phase impossible to realize in a part of patients. Unfortunately, there is no recommendations what to do the best with the situation in existing guidelines. We demonstrate two successful cases, which we forced to care only by external beam irradiation when brachytherapy is impossible, that is unimodal. Only the external beam irradiation was image guided and adaptive (IGAEBRT) implemented accordingly to target movements and to clinical course. IGAEBRT, realized on advanced technological equipment may be successful in the treatment of some cases of IIIC1 and IVA stages of CC. Today we see the conditions to upgrade principles of radiotherapy of CC. In the goal to improve the results we have to rise discussion about perfection the guidelines in the question.

**Keywords:** cervix uteri, radiotherapy, brachytherapy, cervix cancer, guidelines, standards, image guided adaptive external beam radiation therapy.

**For citation:** Salim N., Loyko I.E., Zvereva D.P., Stolbovoy A.V., Ryzhkin S.A. Two cases of forced external beam radiotherapy of the cancer of cervix uteri when brachytherapy is impossible. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 22–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4548

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из важных медицинских и социальных проблем. На протяжении многих лет от РШМ сохраняется высокая смертность, и ее не всегда удается уменьшить стандартными методами лечения. Выполнение обязательных клинических рекомендаций в нередких случаях невозможно или нецелесообразно из-за индивидуальных особенностей па-

циенток. Долгое время считалось, что альтернативы сочетанному лучевому (химиолучевому) лечению нет. Однако прогресс в радиотерапии принципиально позволяет успешно применить радикальную дистанционную радиотерапию РШМ при невозможности использовать брахитерапию. Наши наблюдения показывают, что иногда только таким методом можно спасти жизнь при РШМ.

## Наш опыт

**Наблюдение 1.** Женщина 38 лет обратилась с жалобами на кровотечение из влагалища, слабость, узкое влагалище и астению. Выделение крови из влагалища продолжается около 1 мес. Из анамнеза также известно, что 14 лет назад у пациентки была выявлена ВИЧ-инфекция 4а стадии, в связи с чем получает антиретровирусные препараты (дарунавир, ритонавир, ламивудин, тенофовир). Три года назад перенесла подкожную мастэктомию справа по поводу рака молочной железы pT1 N0 Mo BRCA-ассоциированную и получила 4 курса химиотерапии по АС-схеме, находится в процессе эндокринной терапии тамоксифеном. Ремиссия. Полгода назад перенесла тяжелую форму COVID-19 с потерей 5 кг массы тела и развитием астенического синдрома. Один месяц назад госпитализировалась с кровотечением из половых путей, была проведена эмболизация маточных артерий. При гистологическом исследовании материала из шейки матки выявлен ороговевающий плоскоклеточный рак p16(+) с интраэпителиальным поражением высокой степени.

При поступлении в отделение общее состояние удовлетворительное, нормального питания. Органы грудной клетки и живота без патологических признаков. При гинекологическом осмотре зеркало S входит постепенно на полную длину, но не открывается – циркулярное сужение влагалища до дистальных фрагментов. Шейка отдельно не дифференцируется, опухоль распространяется циркулярно, но больше с 7 до 2 часов циферблата, вовлекая шейку, влагалище и параметрии циркулярно. В самом куполе влагалища боковые синехии, сужающие влагалище по типу песочных часов прямо перед шейкой. Паховые лимфоузлы не пальпируются с обеих сторон.

На представленной магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, сделанной за 1 мес до

обращения, видна циркулярная опухоль, totally вы- полняющая шейку матки, с признаками инвазивного распространения на заднебоковые отделы нижней трети тела матки и на нижнюю треть влагалища, с нечеткими, бугристыми контурами, с нарушением целостности кольца и цервикальной стромы, с распро- странением в параметрий справа и более выражено слева. Прилегает к задней стенке мочевого пузыря, ин- вазируя ее слева, признаков прорастания миометрия нет. Прилегает к передней стенке нижне- и среднеампу- лярного отделов прямой кишки, прорастая справа. Признаки прорастания нижней трети левого мочеточ- ника; мочеточник расширен на видимом протяжении до 8–10 мм. Размеры опухоли 77×65×110 мм.

Диагноз. Первично множественный метахронный рак. 1. Рак правой молочной железы T1 N0 Mo (pT1 N0 Mo) BRCA «+»; два с половиной года после комплексного лечения: подкожная мастэктомия справа, 4 курса по АС-схеме. В процессе терапии тамоксифеном. Клиническая ремиссия. 2. Рак шейки матки с инвазивным распро- странением на нижнюю треть тела матки, нижнюю треть влагалища; в параметрий справа и больше слева; на се- розную поверхность передней стенки нижне- и среднеам- пуллярного отделов прямой кишки справа; с поражением нижней трети левого мочеточника. Уретероэктазия слева. Гематометра. T4a N0 Mo (FIGO IVa).

Сопутствующие заболевания: ВИЧ-инфекция, стадия 4А, фаза ремиссии. Множественная миома матки. Асте-нический синдром после тяжелого COVID-19. ECOG/Zubrod 0-1.

Больной по жизненным показаниям необходимо хи- миолучевое лечение РШМ. Брахитерапия невозможна по анатомическим обстоятельствам. Принято решение проводить дистанционную лучевую терапию по ради- кальной программе. Предварительно устранина стрик- тура левого мочеточника методом стентирования.

**Рис 1. Принципиальный образец методики RapidArc, применявшейся нами при визуально управляемой адаптивной дистанционной радиотерапии на линейном ускорителе электронов Varian EDGE.**

*Fig. 1. Conceptual example of the RapidArc method we have used when performing image guided adaptive external beam radiotherapy with the Varian EDGE linear accelerator.*

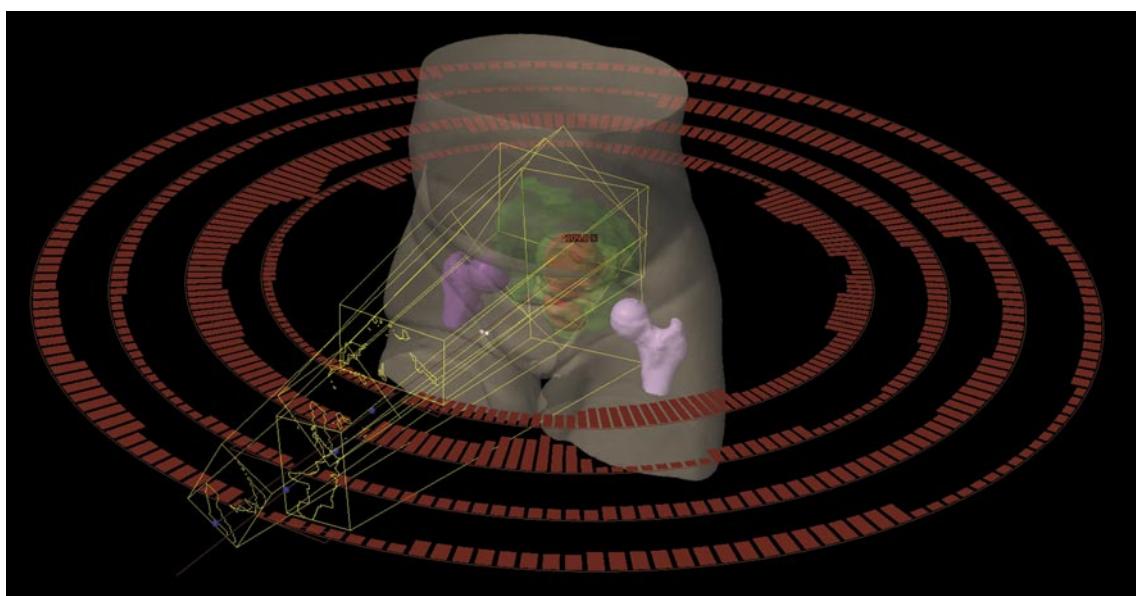
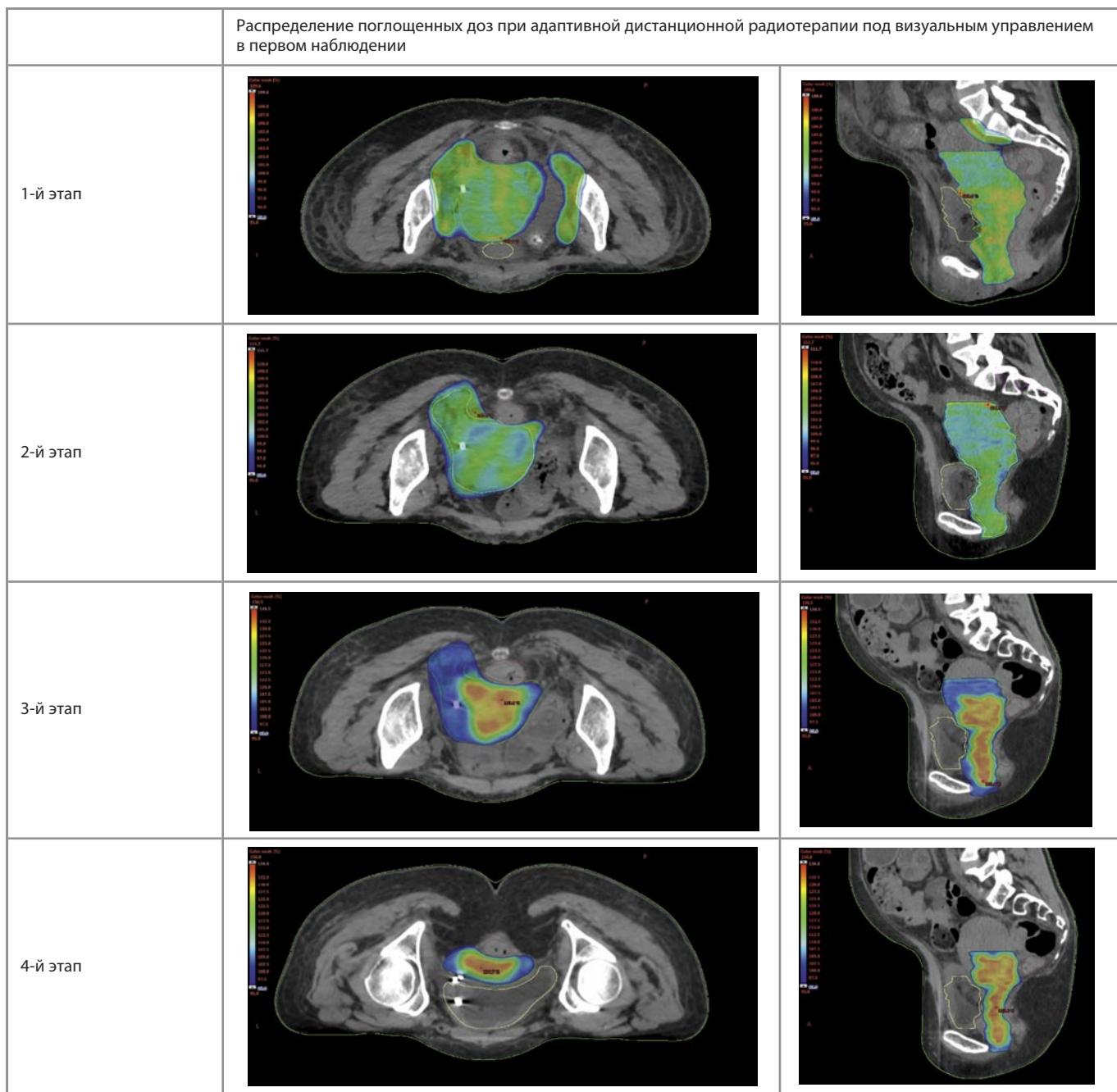


Рис. 2. Дозиметрические планы в первом наблюдении. Объяснения в тексте. На 3 и 4-м этапах синяя заливка показывает объем, облучаемый фракцией 1,8 Гр, красная – объем интегрированного буста 0,5 Гр.

Fig. 2. Dosimetric plans in the first case. Explanation is given in the text above. In the figures of phases 3 and 4 blue shading shows the volume exposed to the 1.8 Gy fraction, red shading represents the volume of the 0.5 Gy integrated boost.



На линейном ускорителе электронов Varian EDGE проведена визуально управляемая адаптивная (аналогично image-guided adaptive brachytherapy, IGABT) стереотаксическая фракционная лучевая терапия (SFRT) по методике RapidArc с применением технологии IGRT на 6D-радиотерапевтическом столе (on line). Образец методики представлен на рис. 1. Адаптивное дистанционное облучение по радикальной программе проведено в режиме классического фракционирования по 1,8 Гр и состояло из четырех этапов.

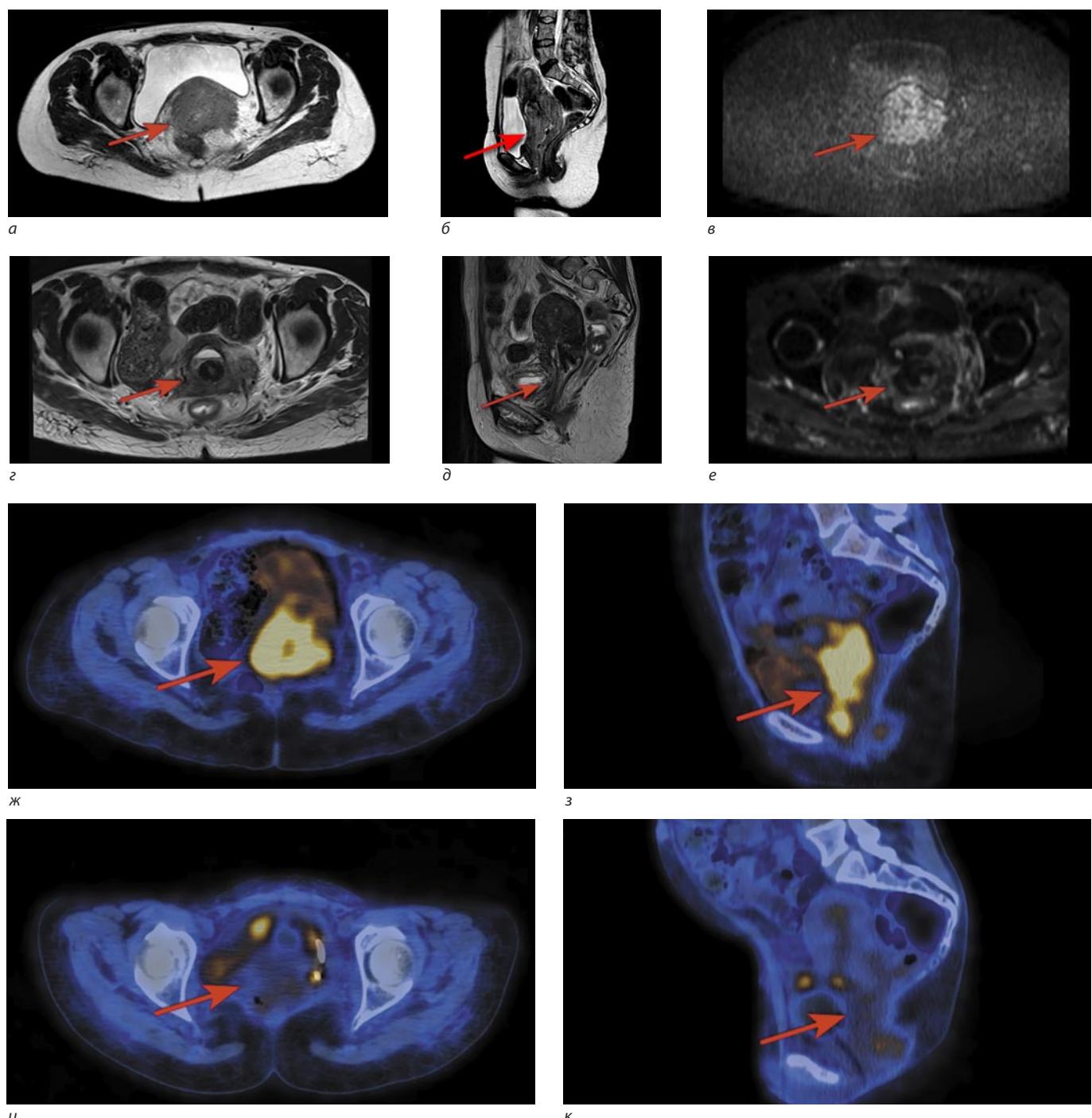
Для обеспечения адаптивности в процессе лучевого лечения выполнены четыре этапных компьютерных томографий (КТ), две МРТ и позитронно-эмиссионная то-

мография (ПЭТ)-КТ для диагностики динамики процесса и уточнения синтопии мишени и критических органов, четыре КТ-симуляции (4 топометрии с последующим переоконтурированием мишени и критических структур) на томографе Philips Big Bore Brilliance в положении больной на животе с применением фиксирующего приспособления Belly Board.

На 1-м этапе облучены матка с опухолью шейки, влагалище, параметрий с двух сторон, пораженные опухолью участки мочевого пузыря, прямой кишки, юкстазиальный отдел левого мочеточника, левая маточно-крестцовая связка и тазовая брюшина, а также регионарные лимфатические узлы таза (общие подвздош-

**Рис. 3. Уменьшение размеров опухоли под влиянием лечения на МРТ (а–е) и ее метаболической активности на ПЭТ (ж–к).** Опухоль шейки матки обозначена стрелками. Исходное состояние до лечения – а, б, в, ж, з; состояние после трех фракций третьего этапа на 33-й день лучевого лечения (СОД 60,9 Гр на опухоль шейки матки) – 2, д, е, и, к. Ограничение диффузии как признак активной опухоли – в. Отсутствие ограничения диффузии как результат лечения – е. Метаболический объем опухоли: до лечения – ж, з; на 33-й день лучевого лечения (СОД – 60,9 Гр на момент выполнения исследования) – и, к.

*Fig. 3. Reduction of the tumor size under the influence of treatment on MRI (A–E) and its metabolic activity on PET (G–J). The cervical tumor is pointed by arrows. Figures A, B, C, G, and H represent the baseline (condition before treatment). Figures D, E, F, I, and J represent the condition after three fractions of the third phase on day 33 of radiotherapy (total boost dose 60.9 Gy for cervical tumor). Figure C shows diffusion restriction as a sign of active tumor. Figure F shows no diffusion restriction as the treatment outcome. Figures G and H show metabolic tumor volume before treatment, I and J show that on day 33 of radiotherapy (total boost dose 60.9 Gy at the time of the study) – и, к.*



ные, внутренние и наружные подвздошные, запирательные) – 25 фракций до суммарной очаговой дозы (СОД) – 45,0 Гр. План облучения представлен на рис. 2.

Был проведен 1 курс химиотерапии карбоплатином, но далее химиотерапию пришлось отменить в связи с нарастанием почечной недостаточности и анемического синдрома.

На 2-м этапе облучался объем без регионарных лимфатических узлов с учетом изменившейся синтопии органов и первичной опухоли, т.е. адаптивно, после выполнения новой топометрии и нового дозиметрического планирования – 5 фракций, СОД – 9,0 Гр до СОД двух этапов 54,0 Гр. План облучения этого и других этапов представлен на рис. 2.

На 3-м этапе адаптивно, соответственно изменившись топографии, облучены опухоль шейки матки со всеми особенностями GTV с включением ее субклинического распространения на тело матки, влагалище, параметрий с двух сторон, левая маточно-крестцовая связка и тазовая брюшина – 7 фракций до СОД – 12,6 Гр (СОД трех этапов – 66,6 Гр) с синхронным интегрированным бустом 0,5 Гр с 33-й фракции на опухоль шейки матки согласно ее метаболическому объему по ПЭТ-КТ – 5 фракций (СОД в объеме буста дополнительно 11,5 Гр) до достижения общей СОД трех этапов 69,1 Гр. После 3-й фракции этого этапа выполнена контрольная МРТ.

На 4-м заключительном этапе вновь адаптивно согласно МРТ и ПЭТ/КТ и после новой КТ-симуляции облучены шейка матки с опухолью, верхняя и средняя трети влагалища и параметрий с двух сторон. Сделано 5 фракций (СОД – 9,0 Гр) до СОД от четырех этапов в этом объеме 75,6 Гр с синхронным интегрированным бустом 0,5 Гр на шейку матки и метаболический объем опухоли по ПЭТ-КТ локально. Дополнительно СОД в объеме буста составил 11,5 Гр (СОД всех этапов в GTV 80,6 Гр).

Лечение проводилось без перерывов. Пациентка перенесла его на фоне болевого синдрома в гипогастрии, протагрированного кровотечения из половых путей и анемии, требовавшей заместительных гемотрансфузий.

На промежуточной МРТ малого таза, выполненной в процессе третьего этапа, картина выраженного положительного ответа (рис. 3). На месте ранее определявшейся опухоли шейки матки выявляются фиброзные изменения без очагов ограничения диффузии по МРТ и снижение патологического метаболического объема и активности по ПЭТ.

Осмотр гинеколога через 5 нед после окончания лечения. Гинекологическое зеркало S входит почти на полную длину, открывается, но в самом куполе влагалища боковые синехии, сужающие влагалище по типу песочных часов прямо перед шейкой. Осмотр безболезненный, шейка доступна осмотру, коническая, гладкая, несколько изменена рубцами, кровоточит при взятии материала для цитологического исследования. Матка нормальных размеров, минимально подвижна, безболезненна при пальпации, правые и левые придатки не определяются пальпаторно, их проекция безболезненная. Паховые лимфоузлы не пальпируются с обеих сторон. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ): без эхопатологии. Цитологическое исследование соскоба шейки матки методом жидкостной цитологии (PAP smear) не обнаружило опухолевых клеток.

Осмотр гинеколога через 2 года и 7 мес после лечения. Зеркало S входит на полную длину и открывается, но в самом куполе влагалища боковые синехии, сужающие влагалище по типу песочных часов прямо перед шейкой. Осмотр в целом безболезненный, шейка матки стала доступна визуальному осмотру (положительная динамика за последние 7 мес), конической формы, с гладкой поверхностью, несколько изменена рубцами, кровоточит при заборе материала на цитологию. Матка нормальных размеров, минимально подвижна, безболезненна при пальпации, правые и левые придатки не

определяются пальпаторно, их проекция безболезненная. Паховые лимфоузлы не пальпируются с обеих сторон. Параметрии, паракольпос, своды влагалища, стенки таза с обеих сторон свободны. Ректовагинальная перегородка не изменена.

На контрольном ПЭТ-КТ через 2 года и 7 мес после лечения патологического гиперметаболизма в шейке матки и в других местах тела не обнаружено. Через 3 года и 6 мес субъективно и физикально без патологической динамики.

**Наблюдение 2.** Женщина 46 лет обратилась с жалобами на кровотечение из половых путей вне менструации. При осмотре наружные половые органы и влагалище без патологических признаков. Шейка матки бочкообразная размером около 4,0 см, плотная, определяются пришеечные инфильтраты. Матка увеличена до 10–12 нед, подвижна, в области придатков образований не определяется. Гистологическое исследование материала из цервикального канала выявило плоскоклеточный неороговевающий рак.

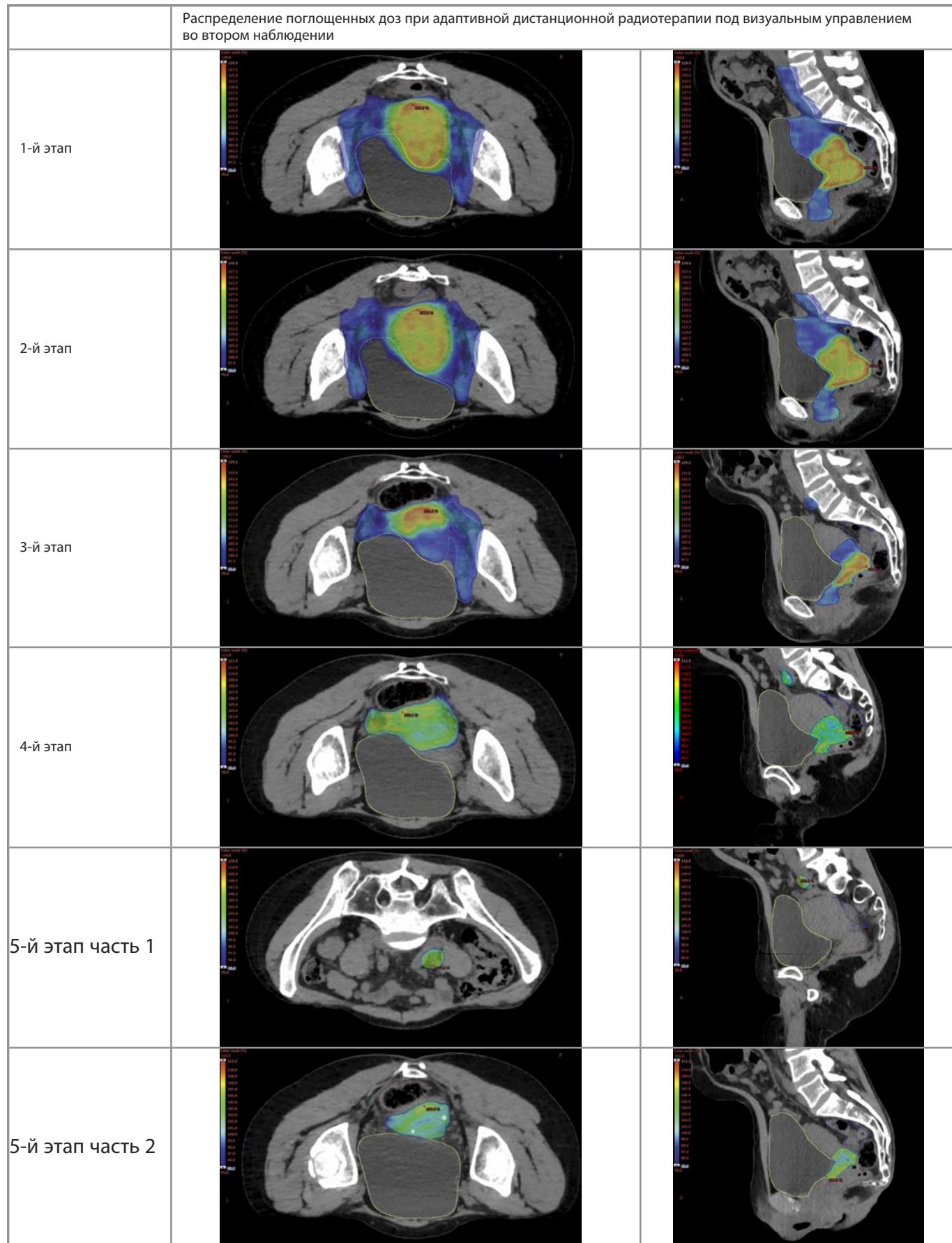
На МРТ картина злокачественного новообразования шейки матки 68 мм в наибольшем измерении с распространением на нижнюю треть тела матки, парацервикальную клетчатку с неравномерной инвазией больше справа и на передний свод влагалища. Мочеточники не вовлечены.

По данным ПЭТ-КТ картина гиперметаболического опухолевого образования шейки матки; два метастатически измененных лимфатических узла (правые общий и внутренний подвздошный) с низкой метаболической активностью. Опухоль имеет размеры 59,4×53×82,4 мм, полностью охватывает своды влагалища.

Диагноз: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки, правосторонний параметральный вариант, с вовлечением нижней трети тела матки, с метастазами в правые общий и внутренний подвздошные лимфатические узлы, стадия T2bN1Mo (FIGO IIIc1).

Хирургическое лечение при данной стадии не показано. На консилиуме обсужден с большой курс сочетанной лучевой терапии с одновременной химиотерапией. Несмотря на разъяснение всех вариантов лечения и их последствий, больная от инвазивного компонента отказалась. На этапе подписания информированного согласия на лучевое лечение она настояла на проведении лечения только дистанционным методом по радикальной программе.

Проведен курс адаптивной химиолучевой терапии на линейном ускорителе электронов Varian EDGE по технологии RapidArc с использованием методики IGRT. Облучение проводилось в 5 этапов в режиме классического фракционирования с синхронным интегрированным бустом на опухоль шейки матки. КТ-топометрия и последующее облучение выполнены в положении тела пациентки на животе на устройстве Belly Board. Адаптивность проводилась по тем же принципам, которые описаны в первом случае. Мы снова старались дистанционным облучением максимально соответствовать классической онкогинекологической методике IGABT – второго этапа стандартной сочетанной лучевой терапии.

**Рис. 4. Дозиметрические планы облучения. Объяснения в тексте. На этапах 1–3 синяя заливка показывает объем, облучаемый****фракцией 1,8 Гр, желтая – объем интегрированного буста 0,5 Гр.***Fig. 4. Dosimetric plans of exposure. Explanation is given in the text above. In the figures of phases 1-3 blue shading shows the volume exposed to the 1.8 Gy fraction, red shading represents the volume of the 0.5 Gy integrated boost.*

На 1-м этапе облучались матка, параметрии справа и слева, влагалище, парааортальные лимфатические узлы, узлы таза справа и слева общие, внутренние и наружные подвздошные, а также запирательные и пресакральные. Осуществлено 25 фракций по 1,8 Гр до СОД 45,0 Гр, с одновременным интегрированным бустом 0,5 Гр на опухоль шейки матки до СОД в этом месте 57,5 Гр. Дозиметрические планы всех этапов представлены на рис. 4.

На 2-м этапе облучался тот же объем, но без парааортальных лимфоузлов и адаптивно к изменившейся топографии злокачественного роста и критических органов согласно контрольной МРТ. РОД 1,8 Гр 5 фракций до СОД 54,0 Гр с одновременным интегрированным бустом 0,5 Гр на область опухоли шейки матки в режиме до СОД в зоне буста 69,0 Гр.

На 3-м этапе после очередной оценки динамики процесса и изменения синтопии мишени и критических органов облучались справа (зона высокого риска) GTV первичного очага, параметрии, верхняя и средняя трети влагалища, внутренние и наружные подвздошные лимфатические узлы. Осуществлены три фракции по 1,8 Гр до СОД 59,4 Гр с одновременным интегрированным бустом 0,5 Гр на опухоль шейки матки до СОД в зоне буста 75,9 Гр.

Промежуточная контрольная МРТ малого таза после третьего этапа химиолечевой терапии: МР-признаков персистирования опухоли в полости таза нет, постлучевые изменения. Контрольное ПЭТ-КТ в процессе химиолечевой терапии (перед 4-м этапом облучения): не выявлено очагов патологической метаболической активности, характерной для <sup>18</sup>FDG-позитивного неопластического процесса.

На 4-м этапе лучевого лечения адаптивно облучались опухоль шейки матки и локально метастазы в общем и внутреннем подвздошных лимфатических узлах справа. Доза на опухоль шейки матки с учетом предыдущих планов – 81,3 Гр, на пораженные лимфоузлы – 64,8 Гр.

При контрольном осмотре на этом этапе лечения у больной был выявлен умеренный цистит и вагинальный кандидоз.

Пятый этап лучевого лечения состоял из двух планов. По первому – облучалась опухоль шейки матки тремя фракциями по 1,8 Гр до СОД 86,7 Гр. Объем облучения вновь корректирован согласно новым МРТ и ПЭТ-КТ. Проведена новая КТ-топометрия с внутривенным контрастированием и новое оконтуривание объемов мишени и критических органов. Второй план 5-го этапа лучевого лечения состоял в локальном дооблучении двух выше описанных метастатических лимфатических узлов таза (правые общий и внутренний подвздошные) тремя фракциями по 1,8 Гр до СОД 70,2 Гр.

Химиотерапевтический компонент был представлен пятью курсами еженедельного введения карбоплатина (AUC 1,5).

Пациентка перенесла лечение относительно удовлетворительно, наблюдались явления химиолечевого цистита II степени.

Через 9 мес после окончания лечения на МРТ сохраняется картина полного ответа на лечение, макропризнаков рецидивной опухолевой ткани нет, постлучевые изменения шейки матки. На ПЭТ-КТ в то же время не выявлено очагов патологической метаболической активности, характерной для <sup>18</sup>FDG-позитивного неопластического процесса. Полный ответ заболевания на проведенное химиолечевое лечение. Данных, подтверждающих прогрессирование, не выявлено.

Гинекологический осмотр через 9 мес после лечения. Влагалище длиной 7 см, в куполе синехии разделены зеркалом и пальпаторно. Фрагментарно визуализирована шейка матки, маленькая, гладкая, без дефектов слизистой. Параметрии свободны с обеих сторон. Стенка таза свободная. Матка нормальных размеров, подвижна, безболезненна при пальпации. По данным гинекологического осмотра – норма, без клинических признаков поражения параметриев, постлучевые изменения влагалища по типу нежного спличного процесса. Трансвагинальное УЗИ: шейка матки длиной 22 мм, по толще передней губы несколько гиперэхогенных включений – следствие лучевой терапии. Матка размерами 41×38×45 мм, по задней стенке интерстициальный миоматозный узел 16×11 мм, полость матки расширена в нижней трети до 2,2 мм однородным анэхогенным содержимым, эндометрий 1 мм, однородный, яичники 18×10 мм, гомогенные, без фолликулов, свободной жидкости в малом тазу нет. Через 3 года субъективно и физикально без патологической динамики.

Максимальные дозы в 2 см<sup>3</sup> стенок дозолимитирующих органов представлены в таблице.

Допустимые пределы доз согласно протоколу RTOG 0126 для мочевого пузыря V15%<80 Гр, для прямой кишки V15%<75 Гр.

## Обсуждение

Мы описали два случая вынужденного нестандартного лечения РШМ, когда в силу невозможности выполнить брахитерапевтический этап нам пришлось модифицировать официальные рекомендации. Это было единственной возможностью спасти жизни пациенток. Оба случая могут считаться успешными, несмотря на то что были отягощены. Первый представил собой IVa стадию РШМ (FIGO), был вторым раком в жизни пациентки, протекал на фоне ВИЧ-инфекции 4a стадии и астенического синдрома после тяжелого COVID-19. Кроме того, облучение у нее проводилось после эмболизации маточных артерий, что делает опухоль менее радиочувствительной. Второе наблюдение представляет распространенную стадию РШМ (IIIС1) с метастазами в тазовые лимфатические узлы. Пациентки наблюдаются почти 3 и 3,5 года в состоянии клинической ремиссии и без осложнений. В обоих случаях мы построили свою модель облучения на основе международных рекомендаций по адаптивной брахитерапии РШМ (IGABT) [1], а также последних (2023) ESGO/ESTRO/ESP Guidelines [2].

Проводя только дистанционную радиотерапию по radicalной программе, т.е. унимодально, облучение

**Максимальные дозы в 2 см<sup>3</sup> стенок дозолимитирующих органов**  
 Maximum doses (Gy) per 2 cm<sup>3</sup> of the dose limiting organ wall

Наблюдение	Подведенная суммарная доза, Гр	Мочевой пузырь	Прямая кишка
1	80,6	74,7 Гр, 2 см <sup>3</sup> =3% объема стенки	74,2 Гр, 2 см <sup>3</sup> =4% объема стенки
2	86,7	76,5 Гр, 2 см <sup>3</sup> =2% объема стенки	75,5 Гр, 2 см <sup>3</sup> =6% объема стенки

адаптировалось к изменениям положения мишени и динамике ответа опухоли в процессе лечения. При этом использовалась методика IGRT в реальном времени. Таким образом, нашу методику можно назвать, употребляя по аналогии международные признанные обозначения, Image Guided Adaptive External Beam Radiation Therapy – IGAEVRT.

Основной контингент больных РШМ представлен лицами с заболеваниями от IA2 до IVB стадий. Главный лечебный фактор у них – ионизирующее излучение. Согласно клинической рекомендации ID:537 Минздрава России [3], лучевой компонент лечения основной массы больных РШМ состоит из дистанционного и брахитерапевтического этапов. Аналогичная тактика изложена в «Стандартах лучевой терапии» [4] и в клинических алгоритмах National Comprehensive Cancer Network (США) [5]. Однако издавна специалисты-онкогинекологи указывали на то, что стандартную официальную программу не удается осуществить довольно большому числу пациенток. В основном это случается из-за невозможности проведения внутривлагалищного/внутритканевого этапа облучения.

Обычно внутривлагалищный этап лучевого лечения не удается провести из-за невозможности ввести эндостат в закрытый после дистанционного этапа остаточной опухолью цервикальный канал. Бывает также обратная ситуация, когда после хорошего регресса опухоли на первом этапе химиолучевого лечения вместо цервикального канала получается большая полость, в которой нельзя однообразно и стабильно расположить эндостат с источником излучения. При описании таких наблюдений невозможность ввести или фиксировать эндостат наблюдалась у 59% больных [6]. Тогда больные попадают в критическое положение, угрожающее смертью от неизлеченного рака. Часть больных отказывается от брахитерапии или не переносит ее.

Есть и другие обстоятельства, препятствующие осуществлению внутривлагалищного/внутритканевого этапа. Например, в некоторых учреждениях, которым приходится лечить больных с раком шейки матки, нет реальной возможности проводить брахитерапию или проводить ее правильно. Учитывая трудности, с которыми сталкивается на практике радиотерапевт на брахитерапевтическом этапе лучевого лечения РШМ, некоторые врачи в борьбе за жизнь больной давно старались обойти считавшиеся незыблыми указания путем замены его на продолжающееся дистанционное облучение.

По-видимому, первая попытка самостоятельного дистанционного лучевого лечения РШМ принадлежит F. Baclesse в 1938 г. У него был облучатель с энергией всего 200 кВ, но он вылечил этим способом 9 человек из 63 (цит. по Acta Unio Internationalis Contra Cancrum,

1993) [7]. В 1954 г. H.-L. Kottmeier в статье «Современные направления в лечении рака шейки матки» [8] ссылается на работу F. Baclesse 1950 г. [9] о лечении только внешнем облучением. Автор говорит о том, что достижение удовлетворительных результатов требует индивидуального подхода и метод F. Baclesse показан определенным больным, и у них он «может быть лучше применения радия».

J. Castro и соавт. [10] в 1970 г. представили результаты дистанционного лучевого лечения 108 больных РШМ в University of Texas M.D. Anderson Hospital и в Tumor Institute of Houston. В их серии наблюдений «большинство из 84 больных со стадией III или IV не подходили для дополнительного лечения радием из-за распространенности болезни. Несколько больных от такого лечения отказались. Было 24 больных с менее продвинутой болезнью, которым внутривлагалищный радиевый источник не применялся, потому что: а) узкие своды влагалища, б) культи шейки слишком коротка, чтобы принять радиевые источники, в) латерализованная тазовая болезнь (стадия III), эффективность лечения которой радием сомнительна».

Одним из решающих факторов, определяющих неуспех лучевого лечения РШМ, считается неадекватное подведение дозы излучения по краям опухоли от брахитерапевтического компонента [11–13].

P. Ferreira и соавт. (1999) [14] поддерживают известное положение о необходимости сочетанной лучевой терапии, но сразу оговариваются: не всем больным можно провести брахитерапевтический этап облучения и тогда надо проводить дистанционное облучение по радикальной программе. У авторов под наблюдением с 1980 по 1997 г. было 1234 больных с РШМ, леченных ионизирующим излучением. Из них в исследование вошли 186 пациенток со стадией III–IV (хотя всего таких больных было 228). Брахитерапию не удалось провести у 109 из этих больных. Причины: большая остаточная опухоль, узкое влагалище, опухолевая язва во влагалище, прорастание в соседние органы, полость матки не подходит для установки аппликатора, непереносимость брахитерапии. Среди других причин были: тазовые абсцессы, психические заболевания, сопутствующие болезни и др., но обращает на себя внимание среди них личное решение больной.

Индийский коллектив авторов (E. Saibishkumar и соавт., 2005) [15] продемонстрировал возможность дистанционной лучевой терапии у больных с РШМ. Они описали результаты этого лечения у 146 человек из общего числа пролеченных 1069. Большинство больных – 124 пациентки имели стадию III–IV.

S. Killis и соавт. (2015) [16] обобщили результаты дистанционного лучевого лечения рака шейки матки

тринадцати радиотерапевтических учреждений. Вместо брахитерапии использовались протонный буст, трехмерная конформная лучевая терапия (3DCRT), облучение с модуляцией интенсивности пучков (IMRT) и стереотаксическая лучевая терапия (SBRT). Локальный контроль был достигнут в 75–100% случаев. Максимальная частота токсичности более II степени составила в одном исследовании 17%, в другом – 25%. В других случаях этот показатель чаще всего был равен нулю, но мог достигать 2, 4, 7, 8 и 14%. В своей статье под названием «Небрахитерапевтические альтернативы в радиотерапии рака шейки матки: почему нет?» авторы дают ответ: «Да». Выводы S. Kilic и соавт.: чтобы заменить брахитерапию бустерным облучением методами IMRT или SBRT, они обязательно должны соответствовать определенным жестким требованиям. Они касаются точности определения облучаемых объемов, оптимизации дозиметрических планов, адаптивному облучению с повторными визуализациями и др. Несоблюдение этих условий приведет к неправильному представлению об IMRT и SBRT и снижению их эффективности.

Для достижения хорошего местного контроля шейки матки должна получить не менее 70 Гр, но осложнения со стороны прямой кишки и мочевого пузыря после 60 Гр стремительно нарастают. Неспособность подвести требуемые дозы дистанционно из-за осложнений в прежние времена приводила к плохим результатам лечения и поддерживала мнение, что при радиотерапии РШМ без внутривеной брахитерапии не обойтись.

Современная аппаратура позволяет добиваться такого дозного распределения, которого мы ждем от внутривеной брахитерапии, но с минимумом осложнений [17]. Теперь на еще более современной аппаратуре мы это можем делать при помощи методики RapidArc [18].

Оказалось, чтобы сохранить жизнь больным с РШМ, надо затратить нетрадиционный ресурс. Очень трудо-

емко в радиотерапевтическом отделении многократно перепланировать лучевое лечение и применять on-line IGRT. К сожалению, представленная нами методика пока не везде может быть осуществлена, и мы пока не должны отказываться от сочетанной программы радиотерапии. Однако сегодня нельзя не видеть, что исторически сложившиеся понятия не должны быть догматичными, хотя бы потому, что это препятствие на пути прогресса. Видимо, пора направить приоритеты в организации здравоохранения хотя бы в онкогинекологии на решение онкологических и организационных вопросов, затраты на это вряд ли будут велики, а человеческая жизнь не имеет цены.

### Заключение

Требования к двухэтапному сочетанному лучевому лечению РШМ, заложенные в руководства несколько десятилетий назад, в условиях современной радиотерапии и онкологии не должны иметь свойства догмы. У части больных особенности болезни диктуют лечение по модифицированным рекомендациям. Методика IGAEERT, выполненная на современном методическом уровне, может быть успешной. В наше время сложились условия для внесения обновлений в принципы лучевого лечения РШМ. Это будет способствовать улучшению результатов лечения РШМ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Вклад авторов.** Авторы внесли равный вклад в разработку концепции статьи, подготовку и обсуждение черновика, анализ литературных данных и финальную проверку рукописи.

**Author's contribution.** All authors contribute equally to the conception of the article, preparing and talk over the draft, literature review and final control of the manuscript.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ислим (Салим) Нидаль** – канд. мед. наук, зав. Центром лучевой терапии Европейского медицинского центра; ассистент каф. радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: salnidal@yahoo.com; ORCID: 0000-0003-2630-4961

**Лойко Илья Евгеньевич** – врач-радиотерапевт Европейского медицинского центра. E-mail: iloyko@emsmos.ru; ORCID: 0000-0002-6909-8558

**Зверева Дарья Павловна** – врач-радиотерапевт Европейского медицинского центра. E-mail: dzvereva@emcmos.ru; ORCID: 0009-0009-8357-8011

**Столбовой Александр Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО; врач-радиотерапевт Европейского медицинского центра. E-mail: lefortovo@hotmail.com; ORCID: 0009-0000-4961-4810

**Рыжкин Сергей Александрович** – зав. каф., ФГБОУ ДПО РМАНПО; ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X

Поступила в редакцию: 10.04.2025

Поступила после рецензирования: 17.04.2025

Принята к публикации: 15.05.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Salim (Islim) Nidal** – Cand. Sci. (Med.), European Medical Center Russian, Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nsalim@emcmos.ru; ORCID: 0000-0003-2630-4961

**Ilya Loiko** – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: iloyko@emcmos.ru; ORCID: 0000-0002-6909-8558

**Darya Zvereva** – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: dzvereva@emcmos.ru; ORCID: 0009-0009-8357-8011

**Alexander V. Stolbovoy** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: lefortovo@hotmail.com; ORCID: 0009-0000-4961-4810

**Sergey A. Ryzhkin** – Head of the Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Kazan State Medical University. E-mail: rsa777@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-2595-353X

Received: 10.04.2025

Revised: 17.04.2025

Accepted: 15.05.2025



# Нервосберегающая радикальная гистерэктомия D-типа после внутриартериальной неоадъювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки (клинический случай)

А.С. Ямщикова<sup>1</sup>✉, М.А. Мешкова<sup>2</sup>, Х.Р. Мальцагова<sup>2</sup>, А.Г. Рерберг<sup>3</sup>, С.В. Мухтарулина<sup>2</sup>, М.О. Воздвиженский<sup>4</sup>, О.Д. Рябцева<sup>5</sup>, С.А. Иванов<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>2</sup> НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;

<sup>5</sup> ГБУЗ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер», Луганская народная республика, Луганск, Россия;

<sup>6</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉kolmykova1996@gmail.com

## Аннотация

Представлен клинический случай лечения пациентки с местнораспространенным раком шейки матки IIIC1 стадии, включающий проведение двух курсов внутриартериальной неоадъювантной химиотерапии с последующим выполнением нервосберегающей радикальной гистерэктомии D-типа. Лечение проводилось в соответствии с протоколом клинической апробации «Лечение больных нерезектируемым раком шейки матки II–III стадии методом неоадъювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины» (индекс протокола: 2020-36-49). Описана техника хирургического вмешательства по типу радикальной гистерэктомии D-типа, с прицельным сохранением тазовых вегетативных нервных структур и предотвращением функциональных осложнений со стороны мочевыделительной системы. Учитывая молодой возраст пациентки, послеоперационное восстановление функции мочевого пузыря в короткие сроки, предложенный метод хирургического лечения рассматривается как подтверждение функциональной безопасности предложенного подхода, а следовательно, возможности своевременного проведения адъювантного лечения. Клиническое наблюдение подчеркивает потенциал комбинированного лечения с сохранением качества жизни без ущерба для онкологической радикальности.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, внутриартериальная неоадъювантная химиотерапия, нервосберегающая радикальная гистерэктомия D-типа, нервосберегающая хирургия, адъювантная химиолучевая терапия.

**Для цитирования:** Ямщикова А.С., Мешкова М.А., Мальцагова Х.Р., Рерберг А.Г., Мухтарулина С.В., Воздвиженский М.О., Рябцева О.Д., Иванов С.А. Нервосберегающая радикальная гистерэктомия D-типа после внутриартериальной неоадъювантной химиотерапии при местнораспространенном раке шейки матки (клинический случай). *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 31–36. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00727

## Nerve-sparing radical hysterectomy (D-type) after intra-arterial neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (case report)

Anastasia S. Yamshchikova<sup>1</sup>✉, Maria A. Meshkova<sup>2</sup>, Kheda R. Maltsagova<sup>2</sup>, Andrei G. Rerberg<sup>3</sup>, Svetlana V. Mukhtarulina<sup>2</sup>, Mikhail O. Vozdvijenskiy<sup>4</sup>, Olga D. Ryabceva<sup>5</sup>, Sergey A. Ivanov<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

<sup>2</sup> Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;

<sup>5</sup> Luhansk Republican Clinical Oncology Dispensary, Luhansk People's Republic, Luhansk, Russia;

<sup>6</sup> Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉kolmykova1996@gmail.com

## Abstract

We present a clinical case of a patient with locally advanced cervical cancer, FIGO stage IIIC1, who received two cycles of intra-arterial neoadjuvant chemotherapy followed by a nerve-sparing radical hysterectomy (D-type). Treatment was carried out in accordance with the clinical testing protocol “Treatment of patients with unresectable stage II–III cervical cancer using neoadjuvant combined chemotherapy with super-selective administration of platinum agents” (protocol index: 2020-36-49). We describe the surgical technique of D-type radical hysterectomy with targeted preservation of the pelvic autonomic nerves. This technique of operation prevents urinary tract functional complications. Case report demonstrate that most bladder function recovery occurs within one month after surgery due to preserve quality of life without compromising oncologic radicality.

**Keywords:** locally advanced cervical cancer, intra-arterial neoadjuvant chemotherapy, D-type nerve-sparing radical hysterectomy, nerve-sparing surgery, adjuvant chemoradiotherapy.

**For citation:** Yamschikova A.S., Meshkova M.A., Maltsagova Kh.R., Rerberg A.G., Mukhtarulina S.V., Vozdvijenskiy M.O., Ryabtseva O.D., Ivanov S.A. Nerve-sparing radical hysterectomy (D-type) after intra-arterial neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer (case report). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 31–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00727

По данным GLOBOCAN за 2022 г., рак шейки матки (РШМ) занимает 4-е место среди онкологических заболеваний у женщин во всем мире, с ежегодной заболеваемостью более 600 тыс. и смертностью свыше 340 тыс. случаев. Несмотря на доступность скрининговых программ и вакцинации против вируса папилломы человека, в странах с низким и средним уровнем дохода РШМ по-прежнему остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований у женщин репродуктивного возраста [1].

В Российской Федерации в 2023 г. зарегистрировано 18 423 новых случаев инвазивного РШМ, при этом доля местнораспространенных форм (IB2–IIIB стадии по FIGO) остается высокой, составляя до 52,3% от впервые выявленных случаев [2]. Стандартом лечения местнораспространенного РШМ (МРРШМ) во многих странах является сочетанная химиотерапия (ХЛТ), однако в последние годы активно исследуются альтернативные стратегии, включая неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) с последующей радикальной гистерэктомией, особенно в регионах с ограниченным доступом к современным радиотерапевтическим технологиям [3–5].

Одним из ограничений хирургического этапа при МРРШМ остается высокий риск послеоперационных осложнений, особенно со стороны мочевыделительной системы. Согласно данным различных исследований, нарушения функции мочевого пузыря (включая атонию, задержку мочи, нарушение сенсорики) после радикальной гистерэктомии D-типа наблюдаются у 40–80% пациенток [6–8]. Это существенно снижает качество жизни и требует разработки новых хирургических подходов, позволяющих одновременно достичь онкологической радикальности и сохранить функцию тазовых нервных структур.

Одним из направлений совершенствования лечения МРРШМ стала НАХТ, предшествующая хирургическому этапу. Проведение НАХТ позволяет уменьшить объем опухоли, снизить выраженность инфильтративного роста и повысить частоту полных резекций (Ro) даже при наличии поражения параметральных тканей или метастазов в лимфатические узлы. Согласно результатам ряда метаанализов, применение НАХТ с последующим хирургическим лечением обеспечивает 5-летнюю безрецидивную выживаемость до 75–80% у пациенток со стадиями IB2–IIIB РШМ, что сопоставимо или превышает показатели при стандартной ХЛТ в отдельных когортах [9–11].

Дополнительным преимуществом НАХТ является возможность выполнить операцию с меньшими техническими сложностями, особенно при использовании внутриартериального пути введения цитостатиков. Такой подход позволяет достичь более высокой локальной концентрации препаратов в зоне опухоли, одновременно снижая системную токсичность. Внутриартериальная химиотерапия через маточные артерии показала эффективность в снижении объема первичной опухоли, размеров метастатических лимфоузлов и степени вовлеченности параметрия [12].

Несмотря на улучшение непосредственных онкологических результатов, хирургический этап у пациенток после НАХТ требует особой осторожности. Расширен-

ные резекции параметрия при операциях типа С и D сопряжены с риском повреждения тазовых вегетативных нервных сплетений, гипогастральных нервов, нервов мочевого пузыря и уретры. Такие повреждения могут приводить к выраженным урогенитальным и сексуальным дисфункциям.

В связи с этим актуальной задачей становится разработка хирургической техники, позволяющей достичь онкологической радикальности при одновременном сохранении нервных структур, отвечающих за функцию органов малого таза. Одним из таких решений является нервосберегающая радикальная гистерэктомия D-типа, основанная на принципах онтогенетической анатомии. Эта методика позволяет сохранить ключевые элементы вегетативной иннервации, включая гипогастральные нервы и мезоуретральные ткани, даже при выполнении расширенной резекции латерального параметрия и тазовых сосудов.

Отличительной особенностью данного подхода является прицельное сохранение тазовых вегетативных нервных структур. Во время вмешательства выполняется точная диссекция околопузырного и околопрямокишечного пространств, последовательное лигирование сосудов бассейна внутренних подвздошных артерий, а также выделение пузырных нервов из зоны так называемого пространства Ябуки [13]. Такой алгоритм обеспечивает минимальную травматизацию нейрональных структур и позволяет существенно снизить риск послеоперационных уродинамических нарушений без ущерба для радикальности онкологического лечения.

Научных исследований, направленных на изучение онкологической и функциональной эффективности радикальной нервосберегающей гистерэктомии D-типа, в мировой периодической литературе не представлено.

Таким образом, изучение нервосберегающего подхода в рамках комбинированного лечения при локальной распространенности опухоли представляется перспективным и демонстрирует высокую функциональную и онкологическую безопасность данного вмешательства.

### Клинический случай

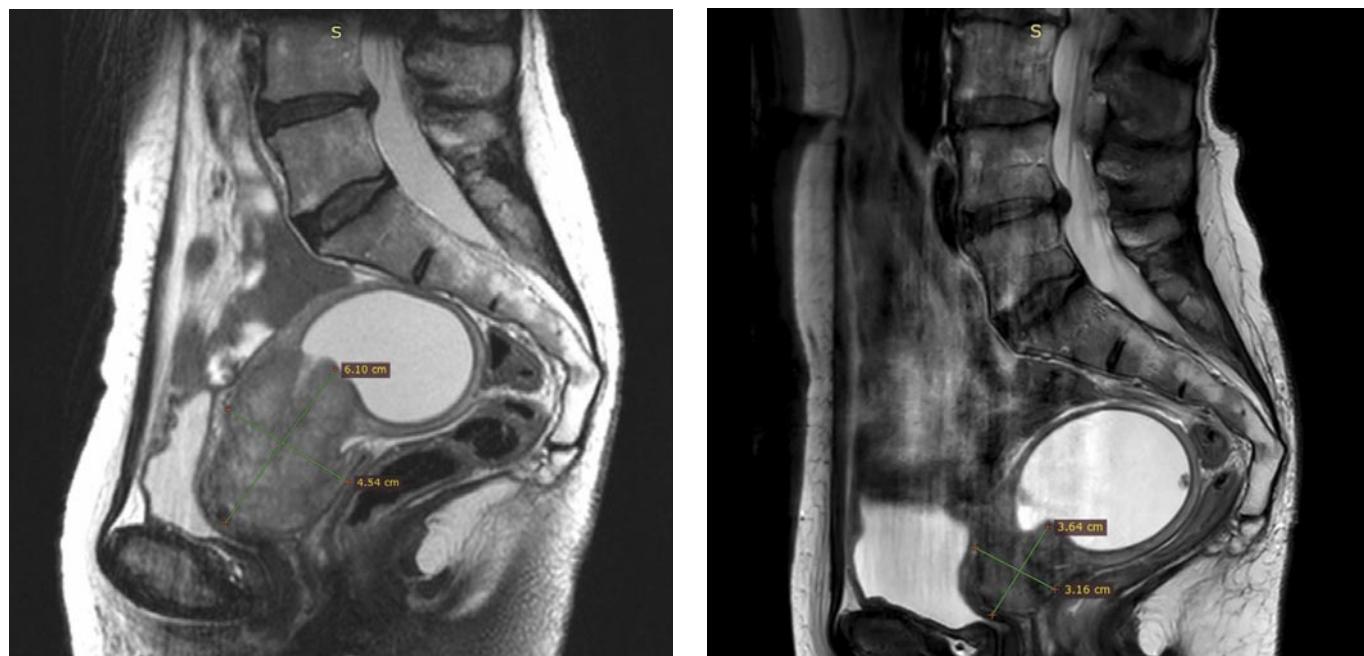
Пациентка Г., 28 лет. Обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на ациклические и контактные кровянистые выделения из половых путей. При гинекологическом осмотре визуализировалась опухоль шейки матки с переходом на левый свод влагалища, левый параметрий укорочен, прищечный инфильтрат. Тело матки не увеличено, обычной плотности, подвижное, безболезненное. Придатки справа и слева не определяются, область их безболезненна. Дугласов карман свободен.

По результатам биопсии был верифицирован диагноз: плоскоклеточный неороговевающий РШМ. Уровень опухолевого маркера SCC до начала лечения составил 2,9 нг/мл (норма: 0–1,5 нг/мл).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием выявила опухолевое образование в области наружного зева справа, с распространением на передний свод влагалища, минимальным вовлечением параметрия, без

**Рис. 1. Сагиттальный срез МРТ малого таза с внутривенным контрастированием до химиотерапии – а; сагиттальный срез МРТ малого таза после химиотерапии – б.**

Fig. 1. Sagittal MRI scan of the pelvis with intravenous contrast before chemotherapy – a; sagittal MRI scan of the pelvis after chemotherapy – b.



распространения в цервикальный канал и тело матки. Размер опухоли составил  $36 \times 37 \times 20$  мм. Также визуализировался единичный опухолевый отсев в левом параметрии до  $13 \times 12 \times 11$  мм и увеличенные наружные подвздошные лимфоузлы слева до 12 мм по короткой оси. Компьютерная томография грудной и брюшной полостей – без очаговой патологии (рис. 1, а).

На основании клинико-инструментальных и морфологических данных установлен диагноз: РШМ cT2bN1Mo, IIIС1 (по FIGO, 2018).

С учетом локализации процесса, вовлечения параметрия и регионарных лимфатических узлов на онкологическом консилиуме было принято решение о проведении первого этапа комбинированного лечения – двух курсов внутриартериальной суперселективной химиотерапии, выполненной в соответствии с протоколом клинической апробации «Лечение больных нерезектильным раком шейки матки II–III стадии методом неоадьювантной комбинированной химиотерапии с использованием суперселективного введения препаратов платины» (индекс протокола: 2020-36-49).

Химиотерапия проводилась по следующей схеме:

- 1-й день: внутриартериальное введение цисплатина в дозе  $75$  мг/м $^2$ , равномерно поочередно инфузированного в правую и левую маточные артерии;
- 2-й день: внутривенное введение паклитаксела в дозе  $175$  мг/м $^2$ .

Каждый курс включал двухдневное лечение с интервалом 21 день. Препараты переносились удовлетворительно, без развития серьезных осложнений. Для контроля токсичности применялись стандартные режимы премедикации и гипергидратации.

По результатам контрольного клинико-инструментального обследования после двух курсов терапии был зафиксирован частичный ответ. Уровень опухолевого маркера SCC снизился до 0,8 нг/мл.

Повторная МРТ малого таза с контрастированием выявила положительную динамику (см. рис. 1, б): шейка матки имела четкие контуры, размеры –  $25 \times 38 \times 22$  мм, по передней губе определялся участок с ограничением диффузии до  $16 \times 8$  мм, протяженностью до 10 мм, не отмечено распространения на параметрии и своды влагалища, ранее визуализированный отсев в левом параметрии не определялся, размеры измененных лимфоузлов уменьшились до 8 мм по короткой оси.

Таким образом, по совокупности клинических, лабораторных и лучевых данных (по критериям RECIST 1.1) зафиксирован выраженный частичный ответ, что создало предпосылки для проведения 2-го этапа комбинированного лечения – нервосберегающей радикальной гистеректомии D-типа с маточными трубами и транспозицией яичников, а также нервосберегающей парааортальной лимфаденэктомии III уровня (до уровня нижней брыжеечной артерии).

С целью исключения дисфункции нижних мочевых путей в дооперационном периоде пациентке проведено комплексное уродинамическое исследование, результаты которого свидетельствовали о сохраненной функции нижних мочевых путей:

- объем выделенной мочи – 82 мл, остаточной мочи – 0 мл;
- чувствительность мочевого пузыря сохранена: первое ощущение – при наполнении 159 мл, нормальный позыв – при 263 мл;
- максимальная цистометрическая емкость – 300 мл;
- моторная активность детрузора не зарегистрирована;
- признаков сфинктерной дискоординации не выявлено;
- комплаентность не нарушена.

После оценки функционального состояния и отсутствия противопоказаний пациентка была допущена к хирургическому лечению.

Рис. 2. 1 – околопузырное пространство;  
2 – околопрямокишечное пространство; 3 – проекция  
кардинальной связки (бокового параметрия).  
Fig. 2. 1 – paravesical space; 2 – pararectal space; 3 – projection of the cardinal ligament (lateral parametrium).

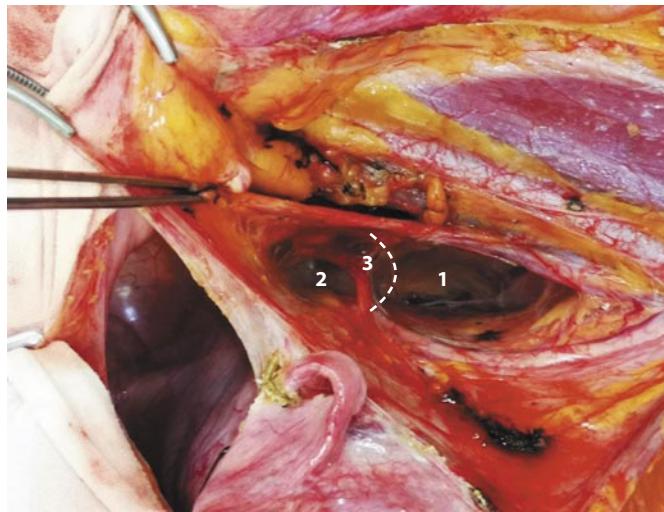


Рис. 3. Диссекция мезоуретральной пластиинки справа  
с сохранением мочеточника и гипогастрального нерва:  
1 – мочеточник; 2 – мезоуретральная пластиинка;  
3 – гипогастральный нерв; 4 – тазовые внутренностные нервы  
из корешков крестцового сплетения S2–S4; 5 – нижнее  
гипогастральное (тазовое) сплетение; 6 – верхняя пузырная  
артерия.  
Fig. 3. Dissection of the right mesoureteral plate with preservation of the ureter and hypogastric nerve: 1 – ureter; 2 – mesoureteral plate; 3 – hypogastric nerve; 4 – pelvic splanchnic nerves from the sacral plexus roots S2–S4; 5 – inferior hypogastric (pelvic) plexus; 6 – superior vesical artery.

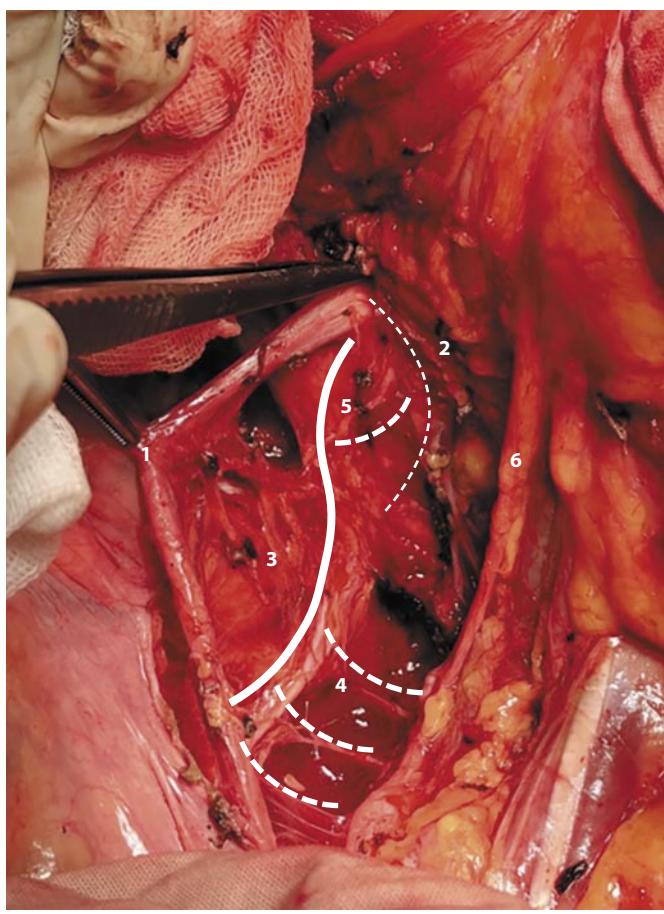


Рис. 4. Резекция сосудов бассейна внутренних подвздошных  
сосудов с лигированием артерий и вен слева. Крестцовое  
сплетение и диафрагма таза в дне раны. Мезоуретральная  
пластиинка сохранена. 1 – культия внутренней подвздошной вены;  
2 – внутренняя подвздошная артерия; 3 – культия маточной  
артерии; 4 – верхняя пузырная артерия; 5 – крестцовое  
сплетение; 6 – мочеточник; 7 – мезоуретральная пластина;  
8 – общая левая подвздошная вена; 9 – наружная подвздошная  
вена; 10 – наружная подвздошная артерия; 11 – подвздошно-  
поясничная мышца; 12 – мыс крестца; 13 – обтuratorный нерв.  
Fig. 4. Resection of the vessels of the internal iliac basin with ligation of arteries and veins on the left. The sacral plexus and pelvic diaphragm are visible at the bottom of the wound. The mesoureteral plate is preserved. 1 – stump of the internal iliac vein; 2 – internal iliac artery; 3 – stump of the uterine artery; 4 – superior vesical artery; 5 – sacral plexus; 6 – ureter; 7 – mesoureteral plate; 8 – left common iliac vein; 9 – external iliac vein; 10 – external iliac artery; 11 – iliopsoas muscle; 12 – sacral promontory; 13 – obturator nerve.

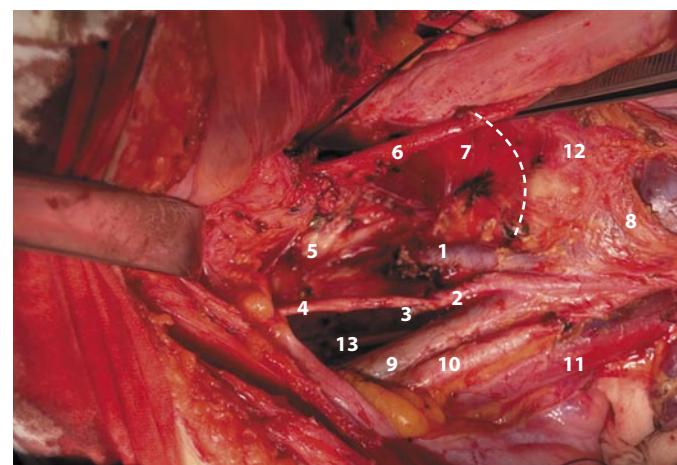
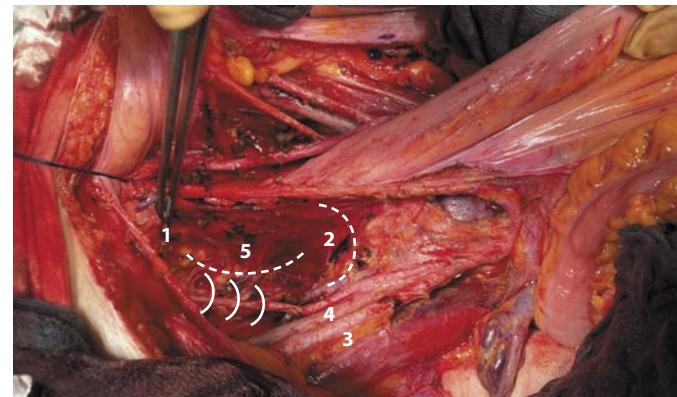


Рис. 5. Пузырные веточки тазового сплетения слева:  
1 – пузырные нервы тазового сплетения; 2 – левый мочеточник,  
гипогастральный нерв в составе мезоуретральной пластиинки;  
3 – левая наружная подвздошная артерия и вена; 4 – левая  
внутренняя подвздошная артерия, культия левой подвздошной  
вены, культия левой маточной артерии; 5 – вегетативная нервная  
система малого таза: левый гипогастральный нерв, тазовые  
внутренностные нервы S2–S4, левые пузырные нервы.  
Fig. 5. Vesical branches of the left pelvic plexus. 1 – vesical nerves of the pelvic plexus; 2 – left ureter, hypogastric nerve within the mesoureteral plate; 3 – left external iliac artery and vein; 4 – left internal iliac artery, stump of the left iliac vein, stump of the left uterine artery; 5 – autonomic nervous system of the pelvis: left hypogastric nerve, pelvic splanchnic nerves S2–S4, left vesical nerves.



В январе 2023 г. пациентке выполнено хирургическое вмешательство в объеме нервосберегающей радикальной гистерэктомии D-типа, с маточными трубами, транспозицией яичников и нервосберегающей парааортальной лимфаденэктомией III уровня (до уровня нижней брыжеечной артерии).

Основные этапы операции:

- 1-й этап: выполнена диссекция околопузырного и околопрямокишечного пространств (рис. 2).
- 2-й этап: в составе мезоуретеров сохранялись мочеточники и гипогастральные нервы симпатической нервной системы с двух сторон. Гипогастральные нервы проходят в составе мезоуретральной пластиинки на 1,5–2,0 см ниже уровня мочеточника. После отведения мезоуретральных пластиин латерально к стенке таза выполняли удаление крестцово-маточной связки (задний параметрий) от крестца до уровня влагалища с двух сторон (рис. 3);
- 3-й этап: проведена резекция сосудов бассейна внутренних подвздошных артерий и вен. Маточные, обтураторные артерии, внутренние подвздошные вены и их притоки, кроме верхних ягодичных вен и верхних пузырных артерий пересечены и перевязаны, либо клипированы. После визуализации нижних гипогастральных (газовых) сплетений, состоящих из волокон симпатической и парасимпатической нервной системы, ориентиром которых служила глубокая маточная вена, боковой параметрий (кардинальная связка) в составе которого были резецированные сосуды с фасцией таза, отведены к матке. В дне раны визуализировались: крестцовое сплетение, тазовые внутренностные нервы S2-S4 парасимпатической нервной системы (рис. 3, 4);

• 4-й этап: после лигирования пузырных вен, визуализации пузырных нервов выполнено удаление переднего параметрия (пузырно-влагалищной связки). Пузырные нервы выходят в каудальном направлении из тазовых сплетений, проходят в составе задней части пузырно-влагалищной связки. Важно отметить, что после пересечения пузырных вен, целесообразно отвести мочеточник латерально к стенке таза и с помощью рабочего тупфера проследить ход пузырных нервов. После чего ткани передней и задних частей пузырно-влагалищной связки могут быть отведены к матке (рис. 5).

- 5-й этап: на заключительном этапе паравагинальные ткани отсечены на уровне средней и нижней трети влагалища.

Продолжительность операции составила 210 мин. Интраоперационная кровопотеря не превысила 150 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. Длительность катетеризации мочевого пузыря составила 7 сут, восстановление функции нижних мочевых путей по критерию объем остаточной мочи менее 100 мл составила 7 сут. Дренаж из брюшной полости удален на 8-е сутки после биохимического контроля отделяемого (мочевина, креатинин); среднесуточное отделяемое –  $230 \pm 50$  мл/сут.

На рис. 6 представлен макропрепарат, на котором можно отметить широкое иссечение параметральных тканей. По данным морфологического исследования: в шейке матки – плоскоклеточный рак с признаками лечебного патоморфоза I степени, глубина инвазии – 11 мм (толщина шейки – 12 мм); фокусы периневральной, периваскулярной и интрамуральной инвазии; в одном из 16 тазовых лимфоузлов справа и в одном из 11 слева – метастазы плоскоклеточного рака без инвазии капсулы; в 15 парааортальных лимфоузлах ме-

**Рис. 6. Макропрепарат после нервосберегающей радикальной гистерэктомии D-типа: матка с шейкой, параметриями и влагалищной манжетой; шейка на сагиттальном разрезе.**

*Fig. 6. Macroscopic specimen after nerve-sparing type D radical hysterectomy: uterus with cervix, parametria, and vaginal cuff; cervix on sagittal section.*



тастазов не выявлено; края резекции параметриев и влагалища интактны.

Таким образом, диагноз после операции сформирован как РШМ урT1b1N1Mo, Ro, Pn1, LV1 (по классификации FIGO, 2018).

Спустя 2 мес после операции, до проведения лучевой терапии выполнено повторное уродинамическое исследование – нарушений по сравнению с дооперационным уровнем не выявлено. Объем выделенной мочи – 501 мл, остаточной – 0 мл, моторная активность детрузора не регистрировалась, чувствительность мочевого пузыря умеренно снижена, кашлевые пробы отрицательные.

С учетом стадии заболевания и данных гистологического заключения на онкологическом консилиуме пациентке было рекомендовано проведение адьювантной сочетанной ХЛТ. Лечение включало дистанционную лучевую терапию (суммарная очаговая доза – СОД 48 Гр) с последующей внутриполостной лучевой терапией (СОД 10 Гр) в комбинации с введением цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в качестве радиомодификатора. Курс терапии был начат в апреле и завершен в мае 2023 г.

Дальнейшее наблюдение проводится каждые 6 мес. При контрольных обследованиях (осмотр, МРТ малого таза, ультразвуковой контроль) признаков рецидива/прогрессирования не выявлено. По состоянию на август 2025 г. у пациентки отмечается полная ремиссия опухолевого процесса. Время наблюдения составляет 2 года 3 мес (27 мес).

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешного применения комбинированного лечения у пациентки с МРРШМ ПС1 стадии, включающего внутриартериальную неоадьювантную химиотерапию и последующее выполнение поэтапной нервосберегающей радикальной гистерэктомии D-типа.

Методика операции защищена патентом Российской Федерации №2840203 «Способ комбинированного лече-

ния местнораспространенного рака шейки матки» (пата-  
тентообладатель – ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава  
России; авторы: Мухтарулина С.В., Рерберг А.Г.,  
Мешкова М.А., Мальцагова Х.Р., Ямщикова А.С., Болотина  
Л.В., Каприн А.Д.; дата государственной регистрации  
19.05.2025; срок действия исключительного права  
до 25.11.2044).

Учитывая отсутствие клинических исследований в мировой периодической литературе, изучение данной методики считаем перспективным. Дальнейшее исследование позволит уточнить показания к выполнению хирургического вмешательства, степень ее онкологической радикальности, наряду с функциональной безопасностью предложенного подхода. Необходимо дополнить, что нервосберегающую хирургию на фоне неоадьювантной внутриартериальной химиотерапии можно отнести к крайне трудоемким и сложным операциям, выполнение которых должно проводиться в специализированных центрах, высококвалифицированными кадрами, что обеспечит адекватный контроль над заболеванием при сохранении функции нижних мочевых путей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Источник финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ямщикова Анастасия Сергеевна** – врач-онколог отделения хирургического и консервативного лечения лучевых повреждений с группой реконструктивно-пластической хирургии, МРНЦ им. А.Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kolmykova1996@gmail.com; ORCID: 0009-0000-3393-8191

**Мешкова Мария Александровна** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mari.meshkova.95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3961-921X

**Мальцагова Хеда Рамзановна** – врач-онколог отделения гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: gynecology123ht@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1308-4130

**Рерберг Андрей Георгиевич** – канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: arerberg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8499-2876

**Мухтарулина Светлана Валерьевна** – д-р мед. наук, зав. отделением гинекологии с химиотерапией, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: svmukhtarulina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7481-9631

**Воздвиженский Михаил Олегович** – д-р мед. наук, зам. глав. врача по лечебной работе, Самарский областной клинический онкологический диспансер. E-mail: VozdvijenskiyMO@samaraonko.ru; ORCID 0009-0003-9941-4894

**Рябцева Ольга Дмитриевна** – канд. мед. наук, глав. врач, ГБУЗ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер». E-mail: rabzevaolga2023@mail.ru; ORCID: 0009-0716-6780

**Иванов Сергей Анатольевич** – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенорадиологии им. В.П. Харченко медицинского института РУДН; директор МРНЦ им. А.Ф. Цыбы – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0001-7689-6032;

Поступила в редакцию: 22.10.2025

Поступила после рецензирования: 29.10.2025

Принята к публикации: 30.10.2025

**The source of financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Respect for patients' rights and bioethics principles.** The patient signed the informed consent for personal data publication.

## Вклад авторов:

А.С. Ямщикова – проведение статистической обработки, написание статьи; М.А. Мешкова – сбор и статистическая обработка материала, работа над иллюстративным материалом; Х.Р. Мальцагова – работа над иллюстративным материалом; А.Г. Рерберг – описание методики неоадьювантной суперселективной внутриартериальной химиотерапии, подбор методик, участие в разработке концепции статьи; С.В. Мухтарулина – описание методики нервосберегающей радикальной гистерэктомии D-типа, разработка дизайна исследования, подбор методик, участие в разработке концепции статьи, редактирование текста статьи; М.О. Воздвиженский – обсуждение тактики лечения, редактирование текста статьи; О.Д. Рябцева – участие в разработке концепции статьи; С.А. Иванов – разработка дизайна исследования, подбор методик, участие в разработке концепции статьи.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## Author contribution:

A.S. Yamshchikova – statistical processing, manuscript writing; M.A. Meshkova – data acquisition and statistical processing, work on illustrations; Kh.R. Maltsagova – work on illustrations; A.G. Rerberg – description of the neoadjuvant superselective intra-arterial infusion chemotherapy method, method selection, part in the development of the paper concept; S.V. Mukhtarulina – description of the type D nerve-sparing radical hysterectomy method, research design development, method selection, part in the development of the paper concept, manuscript editing; M.O. Vozdvizhensky – treatment tactics discussion, manuscript editing; O.D. Ryabtseva – part in the development of the paper concept; S.A. Ivanov – research design development, method selection, part in the development of the paper concept. All authors contributed greatly to the research procedure, manuscript writing, read and approved the final version before publishing.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia S. Yamshchikova** – Oncologist, Tsyb Medical Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: kolmykova1996@gmail.com; ORCID: 0009-0000-3393-8191

**Maria A. Meshkova** – Cand. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: mari.meshkova.95@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3961-921X

**Kheda R. Maltsagova** – Oncologist, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: gynecology123ht@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1308-4130

**Andrei G. Rerberg** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: arerberg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8499-2876

**Svetlana V. Mukhtarulina** – Dr. Sci. (Med.), Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: svmukhtarulina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7481-9631

**Mikhail O. Vozdvizhenskiy** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Work, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: VozdvizhenskiyMO@samaraonko.ru; ORCID 0009-0003-9941-4894

**Olga D. Ryabtseva** – Cand. Sci. (Med.), Luhansk Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rabzevaolga2023@mail.ru; ORCID: 0009-0004-0716-6780

**Sergey A. Ivanov** – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., RUDN University; Director, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0001-7689-6032; E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru;

Received: 22.10.2025

Revised: 29.10.2025

Accepted: 30.10.2025



# Multisite recurrence of dermatofibrosarcoma protuberans with high-grade fibrosarcomatous transformation: a case report

Rawia Mubarak Mohamed<sup>1</sup>, Ashraf ALakkad<sup>2</sup>, Babitha Alingal Mohammed<sup>3</sup>, Hazem Muhammad ALmasarei<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Anatomic Pathology, Burjeel Medical City, Abu Dhabi, UAE;

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Madinat Zayed Hospital, AL Dhafra Region, UAE;

<sup>3</sup> Department of Anatomic Pathology, Burjeel Medical City, Abu Dhabi, UAE;

<sup>4</sup> Department of diagnostic and Interventional radiology, Madinat Zayed Hospital, AL Dhafra Region, UAE

## Abstract

**Background.** Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare, locally aggressive soft tissue sarcoma with a high recurrence rate. The fibrosarcomatous transformation of DFSP (FS-DFSP) is associated with increased metastatic potential and poorer prognosis. Management typically involves wide surgical excision with clear margins, but recurrent and metastatic cases require a multidisciplinary approach, including radiation therapy and systemic treatment.

**Case presentation.** We report a 37-year-old female with a history of recurrent DFSP involving the left posterior chest wall. She underwent multiple surgical resections in Egypt (2017, 2019, 2022), with a subsequent recurrence requiring wide local excision and adjuvant radiation therapy (50 Gy in 25 fractions) in 2022. In October 2023, evaluation revealed a recurrent 10×8 cm mass infiltrating the posterior chest wall. MRI confirmed the involvement of the underlying ribs and intercostal muscles. She underwent extensive resection with plastic reconstruction in November 2023, with pathology confirming Grade 3 FS-DFSP (14×13×6 cm) with negative margins. Postoperatively, wound healing progressed to 80%, and adjuvant AIM chemotherapy was planned. However, in November 2024, imaging detected a new 8.8×9×8 cm mass in the pancreatic head involving the superior mesenteric vein. Biopsy confirmed DFSP recurrence. The patient underwent ERCP with stent placement and was re-evaluated for further surgical and oncological management.

**Conclusion.** This case highlights the aggressive nature of FS-DFSP with multisite recurrence, necessitating ongoing surveillance and a multidisciplinary treatment approach. Despite repeated resections and adjuvant therapies, disease progression underscores the need for novel therapeutic strategies to improve long-term outcomes in high-grade DFSP.

**Keywords:** Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous transformation, recurrent sarcoma, chest wall tumor, pancreatic metastasis.

**For citation:** Rawia Mubarak Mohamed, Ashraf ALakkad, Babitha Alingal Mohammed, Hazem Muhammad ALmasarei. Multisite recurrence of dermatofibrosarcoma protuberans with high-grade fibrosarcomatous transformation: a case report. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 37–43 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00728

## Многоочаговый рецидив выбухающей дерматофиброзаркомы с трансформацией в высокодифференцированную фиброзаркому: клинический случай

Равия Мубарак Мохамед<sup>1</sup>, Ашраф Альаккад<sup>2</sup>, Бабита Алингаль Мохаммед<sup>3</sup>,  
Хазем Мухаммад Альмасарей<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Кафедра патологической анатомии, Медицинский городок Бурджил, Абу-Даби, ОАЭ;

<sup>2</sup> Кафедра внутренних болезней, Больница Мадинат Зайд, Регион Аль-Дафра, ОАЭ;

<sup>3</sup> Кафедра патологической анатомии, Медицинский городок Бурджил, Абу-Даби, ОАЭ;

<sup>4</sup> Кафедра диагностической и интервенционной радиологии, Больница Мадинат Зайд, Регион Аль-Дафра, ОАЭ

## Аннотация

**Введение.** Выбухающая дерматофиброзаркома – это редкая локально агрессивная саркома мягких тканей с высокой частотой рецидивов. Трансформация в фиброзаркому при выбухающей дерматофиброзаркоме связана с повышением метастатического потенциала и худшим прогнозом. Лечение обычно предполагает широкое иссечение с отступом от краев, однако в случаях рецидивов и метастазирования необходимо использовать мультидисциплинарный подход, в том числе лучевую терапию и системное лечение.

**Клинический случай.** Представлено описание случая 37-летней пациентки с рецидивом выбухающей дерматофиброзаркомы в задней грудной стенке слева. Она перенесла несколько операций по иссечению опухоли в Египте (в 2017 г., 2019 г. и 2022 г.), после которых имел место рецидив, в связи с чем в 2022 г. потребовалась широкое иссечение опухоли и адьювантная лучевая терапия (50 Гр, 25 фракций). В октябре 2023 г. обследование выявило рецидив – образование размером 10×8 см, проникающее в заднюю грудную стенку. Магнитно-резонансная томография подтвердила поражение нижележащих ребер и межреберных мышц. В ноябре 2023 г. пациентку выполнили обширную резекцию и реконструктивно-пластиическую операцию, патологоанатомическое исследование подтвердило трансформацию в фиброзаркому при выбухающей дерматофиброзаркоме 3-й степени злокачественности (14×13×6 см) с негативными краями резекции. В послеоперационном периоде после заживления раны на 80% была запланирована адьювантная AIM-химиотерапия. Однако в ноябре 2024 г. томография выявила новое образование размером 8.8×9×8 см в головке поджелудочной железы, распространяющееся на верхнюю брыжеечную вену. Биопсия подтвердила рецидив выбухающей дерматофиброзаркомы. Пациентке выполнили эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию и стентирование, после чего ее обследовали на предмет дальнейшего хирургического вмешательства и лечения рака.

**Заключение.** Представленный случай демонстрирует агрессивный характер трансформации в фиброзаркому при многоочаговом рецидиве выбухающей дерматофиброзаркомы, обуславливающий необходимость наблюдения и применения мультидисциплинарного

подхода к лечению. Прогрессирование заболевания, несмотря на повторные иссечения и курсы адьювантной терапии, подчеркивает необходимость применения новых терапевтических стратегий для улучшения долгосрочных результатов при выбухающей дерматофиброзаркоме высокой степени злокачественности.

**Ключевые слова:** выбухающая дерматофиброзаркома, трансформация в фиброзаркому, рецидив саркомы, опухоль грудной стенки, метастазы в поджелудочной железе.

**Для цитирования:** Равия Мубарак Мухамед, Ашраф Альяккад, Бабита Алингаль Мухаммед, Хазем Мухаммад Альмасарей. Многоочаговый рецидив выбухающей дерматофиброзаркомы с трансформацией в высокодифференцированную фиброзаркому: клинический случай. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 37–43 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00728

## Introduction

Dermatofibrosarcoma protuberans is a type of skin cancer that tends to be locally aggressive [1]. It recurs in the same area but doesn't usually spread to other parts of the body [2]. Taylor first recognized this tumor in 1890, and then Darrier described it in 1924, but Hoffman coined the term "dermatofibrosarcoma protuberans" in 1925 [3, 4]. Reports indicate that it affects various body surfaces, primarily the trunk (42–72%), then the extremities (16–30%), and less frequently the head and neck (10–16%) [2]. Even though it makes up less than 0.1% of all malignant neoplasms, it is actually the most common skin sarcoma, accounting for nearly 1% of all soft tissue sarcomas, over 1% of all malignant tumors in the head and neck, and 7% of all head and neck sarcomas [5].

Patients with the fibrosarcomatous variant have higher recurrence rates, and the severity of cancer tends to increase with multiple recurrences [6]. This lesion is characterized by a storiform growth pattern of spindle cells found in the deep dermis [6]. The COL1A1-PDGFB fusion gene appears in about 85–90% of the cases [7]. The epidermis above DFSP appears thinner and might be separated from the tumor by a Grenz zone, based on histological examination [8]. Dermatofibrosarcoma protuberans begins as a nodule or an unclear dermal plaque that spreads into the subcutis or occasionally into skeletal muscle, showing a distinctive "honeycomb" pattern [5]. The epidermis typically isn't affected [5]. The immunohistochemical analysis shows CD34 positivity, which indicates the development of dendritic cells (fig. 1) [5]. In this case, the pancreatic lesion represents an exceptionally rare metastatic site for DFSP, likely via hematogenous spread. This highlights the need for systemic evaluation even in tumors historically known for local aggressiveness. Myoid nodules are observed more often in the fibrosarcomatous variant of DFSP [9].

About 85–90% of all DFSPs are considered low-grade tumors [10]. A small portion, about 10–15%, includes a high-grade fibrosarcoma component [10]. This transformation, which appears in over 5% of tumor volume, is marked by a greater likelihood of local relapse and distant metastasis [11]. Complete surgical resection is considered the best treatment for local DFSP [12]. However, the minimum resection margin required for local control is still not clearly defined. It's really challenging to achieve local control of the tumor [13]. For instance, after regular surgery, DFSP comes back in about 20% of cases, but with Mohs surgery, the recurrence rates drop to less than 1% [14].

Additionally, the unique villous pattern that extends into the subcutaneous fat, fascia, and muscles, while still keeping healthy tissue intact during resection, poses a significant surgical challenge (fig. 2) [15]. If complete excision isn't achieved, it can result in local recurrence [15]. This case

report presents a case of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with high-grade fibrosarcomatous transformation.

## Case presentation

A 37-year-old female patient with a history of sarcoma involving the left posterior chest wall presented for ongoing management of recurrent disease. She underwent surgical resection of the sarcoma in Egypt in 2017, 2019, and 2022. Despite multiple resections, the patient experienced tumor recurrence. Plans were made for wide local excision of the recurrent tumor, including chest wall resection involving the ribs, with subsequent plastic reconstruction.

The patient had a history of multiple local recurrences of dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) since 2014. In 2019, PET/CT revealed metastatic lesions in the lungs, for which she underwent metastatectomies. In 2022, a local recurrence at the previous left posterior chest wall surgery site led to a wide local excision, followed by adjuvant radiation therapy (50 Gy in 25 fractions), completed on August 1, 2022 (fig. 4).

Later on October 13, 2023, the patient was evaluated in the plastic surgery clinic, following a referral from the thoracic surgery department for further assessment and surgical planning. The multidisciplinary team scheduled the excision and reconstruction surgery for November 23, 2023. On examination, a recurrent sarcoma measuring approximately 10×8 cm was noted on the left posterior trunk. MRI of the chest with contrast revealed a large, heterogeneously enhancing lobulated mass within the subcutaneous tissue of the left posteroinferior chest wall, measuring approximately 12×7×10 cm (fig 5). Abnormal signal intensity with some enhancement was observed in the posterior aspects of the underlying ribs (7–9) and adjacent intercostal muscles, but there was no evidence of spinal extension.

The most recent resection on November 23, 2023, confirmed a unifocal tumor measuring 14×13×6 cm, identified as Grade 3 DFSP with high-grade fibrosarcomatous transformation. Pathology findings included a mitotic rate of 20 mitoses per 10 high-power fields, 30–40% necrosis, negative margins, and no evidence of lymphovascular invasion (pT3). Histological analysis conducted on 23 November 2023 showed an infiltrative spindle cell proliferation with storiform architecture and CD34 positivity with adjacent areas of fascicular and herringbone growth pattern and extensive necrosis (fig. 3).

On March 8, 2024, the patient underwent a split-thickness skin graft procedure. By August 27, 2024, plastic surgery was completed without major complications. The patient was doing well and underwent daily wound dressings. Upon review with the Doctor, it was noted that wound healing was at 80%, and further assessment was planned

for the following day to determine the timing of chemotherapy initiation. The oncology team discussed the AIM chemotherapy regimen (doxorubicin, ifosfamide, mesna) with the patient, explaining its rationale due to the high-grade transformation and systemic spread. The preliminary plan was to commence chemotherapy on April 15, 2024, pending wound healing progress. A MUGA scan and port placement were ordered. Additionally, the patient was referred to gynecology for fertility preservation counseling before initiating chemotherapy due to the potential risk of infertility, as she is gravida 0. She was scheduled for a follow-up on April 15, 2024, to reassess wound healing and finalize chemotherapy initiation.

The patient was evaluated on multiple occasions, with vital signs recorded on March 26 and March 27, 2024. On March 27 at 11:15 AM UAE time, the patient's temperature was 36.7 °C (tympanic), with a peripheral pulse rate of 88 beats per minute and a respiratory rate of 18 breaths per minute. Blood pressure measured via machine was 129/78 mmHg, with a mean arterial pressure of 95 mmHg. Oxygen saturation was recorded at 99%. The previous day, at 14:29 PM, the patient's temperature was slightly higher at 36.8 °C, with a pulse rate of 98 beats per minute and an identical respiratory rate of 18 breaths per minute. Blood pressure at that time was slightly elevated at 132/86 mmHg, with a mean arterial pressure of 101 mmHg. Oxygen saturation was 98%.

Anthropometric measurements on March 27 indicated that the patient had a height of 165 cm and a weight of 111.5 kg, resulting in a body mass index (BMI) of 40.96 kg/m<sup>2</sup>, classifying them as having severe obesity. The body surface area (BSA) was calculated at 2.26 m<sup>2</sup>, with an ideal body weight of 56.91 kg and an adjusted body weight of 78.75 kg. These measurements highlight a significant discrepancy between actual and ideal body weight, emphasizing the need for weight management interventions. The patient's obesity was considered in planning for chemotherapy dosing and potential wound healing delays.

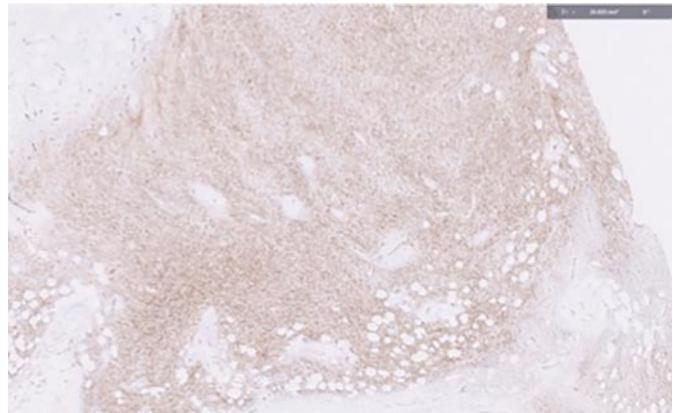
During the physical examination, the patient was alert and oriented, with no acute distress. The eyes showed equal, round, and reactive pupils to light, with intact extraocular movements and normal conjunctiva. Head, ear, nose, and throat (HENT) examination revealed a normocephalic appearance, moist oral mucosa, and no signs of pharyngeal erythema. The neck was supple, and non-tender, with no carotid bruits, jugular venous distention, or lymphadenopathy.

Respiratory examination demonstrated clear lungs to auscultation, non-labored respirations, equal breath sounds, and symmetrical chest wall expansion. Cardiovascular assessment showed a normal heart rate and regular rhythm, with no murmurs, gallops, or edema. The gastrointestinal examination revealed a soft, non-tender, and non-distended abdomen with normal bowel sounds and no organomegaly. The genitourinary examination was unremarkable, with no costovertebral angle tenderness.

Neurologically, the patient was alert and oriented, with normal sensory and motor function and no focal deficits. Cognitive and speech assessment indicated clear and coherent speech, with functional cognition intact. The psychiatric

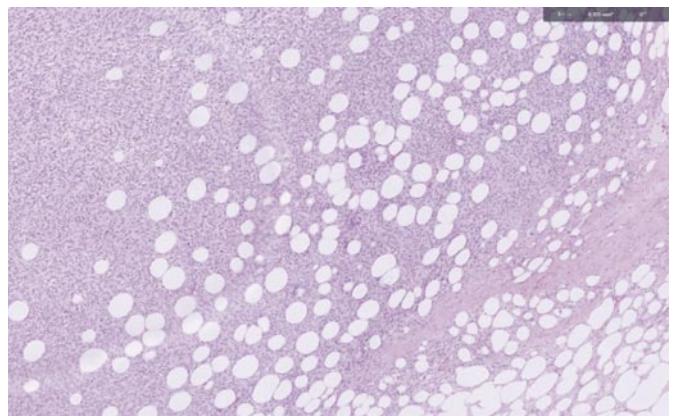
**Fig. 1. Diffuse CD34 positivity noted in the neoplastic cells.**

Рис. 1. Диффузно расположенные CD34-положительные опухолевые клетки.



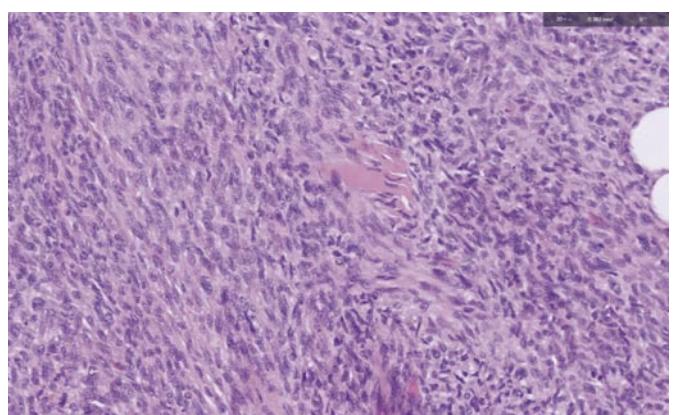
**Fig. 2. At low power, lesion appears as a poorly-circumscribed, infiltrative spindle cell neoplasm within the dermis, often extending into the subcutaneous fat.**

Рис. 2. При низкой мощности образование выглядит как веретеноклеточная опухоль с нечеткими краями и инфильтративным ростом в дерме, во многих местах распространяющаяся в подкожно-жировую клетчатку.



**Fig. 3. Focal fascicular architecture with loss of characteristic storiform pattern. Increased cellularity with increased mitotic activity.**

Рис. 3. Очаговая пучковая архитектура с утратой характерного «муарового» рисунка. Повышенная клеточность и высокая митотическая активность.



evaluation showed a cooperative patient with an appropriate mood and affect, as well as normal judgment.

The patient had a known history of G3 dermatofibrosarcoma protuberans with high-grade fibrosarcomatous trans-

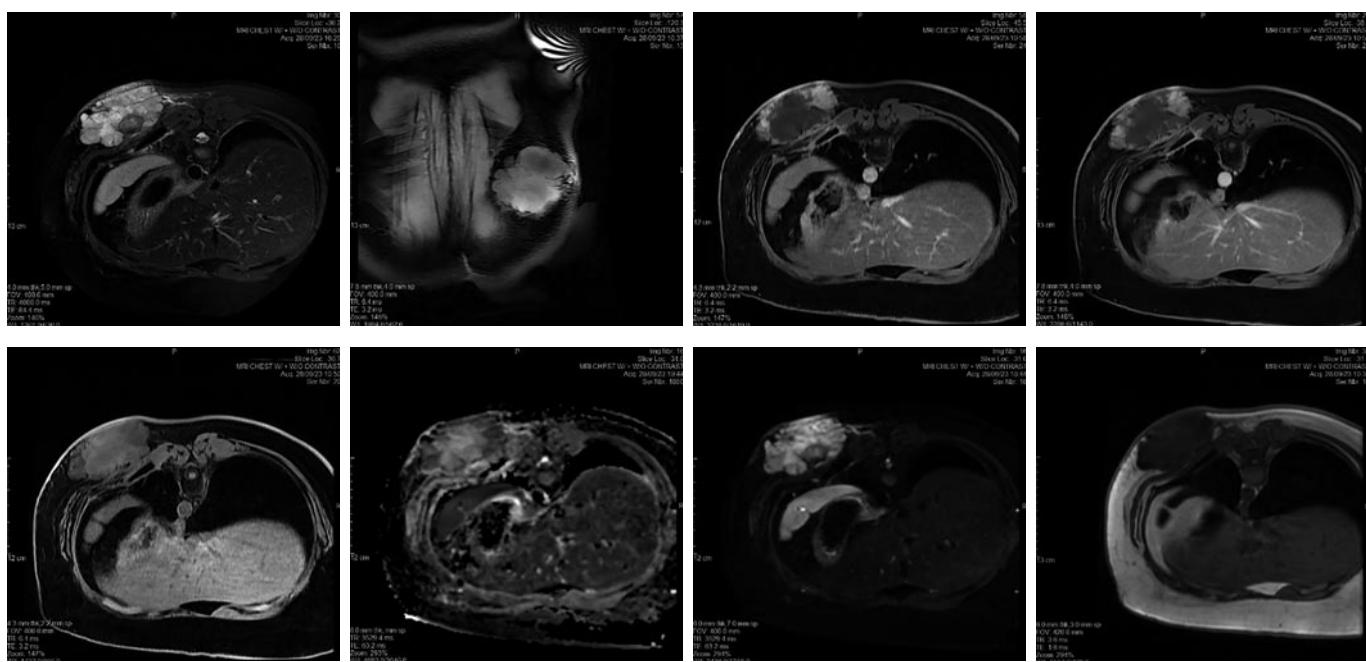
**Fig. 4. Status post previous left chest wall surgery. CT of the chest wall, performed on 28/09/2023, reveals a large soft tissue mass arising from the left posterior-inferior chest wall, measuring 5 cm (anteroposterior) × 11 cm (transverse) × 10 cm (craniocaudal).**

Рис. 4. Состояние после операции на грудной стенке слева. Компьютерная томография грудной стенки, выполненная 28.09.2023, выявила крупную опухоль мягких тканей в нижней части задней грудной стенки слева размером 5 см (переднезадний размер) × 11 см (поперечный размер) × 10 см (круниокаудальный размер).



**Fig. 5. MRI performed on 28/09/2023 reveals a large, heterogeneously enhancing lobulated mass with a non-enhancing central portion, involving the subcutaneous tissue of the left posterior inferior chest wall and measuring approximately 12×7×10 cm.**

Рис. 5. Магнитно-резонансная томография, выполненная 28.09.2023, выявила крупное образование с дольчатым строением и неравномерным накоплением контрастного вещества, с не накапливающим контрастное вещество участком в центре, распространяющееся в подкожно-жировую клетчатку нижней части задней грудной стенки слева, размером около 12×7×10 см.



formation, status post resection (fig 6). Wound healing was noted to be at 80%, and further evaluation with Doctors was planned for the following day to determine the timeline for initiating chemotherapy. The patient was counseled regarding the AIM regimen in the adjuvant setting, consisting of six cycles, and consent was obtained for treatment initiation on April 15, 2024, pending wound healing status.

To facilitate chemotherapy, a Multi-Gated Acquisition (MUGA) scan and PORT placement have been ordered. Additionally, the patient was referred to gynecology to discuss fertility preservation options prior to chemotherapy, given the associated risk of infertility and her Go status.

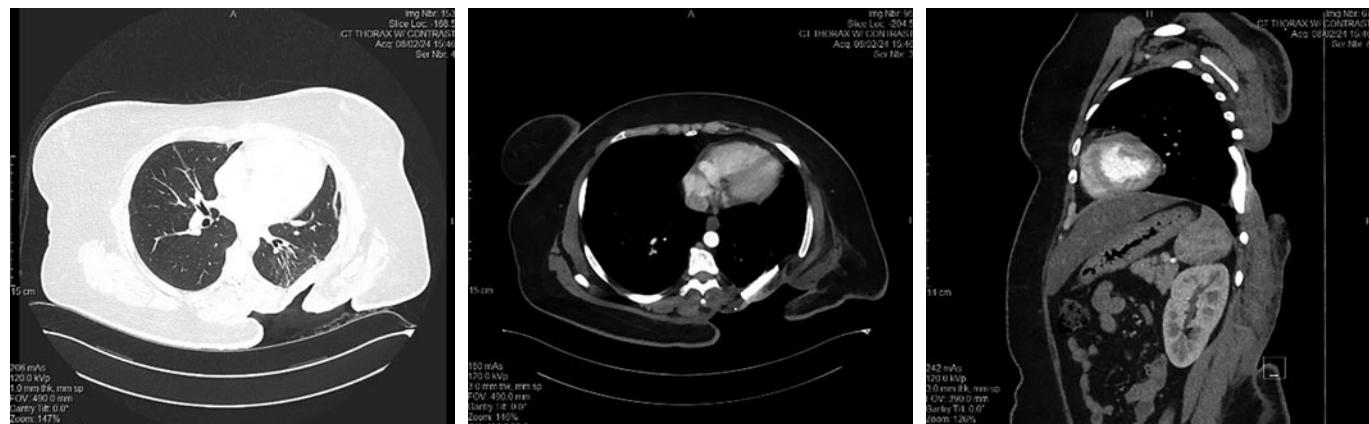
The patient was scheduled for chemotherapy starting April 15, 2024, with a five-day regimen every three weeks

for six cycles. Anticipated side effects included immune suppression, fatigue, nausea, vomiting, and the potential need for medical leave during treatment. The patient was reassessed at the next visit to confirm wound healing progress before proceeding with chemotherapy.

Later, a CT scan of the chest, abdomen, and pelvis performed on 20/11/24 revealed a normal abdominal wall and liver with no detectable focal lesions (fig. 7–9). The gallbladder had been surgically removed, and there was mild dilation of the intrahepatic biliary radicles. A new interval finding of a heterogeneous mass measuring 8.8×9×8 cm was noted in the liver hilum, inseparable from the pancreatic uncinate process, involving the superior mesenteric vein and compressing the descending part of the duode-

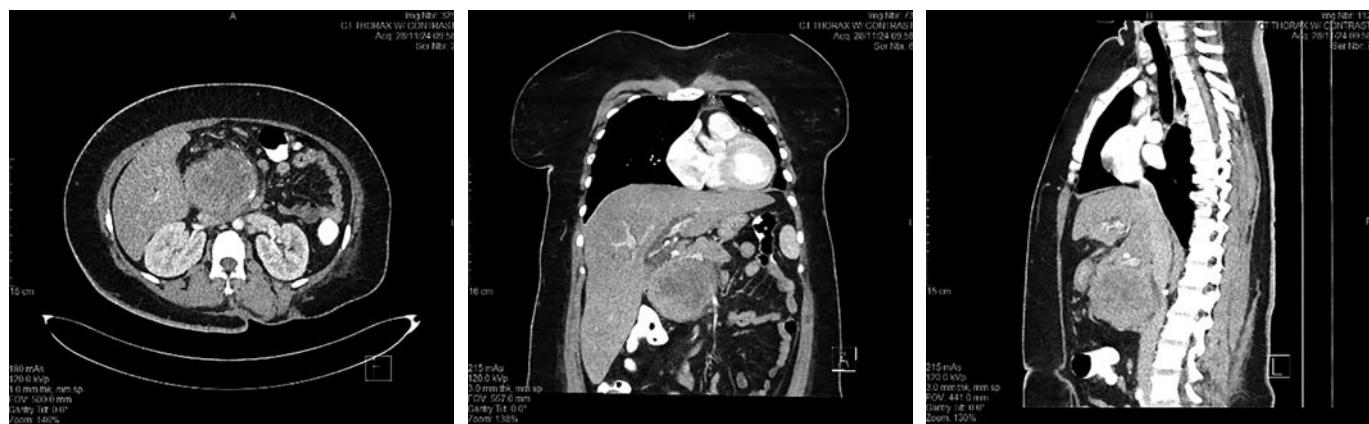
**Fig. 6. Status post resection of a left posterior chest wall tumor and chest wall reconstruction. CT performed on 08/02/2024 demonstrates post-operative changes in the left posterior chest wall and ribs, with no evidence of recurrent disease.**

Рис. 6. Состояние после иссечения опухоли нижней части задней грудной стенки слева и реконструктивной операции на грудной стенке. Компьютерная томография, выполненная 08.02.2024, демонстрирует послеоперационные изменения задней грудной стенки и ребер слева, а также отсутствие признаков рецидива заболевания.



**Fig. 7. Abdominal CT performed on 28/11/2024 reveals a newly detected heterogeneous mass measuring 8.8x9x8 cm in the liver hilum, inseparable from the pancreatic uncinate process. The mass involves the superior mesenteric vein and compresses the descending part of the duodenum.**

Рис. 7. Компьютерная томография брюшной полости, выполненная 28.11.2024, выявила новое неоднородное образование размером 8,8x9x8 см в воротах печени, которое составляет единое целое с крючковидным отростком поджелудочной железы. Образование распространяется на верхнюю брыжеечную вену и вызывает компрессию нисходящей части двенадцатиперстной кишки.



**Fig. 8. Chest CT performed 12/2/2025 following the resection of left posterior chest wall tumour with chest wall reconstruction, open wound with partially exposed lower lobe. no significant changes of noted Post-operative pulmonary and soft tissue scarring with soft tissue thickening.**

Рис. 8. Компьютерная томография грудной клетки, выполненная 12.02.2025 после иссечения опухоли задней грудной стенки слева и реконструктивной операции на грудной стенке: открытая рана с частично открытой нижней долей. Не отмечено существенных изменений послеоперационного рубцевания легких и мягких тканей с уплотнением мягких тканей.



num. There was mild prominence of the pancreatic duct, while the pancreas itself appeared normal in size and density. The spleen, adrenal glands, and kidneys were normal, with no focal lesions or signs of perinephric fluid accumula-

tion. The urinary bladder was underfilled, with an inflated Foley's catheter balloon. The uterus was anteverted with a tiny subserosal myoma at its fundus, while the right and left ovaries measured 49x30 mm and 30x20 mm, respectively.

**Fig. 9. Abdominal CT performed 12/2/2025 with no significant changes of pancreatic head/uncinate process mass lesion with related changes with CBD stent.**

Рис. 9. Компьютерная томография брюшной полости, выполненная 12.02.2025: отсутствуют существенные изменения образования в головке/крючковидном отростке поджелудочной железы, изменения, связанные с билиарным стенотированием.



#### Timeline of clinical events

Схема истории болезни

Date	Event
2014	First diagnosis of DFSP, left posterior chest wall
2017	Surgical resection in Egypt
2019	Local recurrence; resection and lung metastatectomy
2022	Recurrent tumor; wide local excision + radiation (50 Gy)
Oct 2023	Recurrence confirmed by MRI
Nov 2023	Wide local excision, chest wall resection, reconstruction
Mar 2024	Skin graft procedure
Apr 2024	Scheduled chemotherapy (AIM) and fertility preservation referral
Nov 2024	New pancreatic mass identified
Dec 2024	Biopsy confirmed DFSP recurrence
Feb 2025	No recurrence at the primary surgical site. The pancreatic metastasis was stable.

Minimal free pelvic fluid was noted on the left side. The gastrointestinal tract showed no abnormal wall thickening, and no abnormally sized or appearing lymph nodes were detected. The abdominal vessels were normal, without stenotic plaques, and the mesentery and peritoneum appeared unremarkable. No signs of bone destruction were observed.

A new interval finding of a pancreatic head mass was identified, involving the superior mesenteric vein and compressing the descending duodenum. There was no definitive sign of local recurrence of the previously resected left posterior chest wall tumor. An ERCP was performed on 29/11/24 with the placement of a plastic stent. A biopsy review on 11/12/24 confirmed that the pancreatic head mass exhibited features favoring dermatofibrosarcoma. She was scheduled for evaluation by the plastic surgery team to assess a wound defect on the upper back. After the plastic surgery, the patient recovered completely.

#### Discussion

In the present case, a 37-year-old female was found to have recurrent dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) at the left posterior chest wall area accompanied by several local recurrences and the metastatic spread to the lungs and

pancreas. Simultaneous to these resections between 2014 and 2023, the patient underwent wide local excision, adjuvant radiation therapy, and intended chemotherapy, but the disease recurred. The most recent findings include a pancreatic mass confirmed as DFSP with an aggressive disease course and fibrosarcomatous transformation.

DFSP is a skin tumor that comes from the dermis and is known for its slow growth that spreads into surrounding tissues [16]. It often recurs after surgery but usually doesn't spread to other parts of the body [17]. The way the tumor looks in a clinical setting really depends on how advanced the disease is [17]. At first, it looks pink-to-bluish-red patch on the skin that can be trophic or sclerotic [17]. Over time, it changes into a lumpy nodular mass and eventually becomes an ulcerative, bleeding tumor that sticks out [18]. It feels like it's just on the surface and moves around when touched since it's attached to the skin above, but not to the tissues below [19]. Unfortunately, in the later stage of the tumor, there may be fixation to deeper structures like fascia and muscle [20]. Scalp fixation due to periosteal attachment might happen in the early stages. Telangiectasia can be seen on the surface or around the edges [21].

The tumor grows slowly, so it can take anywhere from weeks to years to develop [21]. It's pretty common for there

to be a delay in diagnosis and for the initial lesion to be misdiagnosed, mainly because there aren't any symptoms present [21].

Immunohistochemical staining shows strong positivity for CD34 (sensitivity 84–100%) and vimentin while being negative for CD44, S-100, staining. Factor XIIIa staining. The positivity of the last marker and stromelysin 3 (ST3) is helpful for distinguishing benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) [22]. In our case, Histological analysis showed an infiltrative spindle cell proliferation with storiform architecture and CD34 positivity with adjacent areas of fascicular and herringbone growth pattern and extensive necrosis (fig. 3).

The literature review shows that DFSP rarely metastasizes, and in case of distant spread, it involves the lungs most commonly. As an example, Lombart et al. report a case of recurrent DFSP of the chest wall that metastasized to the lungs and liver [23]. In contrast to our case, metastases from squamous cell carcinomas of the skin usually occur in the pulmonary system, whereas metastases to the pancreas are a highly unusual site. There are also cases similar to Kimmel et al. in which there was a local recurrence of the disease with no distant metastases despite multiple resections and adjuvant radiotherapy in a DFSP with fibrosarcomatous change [24]. Nikolaus et al. also described a case of 45-year-old male with DFSP of the trunk, treated with wide local excision and adjuvant imatinib therapy for PDGFB overexpression [15].

DFSPs have a really strong tendency to invade the nearby tissue. The typical treatment method for this tumor involves a wide and deep local excision (WLE), which also includes the underlying fascia. In a study observing 159 cases, it was found that even though 99% of the patient's group

had complete surgical resection, the pathologic review revealed that only 93 patients (58%) had negative microscopic margins [25]. Lindner et al. found that removing healthy tissues in a circumferential range of 2.5–3.5 cm helped improve local control of the disease [26]. Most people seem to agree that having 3–5 cm of lateral and deep margins is enough for controlling the disease locally.

## Conclusion

This case highlights the challenges in surgery for recurrent DFSP with fibrosarcomatous transformation. Pancreatic metastasis, the unique presentation, and the aggressive recurrence pattern underscore the need for vigilant long-term follow-up and consideration for systemic therapies beyond surgery and radiation. Optimal treatment strategies for high-risk DFSP patients needs further studies.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**The contribution of the authors.** Ashraf ALakkad made a major contribution to the development of the concept of the article with writing and editing the case report. Rawia Mubarak Mohamed agreed to take responsibility for all aspects of the case report. Hazem Muhammad Almasarei was responsible for the radiological analysis and its interpretation in the article. Babitha Alingal Mohammed assisted in the analysis of histopathology images. All the authors approved the final version of the article.

**Вклад авторов.** Ашраф Альяккад внес основной вклад в разработку концепции статьи, а также написал и отредактировал описание клинического случая. Равия Мубарак Мухамед согласилась взять на себя ответственность за все аспекты представленного описания клинического случая. Хазем Мухаммад Альмасареи отвечал за радиологические исследования и интерпретацию их результатов в представленной статье. Бабита Алингаль Мухаммед помогла проанализировать гистологические изображения. Все авторы одобрили финальную версию статьи.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Равия Мубарак Мухамед** – доктор медицины, бакалавр медицины и бакалавр хирургии, член Королевской коллегии патологов Австралии, зав. кафедрой, консультант по патологической анатомии, Burjeel Holdings, ОАЭ. ORCID: 0009-0000-2320-4063

**Ашраф Альяккад** – доктор медицины, врач-терапевт, каф. внутренних болезней, руководитель программы управления фармакоэпидемиологическими исследованиями, Больница Мадинат Зайд, ОАЭ. ORCID: 0000-0002-4083-2800; Scopus Author ID: 60052817400; Web Of Science Researcher ID: AEW-9201-2022

**Бабита Алингаль Мухаммед** – доктор медицины, дипломант Национального совета медицинских экзаменаторов, член Национальной академии медицинских наук, член Королевской коллегии патологов (Великобритания), специалист по патологической анатомии и клинической патологии в медицинском городке Шейха Шахбула (SSMC) в Абу-Даби. ORCID: 0009-0003-3234-0384

**Хазем Мухаммад Альмасареи** – доктор медицины, консультант по диагностической и интервенционной радиологии, кафедра диагностической и интервенционной радиологии, Больница Мадинат Зайд, ОАЭ. ORCID: 0000-0001-9572-3719

Поступила в редакцию: 06.10.2025

Поступила после рецензирования: 14.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Dr. Rawia Mubarak Mohamed** – MD, MBBS, FRCPA Head of Department, Consultant Anatomic Pathology, Burjeel Holdings, UAE. ORCID: 0009-0000-2320-4063

**Dr. Ashraf ALakkad** – MD, Internist, Department of Internal Medicine, Chair of Antimicrobial Stewardship Program, Madinat Zayed Hospital, UAE. ORCID: 0000-0002-4083-2800. Scopus Author ID: 60052817400; Web Of Science Researcher ID: AEW-9201-2022

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

**Dr. Hazem M. Almasarei** – MD, Consultant diagnostic and interventional radiology, Department of diagnostic and interventional radiology, Madinat Zayed Hospital, UAE. ORCID: 0000-0001-9572-3719

Received: 06.10.2025

Revised: 14.10.2025

Accepted: 16.10.2025



# Эффективность терапии гематологической токсичности ромиплостимом у пациентов с солидными опухолями

А.К. Васьковская<sup>1</sup>✉, Р.В. Тарновский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФК ОО «Хадасса Медикал Лтд», Москва, Россия

✉Ana12@ya.ru

## Аннотация

**Актуальность.** Ромиплостим – лекарственное средство из группы агонистов тромбоцитопоэтиновых рецепторов, продемонстрировавшее свою эффективность и безопасность в лечении иммунной тромбоцитопении. Количество исследований, посвященных оценке эффективности препаратов данной группы у пациентов с тромбоцитопенией, индуцированной химиотерапией, остается ограниченным.

**Цель.** Оценить эффективность терапии тромбоцитопении ромиплостимом у пациентов с солидными опухолями, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.

**Материалы и методы.** Ретроспективное когортное исследование включало 35 пациентов (17 пациентов – в группе применения ромиплостима и 18 пациентов – в контрольной группе) с солидными новообразованиями и уровнем тромбоцитов менее  $100 \times 10^9 / \text{л}$ , получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Учитывался уровень тромбоцитов в клиническом анализе крови до и через 4–8 дней после начала наблюдения. Первичная конечная точка: достижение уровня тромбоцитов более  $100 \times 10^9 / \text{л}$  через 4–8 дней. Вторичные конечные точки: переливание концентратов тромбоцитов, снижение дозы противоопухолевой лекарственной терапии и/или перенос даты начала цикла противоопухолевой лекарственной терапии, смена режима химиотерапии. Использовались точный критерий Фишера и U-критерий Манна–Уитни.

**Результаты.** В контрольной группе больше пациентов достигло уровня более  $100 \times 10^9 / \text{л}$  за 4–8 дней, чем в группе применения ромиплостима (50,00% vs 29,41%). Через 4–8 дней средняя в группе применения ромиплостима составила  $93,11 \times 10^9 / \text{л}$  тромбоцитов, в контрольной –  $128,89 \times 10^9 / \text{л}$  тромбоцитов. Коррекция схемы лечения (перенос даты начала цикла и/или снижение дозы химиотерапии) потребовалась почти в два раза чаще в контрольной группе, чем в группе пациентов, получавших ромиплостим (72,22% vs 41,18%). Трансфузии концентратов тромбоцитов потребовались 2 (11,8%) пациентам в группе применения ромиплостима и 2 (11,1%) пациентам в контрольной группе. Смена режима химиотерапии произошла у 1 (5,88%) пациента в группе ромиплостима и у 2 (11,11%) пациентов в контрольной группе.

**Заключение.** Исследование продемонстрировало отсутствие эффективности в коррекции тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией, в сравнении со стандартом через 4–8 дней от начала наблюдения. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности ромиплостима в определенных режимах химиотерапии и видах опухолей.

**Ключевые слова:** ромиплостим, тромбоцитопения, индуцированная химиотерапией, солидные опухоли, гематологическая токсичность.

**Для цитирования:** Васьковская А.К., Тарновский Р.В. Эффективность терапии гематологической токсичности ромиплостимом у пациентов с солидными опухолями. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 44–48. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00729

## Efficacy of romiplostim therapy for hematological toxicity in patients with solid tumors

Anna K. Vaskovskaia<sup>1</sup>✉, Radion V. Tarnovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Branch Office of «Hadassah Medical Ltd», Moscow, Russia

✉Ana12@ya.ru

## Abstract

**Background.** Romiplostim is a medicinal product belonging to the group of thrombopoietin receptor agonists that has shown its efficacy and safety in treatment of immune thrombocytopenia. The number of studies focused on the efficacy of this group of drugs in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia is still limited.

**Aim.** To assess the efficacy of romiplostim therapy for thrombocytopenia in patients with solid tumors receiving antitumor drug therapy

**Methods.** A retrospective cohort study involved 35 patients (17 patients in the group treated with romiplostim and 18 patients in the control group) with solid neoplasms and platelet counts below  $100 \times 10^9 / \text{L}$ , who received antitumor drug therapy. The platelet counts in the complete blood counts reported before and 4–8 days after the beginning of follow-up were taken into account. Primary endpoint: achieving the platelet counts above  $100 \times 10^9 / \text{L}$  in 4–8 days. Secondary endpoints: platelet concentrate transfusion, reduction of the antitumor drug therapy dose and/or moving the date of the start of the antitumor drug therapy cycle, chemotherapy regimen change. Fischer's exact test and Mann–Whitney U-test were used.

**Results.** In the control group, there were more patients, who achieved the counts above  $100 \times 10^9 / \text{L}$  in 4–8 days, than in the group treated with romiplostim (50.00% vs 29.41%). After 4–8 days, the average platelet count value for the group treated with romiplostim was  $93,11 \times 10^9 / \text{L}$ , and that reported for the control group was  $128,89 \times 10^9 / \text{L}$ . The treatment regimen adjustment (moving the date of the start of the cycle and/or chemotherapy dose reduction) was needed almost twice more often by the control group, than by the group of patients receiving romiplostim (72.22% vs 41.18%). The platelet concentrate transfusion was necessary for 2 (11.8%) patients in the group treated with romiplostim and 2 (11.1%) patients in the control group. The chemotherapy regimen was changed in 1 (5.88%) patient in the romiplostim group and 2 (11.11%) patients in the control group.

**Conclusion.** The study showed no efficacy in adjustment of chemotherapy-induced thrombocytopenia relative to the standard within 4–8 days after the beginning of follow-up. Further research is required to determine the efficacy of romiplostim in certain chemotherapy regimens and tumor types.

**Keywords:** romiplostim, chemotherapy-induced thrombocytopenia, solid tumors, hematological toxicity.

**For citation:** Vaskovskaia A.K., Tarnovsky R.V. Efficacy of romiplostim therapy for hematological toxicity in patients with solid tumors. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 44–48 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00729

Гематологическая токсичность является одним из наиболее частых осложнений в терапии солидных опухолей. На сегодня достигнуты большие успехи в коррекции анемического синдрома и нейтропении, однако лечение вторичной тромбоцитопении остается одной из самых больших проблем ввиду отсутствия эффективной и безопасной терапии этого осложнения.

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов в клиническом анализе крови менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . В зависимости от режима химиотерапии встречаемость тромбоцитопении среди онкологических пациентов составляет от 21,9% до 64,2% [1]. У таких пациентов выше риск кровотечений и смерти [2, 3].

Патогенез связан с прямым повреждением мегакариоцитов химиотерапевтическими препаратами, что приводит к нарушению тромбоцитопоэза и активации апоптоза [4]. Дополнительным фактором ухудшения кроветворения являются метастазы в костный мозг [5].

Одними из основных подходов при возникновении ассоциированной с химиотерапией тромбоцитопенией являются перенос курса химиотерапии, редукция доз, смена режима химиотерапии или отмена терапии, что приводит к худшим результатам беспрогрессивной и общей выживаемости [6]. В редких случаях может использоваться трансфузия концентрата тромбоцитов, которая может восполнить уровень тромбоцитов до необходимого. К преимуществам метода можно отнести доказанную эффективность и скорость ответа. Основными минусами данного метода являются краткосрочность достигнутого эффекта, фармакоэкономическая составляющая, риски гемотрансфузионных осложнений, дефицит гемокомпонентов в станциях переливания крови [7]. Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов – относительно новая группа лекарственных средств, доказавшая свою безопасность и эффективность у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. К препаратам данной группы относятся: элтромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим [7].

Ромиплостим – гибридный белок, состоящий из Fc-фрагмента IgG1 и последовательности 14 аминокислот. Действуя на тромбопоэтиновые рецепторы мегакариоцита в костном мозге, он индуцирует митоз, созревание мегакариоцитов, продукцию тромбоцитов и увеличение их количества в периферической крови [8]. У здоровых добровольцев количество тромбоцитов при подкожном введении увеличивалось через 4–9 дней, достигая максимума на 12–16-й день [9]. После подкожного введения пациентам с иммунной тромбоцитопенией, получающих данное лечение еженедельно в дозах от 3 до 15 мкг/кг, максимальная концентрация ромиплостима в сыворотке крови достигалась приблизительно через 7–50 ч, а период полувыведения составлял приблизительно от 1 до 34 дней (в среднем 3,5 дня) [10].

Предполагается, что активность ромиплостима характеризуется насыщением рецепторов тромбоцитов и мегакариоцитов, а не концентрацией ромиплостима в сыворотке крови.

Агонисты рецептора тромбопоэтина не одобрены в качестве терапии тромбоцитопении, индуцированной противоопухолевой лекарственной терапией, из-за отсутствия крупных исследований по их применению. Согласно рандомизированному клиническому исследованию II фазы 85% пациентов с тромбоцитопенией, индуцированной химиотерапией, достигли уровня тромбоцитов  $100 \times 10^9/\text{л}$  за три недели еженедельного применения ромиплостима [11]. Ретроспективное когортное исследование доказало, что ромиплостим был эффективен (количество тромбоцитов  $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$  и рост количества тромбоцитов на  $30 \times 10^9/\text{л}$  и более от исходного уровня) в коррекции тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией, у 85% пациентов с солидными и гематологическими опухолями [12]. Наше исследование поможет оценить эффективность терапии тромбоцитопении ромиплостимом у пациентов с солидными опухолями при применении противоопухолевой терапии.

## Материалы и методы

**Методология исследования.** Одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Участвуют пациенты с декабря 2021 г. по март 2025 г. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с верифицированным солидным новообразованием, верифицированной гематологической токсичностью в виде тромбоцитопении (тромбоциты менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). Во время начала исследования пациент получал противоопухолевое лекарственное лечение. Из исследования были исключены пациенты с трансфузиями концентрата тромбоцитов за 1–5 дней до применения ромиплостима, с применением других агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, с верифицированной гематологической опухолью или верифицированной иммунной тромбоцитопенией.

В исследовании участвует 2 группы: с применением ромиплостима и группа с применением стандартов коррекции тромбоцитопении (переливание концентрата тромбоцитов, редукция доз, смена режима химиотерапии, перенос даты химиотерапии, отмена химиотерапии). Стандарты коррекции тромбоцитопении возможны в отношении группы с применением ромиплостима.

**Сбор данных.** Сбор обезличенных данных производился в Excel из электронных медицинских карт в программе qMS. Производился сбор данных о возрасте, поле, заболевании, тромбоцитопении: количество тромбоцитов в клиническом анализе за 2 дня/за 1 день

перед/в день применения ромиплостима, количество тромбоцитов в клиническом анализе крови с 4 по 14-й дни после применения ромиплостима. Оценка тромбоцитопении проводилась при помощи Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0): grade 1 – нижняя граница нормы –  $75 \times 10^9/\text{л}$ , grade 2 –  $75 \times 10^9/\text{л} – 50 \times 10^9/\text{л}$ , grade 3 –  $50 \times 10^9/\text{л} – 25 \times 10^9/\text{л}$ , grade 4 –  $< 25 \times 10^9/\text{л}$ . Результаты анализа крови допускались из разных лабораторий. День сдачи клинического анализа крови зависел от назначения лечащего врача.

Схемы химиотерапии были определены с использованием иерархической структуры наиболее высокого ассоциированного риска развития тромбоцитопении, основанной на обзоре литературы [1, 13]. Схемы лечения на основе гемцитабина включали все схемы, содержащие гемцитабин, за ними следовали схемы на основе препаратов платины (которые не включали гемцитабин), затем схемы на основе антрациклина, таксана и все другие схемы. Например, схема гемцитабин + цисплатин будет классифицироваться как основанная на гемцитабине. Также учитывались пациенты, получаю-

щие лучевую терапию. Производился сбор данных о дозе и дне введения ромиплостима в зависимости от цикла химиотерапии. Диагностика костных метастазов проводилась посредством компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии или биопсии костного мозга.

Статистический анализ. Первичной конечной точкой выступало достижение уровня тромбоцитов  $> 100 \times 10^9/\text{л}$  после введения с 4 по 8-й дни после применения ромиплостима.

Вторичными конечными точками стали переливание концентрата тромбоцитов, редукция доз противоопухолевой лекарственной терапии (отмена одного или нескольких препаратов из схемы химиотерапии засчитывалась как редукция доз) и/или перенос даты начала цикла противоопухолевой лекарственной терапии, смена режима химиотерапии.

Размеры групп были максимально возможными.

Для обработки данных будут использоваться программы Excel и SPSS.

Некоторые характеристики будут обобщены с использованием описательной статистики (средние значения,

**Таблица 1. Основные характеристики включенных в исследование пациентов**  
Table 1. Main characteristics of the patients enrolled

Показатель		Группа применения ромиплостима	Группа контроля
Медиана возраста, диапазон, года		66 (46–75)	67 (57–87)
Женщины : мужчины, n : n		10 : 7	12 : 6
Стадии (AJCC-8), n (%)	I II III IV	0 2 (17,64) 6 (29,42) 9 (52,94)	3 (16,67) 2 (11,11) 6 (33,33) 7 (38,89)
Опухоли, n	Рак легкого Рак молочной железы Злокачественное новообразование женских половых органов Опухоли головы и шеи Рак поджелудочной железы Глиобластома Колоректальный рак Рак мочевого пузыря Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы Рак желудка Рак двенадцатиперстной кишки Рак желчного пузыря Рак предстательной железы Мезотелиома плевры	5 2 1 2 1 1 1 1 – – 1 1 1 1 –	2 3 4 2 2 – 1 1 1 1 – – 1 1 1
Схема химиотерапии, n	На основе гемцитабина На основе платины На основе антрациклинов На основе таксанов Другие	2 10 – 2 Капецитабин – 2 Бевасизумаб	3 11 1 2 Пеметрексед
Противоопухолевое лекарственное лечение совместно с лучевой терапией, n		5	2
Пациенты с метастазами в кости, n		4	4

**Таблица 2. Уровни тромбоцитов у пациентов, включенных в исследование**  
**Table 2. Platelet counts of the patients enrolled**

Показатель		Группа применения ромиплостима	Контрольная группа
Исходный уровень тромбоцитопении, n, %	75–100×10 <sup>9</sup> /л	4 (23,53)	4 (22,22)
	Grade 2	5 (29,41)	11 (61,11)
	Grade 3	8 (47,06)	3 (16,67)
	Grade 4	0	0
Уровень тромбоцитов через 4–8 дней, n, %	>100×10 <sup>9</sup> /л	5 (29,41)	9 (50,00)
	75–100×10 <sup>9</sup> /л	6 (35,29)	4 (22,22)
	Grade 2	3 (17,65)	3 (16,67)
	Grade 3	2 (11,77)	2 (11,11)
	Grade 4	1 (5,88)	0

стандартные отклонения для непрерывных переменных, таких как возраст, и проценты для категориальных переменных, таких как пол, диагноз, протокол лечения).

Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка.

Использовался точный критерий Фишера, чтобы определить, существует ли существенная связь между применением ромиплостима и достижением уровня тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Также данный критерий использовался для определения различий в группах для вторичных конечных точек. Для выявления различий между значениями тромбоцитов через 4–8 дней будет использован U-критерий Манна–Уитни.

Описательная статистика использовалась для обобщения вторичных конечных точек.

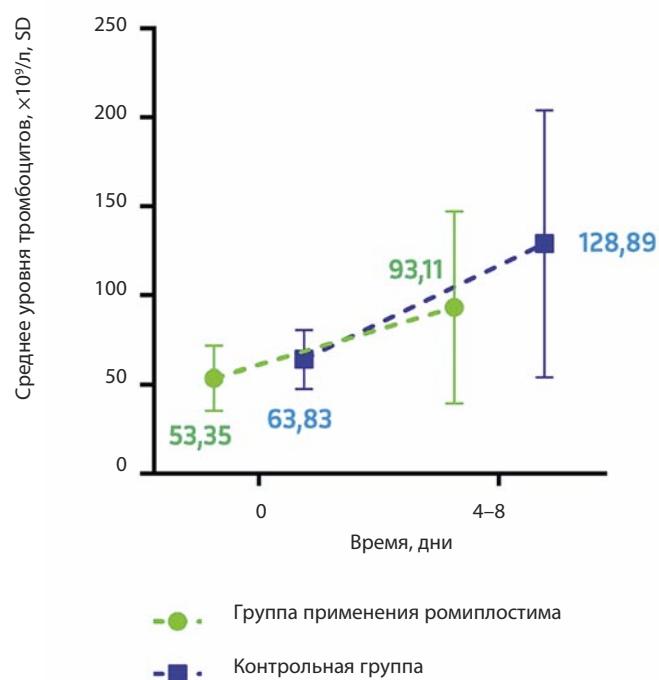
## Результаты

В исследование включены 35 пациентов (табл. 1). Медиана возраста в группе применения ромиплостима и контрольной группе составила 66 и 67 лет соответственно. В обеих группах преобладали женщины. Наблюдался широкий спектр злокачественных новообразований, наиболее распространенными из которых были рак легкого, рак молочной железы и злокачественные новообразования женских половых органов. У большинства на момент постановки диагноза была выявлена IV стадия (AJCC-8). 55,56% и 61,11% в группе с применением ромиплостима и контрольной группе соответственно получали препараты платины в основе лекарственной терапии.

Большинство пациентов получали ромиплостим однократно, 14 пациентов получали ромиплостим в дозе 250 мкг, 2 пациента – 150 мкг, 1 пациент – 75 мкг. Доза и время введения ромиплостима зависели от решения врача. У 7 пациентов цикл химиотерапии назначался за 1–2 дня до введения ромиплостима и в течение двух дней после, 3 из 17 получили ромиплостим двукратно с интервалом в неделю.

Исходный уровень тромбоцитопении (табл. 2) был grade 1 – grade 3 в обеих группах. Около половины пациентов в группе применения ромиплостима имели grade 3 уровень тромбоцитопении, у 11 (61,11%) пациентов

**Средние уровни тромбоцитов.**  
*Average platelet counts.*



из контрольной группы был grade 2 уровень тромбоцитопении.

В контрольной группе больше пациентов достигло уровня более  $100 \times 10^9/\text{л}$  за 4–8 дней, чем в группе применения ромиплостима (50,00% vs 29,41%). Значимых различий в достижении уровня тромбоцитов более  $100 \times 10^9/\text{л}$  за 4–8 дней между группой с введением ромиплостима и контрольной группой не выявлено ( $p=0,3053$ ).

Через 4–8 дней наблюдения в обеих группах большинство достигло уровня тромбоцитов  $75–100 \times 10^9/\text{л}$ : 6 (35,29%) пациентов в группе применения ромиплостима, 4 (22,22%) пациента в контрольной группе.

В начале исследования группы не имели статистически значимых различий по уровню тромбоцитов (см. рисунок). Средний уровень тромбоцитов в группе ромиплостима составил  $53,35 \times 10^9/\text{л}$ , в контрольной группе –

63,83×10<sup>9</sup>/л. Через 4–8 дней средняя уровня тромбоцитов в группе применения ромиплостима составила 93,11×10<sup>9</sup>/л тромбоцитов, в контрольной – 128,89×10<sup>9</sup>/л тромбоцитов. Существует статистически значимое различие между исходным уровнем тромбоцитов и уровнем тромбоцитов через 4–8 дней в обеих группах ( $p<0,05$ ). У-критерий Манна–Уитни ( $U=116$ ,  $p>0,05$ ) не показал значимые различия между группой применения ромиплостима и контрольной группой через 4–8 дней.

Трансфузии концентратов тромбоцитов потребовались 2 (11,8%) пациентам в группе применения ромиплостима и 2 (11,1%) пациентам в контрольной группе.

Перенос даты начала цикла противоопухолевой лекарственной терапии и/или редукция доз химиотерапии потребовались 7 (41,18%) пациентам из группы применения ромиплостима, 13 (72,22%) пациентам в контрольной группе ( $p=0,0922$ ).

Смена режима химиотерапии произошла у 1 (5,88%) пациента в группе применения ромиплостима и у 2 (11,11%) пациентов в контрольной группе.

Только 1 из 3 пациентов, которые получали ромиплостим двукратно, достиг уровня тромбоцитов более 100×10<sup>9</sup>/л после первой дозы. После второй дозы данный пациент достиг уровня 263×10<sup>9</sup>/л, 2 из 3 пациентов после второй дозы не достигли уровня тромбоцитов более 100×10<sup>9</sup>/л.

## Обсуждение

Наше ретроспективное когортное исследование продемонстрировало отсутствие эффективности в коррекции тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией, в сравнении со стандартом через 4–8 дней от начала наблюдения. Полученные результаты не согласуются с исследованиями Soff [11] и Al-Samkari [12], где средняя и медиана уровня тромбоцитов соответственно после первого применения была больше 100×10<sup>9</sup>/л. Такие результаты возможны в связи с включением в нашу выборку пациентов с панцитопенией, применением субоптимальных доз ромиплостима. Также в наше исследование были включены пациенты с предикторами отсутствия ответа на терапию: инвазией в костный

мозг, предшествующим облучением органов малого таза и воздействием темозоломида [12].

Наблюдение, что коррекция схемы лечения (перенос даты начала цикла и/или снижение дозы химиотерапии) потребовалась почти в два раза чаще в контрольной группе по сравнению с группой ромиплостима, указывает на потенциальную роль этого препарата в поддержании дозовой интенсивности терапии. В будущих исследованиях следует не только оценить влияние снижения частоты задержек лечения на прогноз пациентов.

Расширяя выборку пациентов, мы сможем выявить типы рака, для которых ромиплостим будет наиболее эффективен. Возможно, ромиплостим будет иметь преимущество в коррекции тромбоцитопении у пациентов с вовлечением печени в опухолевый процесс. Поскольку тромбопоэтин синтезируется преимущественно в печени, ее поражение при онкологическом заболевании может приводить к дефициту тромбопоэтина и развитию тромбоцитопении [14]. В таком случае предиктором ответа на ромиплостим может стать сниженный уровень тромбопоэтина в сыворотке крови.

В будущих исследованиях следует определить эффективную дозу, оптимальную стратегию применения ромиплостима – для профилактики или коррекции тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией.

## Заключение

Исследование продемонстрировало отсутствие эффективности в коррекции тромбоцитопении, индуцированной химиотерапией, в сравнении со стандартом через 4–8 дней от начала наблюдения. Необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности ромиплостима в определенных режимах химиотерапии и видах опухолей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Васьковская Анна Константиновна** – студентка, ФГБОУ ВО «МГУ им. Ломоносова». E-mail: Ana12@ya.ru

**Тарновский Радион Валерьевич** – врач-гематолог, ФК ОО «Хадасса Медикал Лтд»

Поступила в редакцию: 16.06.2025

Поступила после рецензирования: 26.06.2025

Принята к публикации: 09.10.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anna K. Vaskovskaya** – Student, Lomonosov Moscow State University. E-mail: Ana12@ya.ru

**Radion V. Tarnovsky** – Physician-hematologist, Branch Office of «Hadassah Medical Ltd»

Received: 16.06.2025

Revised: 26.06.2025

Accepted: 09.10.2025



нетупитант/палоносетрон

**ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ  
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ  
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,  
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,  
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ  
в ОДНОЙ КАПСУЛЕ<sup>2,6,7\*</sup>**



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ3-рецепторов и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK1-рецепторов<sup>1,3,4</sup>

Полный ответ<sup>\*\*</sup> на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%<sup>\*\*\*</sup> пациентов, получавших ВЭХТ с цисплатином<sup>5</sup>

\*Краткая инструкция по применению препарата Акинзео®

Показания к применению: профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокосезметогенной химиотерапии на основе цисплатина; профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, проведением умеренносезметогенной химиотерапии. Противопоказания: гиперчувствительность к нетупитанту, палоносетрону или к любому из вспомогательных веществ. Беременность и период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы: для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за 1 час до начала каждого цикла химиотерапии<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)<sup>3</sup>

<sup>\*\*</sup>Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ (в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%)<sup>4</sup>

Международное мультицентровое, рандомизированное, параллельное, двойное слепое, контролируемое клиническое исследование с участием 694 пациентов. Эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнили с однократной пероральной дозой палоносетрона у онкологических больных, проходивших курс химиотерапии, включавший цисплатин. Эффективность препарата Акинзео® оценивали у 135 пациентов, которые получали однократную пероральную дозу (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг), и у 136 пациентов, которые получали перорально только палоносетрон 0,5 мг. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение всех (0–120 ч) фаз в цикле 1<sup>1</sup>.

Многонациональное двойное слепое рандомизированное исследование III фазы с участием 413 пациентов, проходивших курсы высокосезметогенной химиотерапии. Эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнили с 3-дневным режимом перорального приема препарата и палоносетрона, в обеих группах добавлялся дексаметазон (309 пациентов в 1 группе и 104 во второй). Всего пациенты завершили 161 цикл химиотерапии. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение всех (0–120 ч) фаз. Данные этого исследования являются экспериментальными.



← Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

Список литературы:

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aapro M, et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M, et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-1333
4. Price K.L., et al. ACS Chem Neurosci. 2016; 7(12):1641-1646
5. Hesketh P.J., et al. Ann Oncol. 2014; 25(7):1340-1346
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Version 2.0 2024. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
7. State Register of Medicines of the Russian Federation. Available at: <https://grfs.rosminzdrav.ru/GRLS>

ТРХТ — тошнота и рвота, связанные с химиотерапией; ВЭХТ — высокосезметогенная химиотерапия

Распространяется по лицензии Хельсинк Хельске СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU-AKY-02-2024-v2-print. Одобрено: 21.03.2025

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: +7 (495)-785-01-00, доб. 158; факс: +7 (495)-785-01-01



БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ

Реклама



# Сравнение эффективности и безопасности терапии множественной миеломы с включением аналогов талидомида и ингибиторов протеосом

В.Б. Калиберденко, В.С. Конищева, С.М. Эмирвели, А.Р. Степанникова, Н.Э. Калафатова,  
Л.А. Зопунян, Д.Г. Капсузян, Л.О. Аметова

СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия  
 [ametova-lilya@bk.ru](mailto:ametova-lilya@bk.ru)

## Аннотация

**Введение.** Методы лечения множественной миеломы разнообразны, но достижение ремиссии проблематично. Аналоги талидомида и ингибиторы протеосом представляют интерес в терапии заболевания, однако их применение ограничено в связи с риском возникновения целого спектра побочных эффектов.

**Цель.** Сравнительное исследование побочных эффектов и эффективности терапии аналогами талидомида и ингибиторами протеосом у пациентов с множественной миеломой.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 34 пациентов с диагнозом множественная миелома, лечившихся с 2020 по 2024 г. на базе отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» и ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко».

**Результаты.** Комбинация леналидомида и дексаметазона высокоеффективна, но имеет худший профиль безопасности, включая повреждение костной ткани и анемию. Применение ингибитора протеосом обладает более благоприятным профилем безопасности на фоне умеренной эффективности.

**Заключение.** Нейротоксичность – главная проблема лекарственной терапии как леналидомидом, так и бортезомибом. Производные талидомида являются более перспективными в лечении миеломы, однако требуют усовершенствования с целью увеличения их безопасности для организма.

**Ключевые слова:** лекарственная терапия, множественная миелома, леналидомид, бортезомиб, побочные эффекты.

**Для цитирования:** Калиберденко В.Б., Конищева В.С., Эмирвели С.М., Степанникова А.Р., Калафатова Н.Э., Зопунян Л.А., Капсузян Д.Г., Аметова Л.О. Сравнение эффективности и безопасности терапии множественной миеломы с включением аналогов талидомида и ингибиторов протеосом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 50–55. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00730

## Comparison of the efficacy and safety of therapy for multiple myeloma with the inclusion of thalidomide analogues and proteosome inhibitors

Vitalii B. Kaliberdenko, Valeria S. Konishcheva, Sabrie M. Emirveli, Anastasia R. Stepannikova, Nazife E. Kalafatova, Leila A. Zopunian, Dzhuliia G. Kapsuzian, Lilya O. Ametova

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia  
 [ametova-lilya@bk.ru](mailto:ametova-lilya@bk.ru)

## Abstract

**Introduction.** Treatment methods for multiple myeloma are diverse, but achieving remission is problematic. Thalidomide analogues and proteosome inhibitors are of interest in the treatment of the disease, but their use is limited due to the risk of a wide range of side effects.

**Aim.** A comparative study of the side effects and efficacy of therapy with thalidomide analogues and proteosome inhibitors in patients with MM.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the data of 34 patients diagnosed with multiple myeloma who were treated from 2020 to 2024 at the Department of Hematology and Chemotherapy of the Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary named after V.M. Efetov and the Semashko Republican Clinical Hospital was carried out.

**Results.** The combination of lenalidomide and dexamethasone is highly effective, but has a worse safety profile, including bone damage and anemia. The use of a proteosome inhibitor has a more favorable safety profile against a background of moderate efficacy.

**Conclusion.** Neurotoxicity is the main problem of drug therapy with both lenalidomide and bortezomib. Thalidomide derivatives are more promising in the treatment of myeloma, however, they require improvement in order to increase their safety for the body.

**Keywords:** drug therapy, multiple myeloma, lenalidomide, bortezomib, side effects.

**For citation:** Kaliberdenko V.B., Konishcheva V.S., Emirveli S.M., Stepannikova A.R., Kalafatova N.E., Zopunian L.A., Kapsuzian D.G., Ametova L.O. Comparison of the efficacy and safety of therapy for multiple myeloma with the inclusion of thalidomide analogues and proteosome inhibitors. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 50–55 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00730

## Введение

Множественная миелома (ММ) остается одной из наиболее актуальных проблем онкогематологии, которая по данным эпидемиологических исследований составляет примерно 13% среди гемобластозов [1, 2]. Современные методы борьбы с ММ достаточно результативны, однако до сих пор не существует такого лечения,

которое способно полностью избавить пациента от данного недуга. Благодаря современным подходам к лечению ММ, средняя выживаемость больных в последние годы увеличилась с 3 до 7 лет [2–6].

Первые успехи в лечении ММ связаны с синтезом в 1953 г. в России сарколизина, и в том же году в Англии его левовращающего изомера, названного мелфаланом

[7]. Многочисленными исследованиями была продемонстрирована способность мелфалана индуцировать ремиссии у 30% больных с ММ. Впоследствии было установлено, что сочетание мелфалана с преднизолоном позволяет значительно улучшить результаты терапии [4, 6]. В течение длительного времени это сочетание препаратов остается основой терапии ММ и используется на сегодняшний день.

Современные методы терапии предполагают начало лечения ММ в ранней фазе, так как на данном этапе клетки опухоли наиболее чувствительны к химиотерапевтическим препаратам, благодаря чему удается достигнуть длительной ремиссии заболевания с минимализацией побочных эффектов (ПЭ), в связи с чем ранняя диагностика помогает своевременно начать лечение. Однако проблемой остаются несекретирующие формы ММ, которые чаще всего диагностируются в III стадии болезни [7–11].

За последние 15 лет совершен значительный прорыв в лечении ММ, который обусловлен разработкой и внедрением в практику новых лекарственных средств и схем лечения, применением высокодозной химиотерапии и аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). В 1999 г. была открыта новая группа препаратов, действие которых заключалось в селективном ингибировании протеосом. Мишениями данных препаратов является 26S протеосома и иммунопротеосома. Основной функцией 26S протеосомы является регуляция клеточного цикла и процессов апоптоза, в то время как иммунопротеосома является аналогом 26S протеосомы для лимфоидных и гемопоэтических клеток и отвечает за поддержание антигенного репертуара главного комплекса гистосовместимости I типа. В уничтожении миеломных клеток важнейшую роль играет ингибирование активности именно 26S протеосомы с последующей инактивацией NF-кB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – транскрипционного фактора, который способствует пролиферации злокачественных клеток, снижает их чувствительность к апоптозу и индуцирует развитие лекарственной резистентности [11–14]. Таким образом, ингибиторы протеосом (ИП) повысили эффективность лечения и снизили количество ПЭ от проводимой терапии, однако полностью избежать их возникновения до сих пор не удалось. Наиболее часто встречаются ПЭ на фоне применения ИП являются гастроинтестинальные (преимущественно тошнота, рвота, реже – диарея, запор) и гематологические (прходящие тромбоцитопения, лейкопения, анемия) симптомы, астения и периферическая нейропатия. Установлено, что возникновение ПЭ носит дозозависимый характер, но, кроме этого, стоит учитывать, что при внутривенном введении профиль токсичности, в частности нейротоксичности, ИП гораздо выше, чем при подкожном введении, а эффективность при обоих способах введения препарата остается одинаковой [15].

Было определено, что в сочетании с дексаметазоном бортезомиб показывает аддитивность антионкогенного эффекта, а сочетание с мелфаланом обладало синергизмом [12, 14].

Также одним из новых классов фармакологических препаратов для лечения ММ являются иммуномодулирующие имидные препараты, которые также называют «модуляторами цереблона», так как цереблон является белком, на который направлено действие препаратов этой фармакологической группы. К представителям имидовых иммуномодуляторов относят талидомид и его производные: леналидомид и помалидомид [7, 16]. Ввиду своей токсичности, талидомид был запрещен для использования, поэтому на данный момент применяются лишь его аналоги, которые обладают более выраженным иммуномодулирующим и тумороидным эффектом, а также вызывают меньшее число ПЭ. Как известно, причиной запрета применения талидомида был выраженный тератогенный эффект, что привело к развитию, так называемой, талидомидовой трагедии в середине XX в.: на свет появилось около 10 тыс. новорожденных с врожденными аномалиями развития опорно-двигательного аппарата. Причиной этому, как было выяснено вскоре, является способность талидомида нарушать процессы ангиогенеза путем ингибирования фактора роста сосудистого эндотелия VEGF и основного фактора роста фибробластов bFGF, стимулирующих ангиогенез, а также его способность встраиваться в структуру ДНК, содержащую наибольшее количество G-C связей, приводя к нарушению репликации, что также угнетает рост и развитие организма плода [17, 18]. Однако, несмотря на запрет, талидомид продолжал вызывать к себе интерес. В 1994 г. профессором Дж. М. Фолькманом впервые была выдвинута теория об антионкогенном действии талидомида посредством блокирования процессов неоангиогенеза ткани опухоли. Таким образом, механизмы, лежащие в основе тератогенного эффекта, нашли применение в лечении злокачественных новообразований. В данном аспекте было выявлено также иммуномодулирующее свойство талидомида – путем активации Т-лимфоцитов с последующим увеличением секреции интерлейкина-2 и интерферона-γ, повышение активности естественных киллеров и последующее непосредственное уничтожение ими опухолевых клеток [7, 16, 18].

В 2007 г. в практику внедрено первое производное талидомида – леналидомид, в 2013 г. – одобрен помалидомид. Несмотря на более усовершенствованную химическую структуру, применение производных талидомида также влечет за собой развитие целого ряда ПЭ, включающего в себя нейротоксичность, анемию, лейкопению, нефротоксичность, развитие остеопороза и патологических переломов, а также в редких случаях – вторичного иммунодефицита с присоединением оппортунистических инфекций [1, 3, 8, 7, 16, 18, 19].

ИП могут применяться как в монорежиме терапии, так и в комбинации с другими препаратами. Бортезомиб является главным представителем данной группы препаратов и основой схем терапии, представленных в табл. 1 [16]. Аналоги талидомида могут применяться при резистентных формах ММ, при рецидивах заболевания, а также в качестве поддерживающей терапии после

**Таблица 1. Схемы лечения ММ, содержащие в своем составе производное талидомида – леналидомид либо ИП – бортезомиб**

Table 1. MM treatment regimens containing a thalidomide derivative, lenalidomide, or a proteosome inhibitor, bortezomib

Схема лечения	Комбинация препаратов
BRD	Бендамустин/леналидомид/дексаметазон
Dara-RD	Дарatumумаб/леналидомид/дексаметазон
Elo-RD	Элотузумаб/леналидомид/дексаметазон
Ixa-RD	Исказомиб/леналидомид/дексаметазон
KRd	Карфилзомиб/леналидомид/дексаметазон
MPR	Мелфалан/леналидомид/преднизолон
RAD	Леналидомид/доксорубицин/дексаметазон
RCD	Леналидомид/циклофосфамид/дексаметазон
RD	Леналидомид/дексаметазон
VCD	Бортезомиб/циклофосфамид/дексаметазон
PAD	Бортезомиб/доксорубицин/дексаметазон
VD	Бортезомиб/дексаметазон
RVD	Леналидомид/бортезомиб/дексаметазон

автоТГСК. Как и ИП, имидовые иммуномодуляторы могут быть использованы как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами [20]. Таким образом, леналидомид является основой для множества схем терапии ММ, что отражено в табл. 1 [16].

Установлено, что производные талидомида и дексаметазон обладают выраженным синергизмом, благодаря чему взаимно усиливают фармакологические эффекты друг друга примерно на 30–40%, что также влияет на степень развития ПЭ на фоне приема данных средств [20, 21]. Дексаметазон, являясь типичным глюкокортикоидом, усиливает резорбцию кальция из костной ткани, снижая ее прочность. Также известен дополнительный механизм действия аналогов талидомида, который заключается в понижении уровня катепсина K и поверхностных молекул адгезии, в результате чего происходит нарушение адгезии опухолевых клеток к строме костного мозга и торможению остеокластогенеза вместе с последующим ремоделированием костной ткани [17, 18, 20]. Суммарно данные механизмы могут усиливать остеодеструктивные явления, которые и так ярко выражены при ММ.

Таким образом, на данный момент наиболее актуальными для лечения ММ являются ИП (бортезомиб) и иммуномодуляторы (леналидомид, помалидомид). Однако применение данных групп препаратов не является полностью безопасными ввиду их токсичности, что может значительно ухудшать состояние пациентов и влиять на дальнейший прогноз.

**Цели** – проведение у больных с ММ сравнительной характеристики эффективности лечения на основе схем комбинации дексаметазона с ИП и с аналогом талидомида, а также исследование ПЭ проведенных схем терапии.

## Материалы и методы

С 2020 по 2024 г. на базе отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский он-

кологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» и ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» ретроспективно исследована медицинская документация (персональные данные были исключены, учитывались только данные по полу, возрасту и дате обращения) 34 пациентов с ММ, у которых диагностирована III стадия заболевания, согласно классификации ISS, а также пациентов, не претендовавших на автоТГСК и не получавших ранее ни одну из терапевтических опций. Средний возраст обследованных составил  $66 \pm 13,314$  года, медиана возраста больных составила 68 лет (разброс 65–79 лет). Число женщин составило 41,1% (n=15), мужчин – 59,9% (n=19).

С целью уточнения диагноза ММ использовались диагностические критерии клинических рекомендаций [7]. Больные были распределены на две группы в зависимости от получаемого лечения, пациенты в 1-й группе (18 больных – группа А) получали в качестве терапии аналог талидомида – леналидомид в комбинации с дексаметазоном – протокол RD, а во 2-й группе (16 больных – группа Б) получали ИП – бортезомиб и дексаметазон, согласно протоколу VD. Также была отобрана группа сравнения (n=54) – пациенты также с III стадией заболевания, не получающих ни одну из терапевтических схем и находящихся на наблюдении в указанных медицинских организациях.

Каждому пациенту было проведено 8 циклов химиотерапии, эффективность оценивалась после 3, 5 и 8 курсов терапии согласно критериям Российской клинических рекомендаций по диагностике и лечению ММ [16].

Для лечения ММ в группе А применялась следующая схема – леналидомид 25 мг *per os* в течение 21 дня с перерывом на 7 дней и последующим возобновлением лечения; дексаметазон 40 мг *per os* в течение первых 4 циклов – дни 1–4, 9–12, 17–20, далее – только дни 1–4. В группе В: Велкейд (бортезомиб) – 1,3 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1, 4, 8, 11-й дни, Дексаметазон – 20 мг *per os* в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни каждого 21-дневного цикла.

С использованием метода Каплана–Майера проводился расчет общей выживаемости, определяемой как промежуток времени, прошедший с момента включения пациентов в исследование до даты их смерти или последнего визита. Для оценки различий в выживаемости между группами использовался лонг-ранг тест, считая различия значимыми при  $p < 0,05$ . Токсичность бортезомиба и леналидомида оценивалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [7].

## Результаты исследования

При исследовании эффективности комбинации леналидомида и дексаметазона, согласно протоколу RD, были получены следующие результаты: общий ответ на терапию получен у 15 пациентов, из них у 5 больных достигнут полный ответ, у 6 – строгий полный ответ, у 4 – очень хороший частичный ответ, у 2 – частичный ответ. Медиана времени до достижения общего ответа составила 65 дней (табл. 2). Продолжительность ремиссии

колебалась от 6 мес до 2 лет. Медиана выживаемости в данной группе составила 4,5 года (разброс 2,1–5,9 года). Несмотря на достигнутые результаты, 26,3% пациентов столкнулись с рецидивами заболевания. Показатель смертности составил 5%, что указывает на относительно низкую смертность в этой группе пациентов. Кроме этого, по итогам исследования выяснилось, что уровень М-компоненты у всех пациентов снизился в среднем на 45% от исходного значения в течение первых 3 мес лечения. Оценка костной ткани показала, что 16 пациентов достигли стабильности, а у 2 пациентов зафиксировали улучшение через 6 мес терапии. Общее состояние пациентов улучшилось уже после первого месяца лечения, что проявилось снижением утомляемости, улучшением аппетита и нормализацией пищеварения. Согласно лабораторным исследованиям, уровень креатинина также снизился в среднем на 20% за первые 3 мес ( $p<0,01$ ). Полученные данные позволяют сделать вывод о значительной эффективности лечения ММ леналидомидом в группе А: количество рецидивов за период наблюдения составило 27,7% (5 случаев), что в 2,5 раза ниже количества рецидивов в группе пациентов, получающих опцию лечения, содержащую бортезомиб (62,5%),  $p<0,05$ .

При анализе результатов использования бортезомиба в качестве индукционной терапии (VD-протокол) общий клинический ответ достигнут у большинства пациентов – у 12 из 16 (80%). При этом полный ответ и строгий полный ответ отмечены у 3 и 5 пациентов соответ-

ственно, очень хороший частичный ответ – у 1, частичный ответ – у 2, а у 4 (20%) больных наблюдалась стабилизация болезни, что указывает на эффективность применения данной комбинации в качестве индукционной терапии. Медиана времени до достижения полного ответа составила 85 дней. За время наблюдения (от 3 до 10 мес) у 2 пациентов наступило прогрессирование заболевания, что указывает на необходимость решения вопроса о целесообразности проведения поддерживающей терапии. При этом медиана общей выживаемости данной группы составила 2,3 года, а длительность ремиссий составляла в среднем 3 мес.

В ходе исследования в группе А были обнаружены следующие ПЭ: у 7 (38,9%) больных была выявлена протеинурия, у 11 (61,1%) остеопороз, патологические переломы наблюдались в 10 (55,5%) случаях, анемический синдром развился у 10 (55,5%) пациентов, периферические нейропатии и парезы у 9, дерматомикозы – в 11 случаях, а также наблюдался нейротоксический эффект у 11 больных. Также стоит отметить, что у большей части исследуемых отмечалось 2 и более ПЭ одновременно, что особо ухудшало общее состояние и дальнейший прогноз.

В группе Б обследованных больных протеинурия встречалась в 6 (37,5%) случаях, поражения костей в виде остеопороза наблюдались у 8 (50%), множественные патологические переломы диагностированы у 5 (31,25%) и анемический синдром наблюдался в 10 (62,5%) случаях, поражение периферической нерв-

**Таблица 2. Показатели эффективности терапевтических схем в абсолютных и относительных значениях**  
Table 2. Indicators of the effectiveness of therapeutic regimens in absolute and relative values

Показатель	Аналог талидомида (RD-протокол), n=18		ИП (VD-протокол), n=16	
	абс.	%	абс.	%
Общий клинический ответ	15	83,30	12	75
Полный ответ	5	26,30	3	18,75
Строгий полный ответ	6	33,30	5	31,25
Очень хороший частичный ответ	4	21,05	1	6,25
Частичный ответ	2	11,10	2	12,50
Стабилизация болезни	6	33,30	4	25
Медиана дней до достижения ответа	65		85	

**Таблица 3. Нежелательные реакции, возникшие на фоне проведенной терапии**  
Table 3. Adverse reactions that occurred during the therapy

Основные ПЭ	Аналог талидомида (RD-протокол), n=18		p	ИП (VD-протокол), n=16		Группа сравнения, (n=54)		p
	абс.	%		абс.	%	абс.	%	
Протеинурия	7	38,80	0,044*	6	36,50	36	66,60	0,0046*
Остеопороз	11	61,10	0,024*	8	50,00	46	85,10	0,018*
Патологические переломы	10	55,50	0,003*	5	31,25	44	81,40	0,001*
Анемия	10	55,50	0,052	10	62,50	41	75,90	0,059
Нейропатия	9	50	0,001*	8	50	50	92,50	0,001*
Дерматомикозы	11	61,10	0,058	12	75	22	40,70	0,060
Нейротоксический эффект	11	61,10	0,077	2	12,50	35	64,80	<0,001*

\*Различия статистически значимы ( $p<0,05$ ).

ной системы встречались в 8 случаях и миозы кожи были у 12 больных, нейротоксический эффект наблюдался у 2 больных (табл. 3).

## Обсуждение

На фоне применения леналидомида отмечались нарушения со стороны компонентов центральной нервной системы – преимущественно экстрапирамидные и мозгечковые симптомы, проявляющиеся нарушением походки и равновесия тела, головокружениями, нарушением режима сна. Парезы имели спастический характер. Периферические нейропатии проявлялись выраженным болевым синдромом, который усиливался на протяжении всего периода применения леналидомида. Однако, несмотря на выраженную неврологическую нарушения, все исследуемые пациенты смогли пройти полный курс терапии. Стоит отметить, что после завершения 8-го цикла терапии по протоколу RD неврологическая симптоматика сохранялась у 11 пациентов, в то время как у остальных исследуемых данные симптомы подверглись обратному развитию в среднем спустя 9 мес после завершения лечения.

Также для ПЭ аналогов талидомида характерно развитие нефропатии, которая в нашем случае проявлялась протеинурией, что, вероятнее всего, связано с фармакокинетическими особенностями препарата. Леналидомид и другие производные талидомида экскретируются преимущественно мочевыделительной системой и, по некоторым данным, вызывают нарушение процессов фильтрации, в результате чего может возникнуть протеинурия. Также стоит отметить, что протеинурия могла возникнуть в следствие миеломной нефропатии, а аналоги талидомида лишь усугубляют данный процесс. На данный момент обратимость почечного повреждения при ММ не изучена, поэтому не представляется возможным точно дифференцировать причины развития данного ПЭ.

Как было сказано ранее, аналоги талидомида способны влиять на клетки микроокружения опухоли и тормозить процессы инвазии клеток ММ в здоровую костную ткань, посредством торможения процессов остеокластогенеза, однако без последующей активации ремоделирования кости, что повышает ее хрупкость и, соответственно, риск развития таких остеодеструктивных явлений, как патологические переломы. Повреждение опорно-двигательного аппарата также является следствием развития ММ. Среди пациентов, не получавших противоопухолевую терапию (n=54), только у 30% больных отмечались повреждения костной ткани, в то время как данное явление было обнаружено у всех исследуемых группы А, что указывает на связь развития остеодеструктивных процессов с применением леналидомида в комбинации с дексаметазоном.

Также среди ПЭ в группе А была обнаружена анемия средней и тяжелой степени. На данный момент недостаточно сведений о гематотоксичности аналогов талидомида, однако в литературе встречаются данные о гипоплазии красного костного мозга без увеличения количества миеломных клеток на фоне приема данных

препарата. Анемический синдром возникает у больных ММ вследствие замещения красного костного мозга опухолевой тканью, поэтому мы проанализировали частоту возникновения данного синдрома у пациентов, не получавших лекарственную терапию, – всего у 4 пациентов из 54 было обнаружено развитие анемии легкой и средней степени тяжести. Среди исследуемой группы, получавшей леналидомид, анемия возникла более чем у 50% больных, что говорит о связи развития данного ПЭ и приема производных талидомида.

Кроме того, на фоне применения производных талидомида отмечалось развитие дерматомикозов с преимущественной локализацией в естественных складках, а также на коже спины. Вероятнее всего, появление дерматомикозов ассоциировано с нейтропенией, возникшей на фоне приема леналидомида. Нейтропения является одним из компонентов гематотоксического воздействия леналидомида, не коррелирует с противоопухолевым эффектом и концентрацией препарата в крови и чаще возникает у пациентов с исходно низким уровнем нейтрофилов.

При анализе нефропатии на фоне применения протокола VD были выявлены несколько форм протеинурии: IgA-секретирующая и протеинурия Бенс–Джонса, что является признаком почечного повреждения в результате ММ и не является следствием применения бортезомиба.

Также в результате применения бортезомиба возникали поражения нервной системы, которые проявлялись в виде периферических нейропатий (люмбалгия, торакалгия) и парезов, которые приобретали спастический характер, а также вегетативной дисфункцией, пирамидными и мозгечковыми нарушениями. Данные проявления могли проявляться как по отдельности, так и в комбинации, однако в целом неврологические симптомы имели нестойкий характер. Нейротоксичность, вероятно, напрямую связана с ингибированием активности 26S протеосомы и последующим нарушением работы убиквитинзависимой системы, что оказывает негативное влияние на метаболическую активность нейронов. Подтверждением данной теории является развитие таких дегенеративных заболеваний нервной системы, как болезнь Альцгеймера и хорея Гентингтона, в результате нарушения работы убиквитинзависимой системы деградации белков. Подтверждением также является факт, что под воздействием бортезомиба в задних ганглиях и в задних рогах спинного мозга происходит полимеризация белка тубулина, в результате чего нарушается аксональный транспорт. В последующем в аксонах снижается концентрация никотинамидадениндинуклеотида (НАД+), что в дальнейшем приводит к дегенерации аксонов, а также к нарушению функциональной активности митохондрий, в результате чего повышается чувствительность к капсаициновым рецепторам, что ведет к возникновению парестезий [10].

На фоне проведения терапии в группе Б дерматомикозы чаще локализовались в области ногтевых пластин, естественных складок и спины. Грибковые поражения кожи ассоциированы с развитием нейтропении, причи-

ной которой явилось влияние как бортезомиба, так и дексаметазона.

Также гематотоксичность на фоне применения протокола VD проявлялась анемией легкой и средней степени. Анемия имела преходящий характер и легко поддавалась купированию.

У пациентов группы Б очаги остеопороза и остеолиза чаще всего локализовались в позвонках и трубчатых костях. Развитие повреждения костной ткани в данном случае является, вероятно, результатом роста очага ММ, так как данных о способности ИП индуцировать костные повреждения на данный момент не существует. Также участвовать в развитии данного ПЭ мог дексаметазон, усугубляя резорбцию костной ткани и остеопоротические процессы, что повышает риск развития переломов.

## Выводы

В результате исследования было установлено, что при использовании аналога талидомида – леналидомида, удалось достичь лучших показателей (средняя выживаемость составила 4,5 года) и большего срока ремиссии (средний срок ремиссии составил 6 мес) по сравне-

нию с терапией ИП – бортезомибом, на фоне которого средняя выживаемость составила 2,3 года, а средний срок ремиссии составил 3 мес. Однако на фоне применения леналидомида отмечалось большое число ПЭ.

Главной проблемой как для аналогов талидомида, так и для ИП, является развитие выраженной нейротоксичности, которая, в частности для леналидомида, чаще всего является необратимой и включает в себя поражение как центральной, так и периферической нервной системы.

Аналоги талидомида являются более высокоэффективными препаратами, однако ИП – более безопасными. Особенно актуальны производные талидомида, в случае рефрактерных и рецидивирующих форм ММ, однако для снижения токсичности данной группы препаратов необходимо совершенствовать их химическую структуру, в том числе с целью изменения способа элиминации, во избежание повреждения функции почек.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калиберденко Виталий Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: оооо-оооо-1693-3190; Scopus Author ID: 57211323024

**Конищева Валерия Сергеевна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: konishcheva.lera@inbox.ru

**Эмирвели Сабрие Муратовна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: sabrieemirveli@mail.ru

**Степанникова Анастасия Романовна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: anastasia.stt.336@gmail.com

**Калагатова Назифе Эдемовна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: nazife\_kalafatova@mail.ru

**Зопунян Лейла Артурровна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Leyla.zopunyan.99@mail.ru

**Капсузян Джулия Геворговна** – студентка 6-го курса, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: Kapsuzyan98@mail.ru

**Аметова Лия Османовна** – врач-ординатор, СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: ametova-lilya@bk.ru; ORCID: оооо-оооо-1496-4954; eLibrary SPIN-код: 5630-9650

Поступила в редакцию: 17.09.2025

Поступила после рецензирования: 26.09.2025

Принята к публикации: 02.10.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitaly B. Kaliberdenko** – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: vit\_boris@mail.ru; ORCID: оооо-оооо-1693-3190

**Valeria S. Konishcheva** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: konishcheva.lera@inbox.ru

**Sabrie M. Emirveli** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: sabrieemirveli@mail.ru

**Anastasia R. Stepannikova** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: anastasia.stt.336@gmail.com

**Nazife E. Kalafatova** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: nazife\_kalafatova@mail.ru

**Leila A. Zopunyan** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Leyla.zopunyan.99@mail.ru

**Dzhuliiia G. Kapsuzian** – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: Kapsuzyan98@mail.ru

**Lilya O. Ametova** – Medical Resident, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: ametova-lilya@bk.ru; ORCID: оооо-оооо-1496-4954; eLibrary SPIN-code: 5630-9650

Received: 17.09.2025

Revised: 26.09.2025

Accepted: 02.10.2025



# Влияние метаболических нарушений на эффективность противоопухолевой иммунотерапии

А.Я. Величко<sup>1</sup>✉, П.Ю. Смолянкина<sup>2</sup>, Г.А. Селиванов<sup>2</sup>, С.А. Вилков<sup>3</sup>, С.В. Новосад<sup>3</sup>, И.А. Утишев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ», Истра, Московская область, Россия;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Филиал компании с ограниченной ответственностью «Хадасса Медикал Лтд», Москва, Россия

✉velichko.arkady@gmail.com

## Аннотация

Появление ингибиторов контрольных точек произвело революцию в клинической онкологии, однако только 30–60% пациентов демонстрирует клинический ответ на терапию этими препаратами. Одним из ключевых факторов, влияющих на эффективность противоопухолевой иммунотерапии, может быть метаболический статус пациента. В данной работе мы исследуем взаимосвязь метаболических параметров и ответа на иммунотерапию при солидных опухолях на выборке из 53 человек, получивших терапию ингибиторами контрольных точек. Проведенный анализ выявил, что индекс висцерального жира (VFI) является статистически надежным предиктивным показателем в данном контексте. Нами показано, что наличие VFI>195,17 сокращает шансы пациента получить контроль над заболеванием при лечении ингибиторами контрольных точек в 5,6 раза.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, CTLA-4, PD-1, меланома, немелкоклеточный рак легкого, висцеральное ожирение, иммунометаболизм.

**Для цитирования:** Величко А.Я., Смолянкина П.Ю., Селиванов Г.А., Вилков С.А., Новосад С.В., Утишев И.А. Влияние метаболических нарушений на эффективность противоопухолевой иммунотерапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 56–61. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00731

## Impact of metabolic disorders on efficiency of antitumor immunotherapy

Arkady Ya. Velichko<sup>1</sup>✉, Polina Yu. Smolyankina<sup>2</sup>, Gleb A. Selivanov<sup>2</sup>, Sergey A. Vilkov<sup>3</sup>, Sofya V. Novosad<sup>3</sup>, Igor A. Utyashev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow City Oncology Hospital No. 62, Istra, Russia;

<sup>2</sup> Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Branch Office of «Hadassah Medical Ltd», Moscow, Russia;

✉velichko.arkady@gmail.com

## Abstract

Checkpoint inhibitors have revolutionized clinical practice since their introduction, but only 30–60% of patients demonstrate a clinical response to therapy with these drugs. One of the key factors influencing the effectiveness of immunotherapy may be the patient's metabolic status. In this paper, we investigate the relationship between metabolic parameters and response to immunotherapy in solid tumors in a sample of 53 patients treated with checkpoint inhibitors. The analysis revealed that the visceral fat index (VFI) is a statistically reliable predictor in this context. We have shown that the presence of VFI>195,17 reduces the patient's chances of achieving disease control with checkpoint inhibitors by 5.6 times.

**Keywords:** immunotherapy, CTLA-4, PD-1, melanoma, carcinoma, non-small-cell lung, intra-abdominal fat, immunometabolism.

**For citation:** Velichko A.Y., Smolyankina P.Y., Selivanov G.A., Vilkov S.A., Novosad S.V., Utyashev I.A. Impact of metabolic disorders on efficiency of antitumor immunotherapy. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 56–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00731

## Введение

Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) как один из методов иммунотерапии рака всего за 13 лет после своего появления совершили прорыв в клинической практике лечения онкологических заболеваний. Число пациентов, страдающих различным спектром онкологических заболеваний и принимающих иммунотерапевтические препараты в виде стандартной терапии, неуклонно растет [1]. Ключевым преимуществом иммунотерапии является косвенное воздействие на опухоль, что отличает ее от конвенциональных методов противоопухолевой терапии, при которых зачастую развивается резистентность и прогрессирование.

Медиана общей выживаемости при неоперабельной меланоме IV стадии до внедрения иммунотерапии с помощью ИКТ составляла всего 6–9 мес [2]. После

одобрения препаратов из группы ИКТ, например комбинации анти-CTLA-4 и анти-PD-1 моноклональных антител ипилимумаба и ниволумаба, по данным анализа долгосрочных наблюдений, продолжительность жизни возросла до 6 лет [3]. Ответ на иммунотерапию наблюдают у 30–60% больных меланомой [4, 5], аналогичные данные об эффективности были получены по немелкоклеточному раку легких (НМРЛ) и многим другим онкологическим заболеваниям [6], что свидетельствует о важнейшей роли иммунной системы в патогенезе и лечении практических всех типов и стадий рака.

Несмотря на беспрецедентное улучшение показателей, не у всех пациентов наблюдается стойкая ремиссия, примерно у половины продолжается прогрессия заболевания, возникает первичная или приобретенная

резистентность и рецидивы [3]. В процессе поиска решений по преодолению резистентности к противоопухолевой иммунотерапии предпринимались попытки улучшить терапевтическую эффективность путем комбинирования ИКТ с химиотерапевтическими агентами, лучевой и химиолучевой, а также таргетной терапией [7, 8]. Однако среди исследований таких стратегий нет однородности, а результаты характеризуются высоким риском нежелательных побочных реакций [9].

Интерес вызывают работы о влиянии метаболических показателей на исход заболевания. World Cancer Research Fund (WCRF) еще в 2007 г. предоставил отчет, подтверждающий роль ожирения в повышение риска развития adenокарциномы пищевода, рака поджелудочной железы, толстого кишечника, эндометрия почек [10]. С тех пор проведено множество исследований с противоречивыми данными.

С одной стороны, была продемонстрирована ассоциация повышения индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м<sup>2</sup> и возрастающим риском развития различных злокачественных новообразований, в том числе меланомы [11]. Повышенный показатель ИМТ коррелирует со сниженной активностью процессов аутофагии, подавляющих развитие и рост опухоли [12]. С другой стороны, имеются данные об отсутствии статистически значимых различий и даже опубликованы работы о положительном влиянии ожирения на общую выживаемость, означененные как «парадокс ожирения» [13].

Индекс висцерального жира (Visceral Fat Index – VFI) также потенциально является важным прогностическим фактором. Висцеральная жировая ткань – сложно устроенный динамический орган. Он выполняет спектр функций, среди которых ключевыми являются метаболическая и эндокринная. В ее состав входят жировые ассоциированные лимфоидные кластеры (FALC), выполняющие иммунонадзор за серозными полостями [14], и в случае локализации воспаления рядом с висцеральными клетками изменяется экспрессия адипокинов [15]. Также висцеральный жир играет ключевую роль в развитии метавоспаления, обнаружение которого может служить доклиническим маркером прогрессирования рака легких [16].

Совместное рассмотрение метаболических особенностей пациента и его иммунитета является передним краем иммунологии. Оценка метаболического статуса пациента может стать важным предиктивным методом, так как данный статус оказывает влияние на иммунную систему, опосредующую эффект иммунотерапии. А широкое внедрение в клиническую практику препаратов, корректирующих метаболические нарушения, может способствовать синергии в достижении противоопухолевого ответа.

Учитывая неоднородность опубликованных данных, нами было принято решение о проведении пилотного исследования иммунометаболизма в контексте онкологических заболеваний.

Целью данной работы является поиск и оценка взаимосвязи между метаболическими факторами и ответом

на иммунотерапию при солидных опухолях. Для достижения цели необходимо выполнить ряд задач.

1. Определить клинически релевантные и доступные методы характеристики метаболического статуса пациента.

2. Выявить статистические взаимосвязи между выбранными характеристиками и эффективностью иммунотерапии.

При рассмотрении новейшего подхода в какой-либо области науки, на наш взгляд, стоит воспользоваться самой широкой оптикой. Руководствуясь таким подходом, мы считаем, что исследование корректно начать с рассмотрения ряда онкологических заболеваний в общей совокупности, совершив попытку найти общие закономерности патогенеза и фармакологических эффектов терапии. Следовательно, мы прибегли к рассмотрению ряда солидных опухолей совместно, не разделяя анализ на индивидуальные патологии.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Для ретроспективного исследования выбрано 53 пациента, прошедших лечение в «Hadassah Medical Moscow». Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом и соответствовал Хельсинской декларации 2013 г.

Из медицинских карт извлечены данные, характеризующие онкологический процесс, общее состояние здоровья и метаболические параметры пациентов. В основе исследования лежит поиск взаимосвязи выбранных метаболических характеристик и последующего ответа на иммунотерапию (Overall Response Rate – ORR), оцененного по шкале iRECIST, при уравновешенных прочих показателях.

В исследуемую выборку вошли пациенты мужского и женского пола старше 18 лет. Исключений по клинической стадии и распространенности опухолевого процесса не проводилось – исследованы все группы пациентов с меланомой и НМРЛ, получавшие ИКТ в любой линии. Все пациенты проходили лечение как минимум одним препаратом из фармакологической группы ИКТ:

- PD1 (нивотумаб, пембролизумаб, пролголимаб);
- PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб);
- CTLA-4 (ипилимумаб);
- комбинацией PD1- и CTLA-4-агентов (ипилимумаб + нивотумаб, нурулимаб + пролголимаб);
- комбинациями химиопрепараторов с иммунотерапевтическими агентами (например, карбоплатин + пемтексед + пембролизумаб).

**Метаболические параметры.** Для оценки наличия или отсутствия у пациента метаболических отклонений использованы следующие показатели:

- ИМТ;
- VFI;
- индекс поясничной мышцы (psoas muscle index – PMI);
- наличие или отсутствие метаболического синдрома.

ИМТ, несмотря на свою неточность, является наиболее клинически доступным методом оценки антропо-

метрических характеристик метаболического состояния тела человека. Нерепрезентативным данный показатель становится при отклонении параметров мышечной или костной массы от популяционной нормы, а также его описательная ценность уменьшается при наличии у пациента других антропометрических особенностей (малый или большой рост, отсутствие конечностей, грубые пороки развития и пр.).

Расчет ИМТ, кг/м<sup>2</sup>:

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (1)$$

где  $m$  – масса тела, кг,  $h$  – рост, м.

VFI характеризует содержание наиболее эндокринно активной жировой ткани в теле человека – висцерального жира. Метод также является доступным для выполнения в клинической практике, так как для расчета требует данных о половой принадлежности, возрасте, массе тела, росте и окружностиах бедра и талии пациента. Авторами, предложившими данную методику, определение окружности талии и бедра выполнялось при помощи сантиметровой ленты [17]. В нашем исследовании данные параметры получены из КТ-изображений. Окружность бедра (ОБ) определена на срезе нижней конечности, непосредственно под нижней ягодичной складкой. Показатель окружности талии (ОТ) фиксирован на середине расстояния между нижней парой ребер и верхними точками крыльев подвздошных костей. Дальнейший расчет проводился по (2) и (3), в зависимости от половой принадлежности пациента.

Индекс висцерального жира у женщин (VFI<sub>f</sub>):

$$\text{VFI}_f = 2,15 \times \text{ОТ} - 3,63 \times \text{ОБ} + 1,46 \times \text{возраст} + 6,22 \times \text{ИМТ} - 92,713, \quad (2)$$

где ОТ – окружность талии, см; ОБ – окружность бедра, см; ИМТ вычислен по (1).

Индекс висцерального жира у мужчин (VFI<sub>m</sub>):

$$\text{VFI}_m = 6 \times \text{ОТ} - 4,41 \times \text{ОБ} + 1,19 \times \text{возраст} - 213,65, \quad (3)$$

где ОТ – окружность талии, см; ОБ – окружность бедра, см.

PMI является индексом, характеризующим содержания скелетной мускулатуры в теле человека. Данный параметр был предложен в качестве простого и быстрого метода оценки саркопении и доказал свою предиктивную ценность в ряде патологий [18]. Данные о площади поясничной мышцы (ППМ) были вычислены по КТ-изображениям как сумма площадей левой и правой поясничной мышцы на уровне третьего поясничного позвонка (L3), см<sup>2</sup>. Дальнейший расчет производился по (4).

Индекс поясничной мышцы (PMI)

$$\text{PMI} = \frac{\text{ППМ}}{h^2} \quad (4)$$

где ППМ – суммарная площадь левой и правой поясничной мышцы на уровне L3, см<sup>2</sup>,  $h$  – рост, м.

Метаболический синдром – наднозологическое понятие, характеризующее повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Эти состояния в некоторой степени взаимо-

связаны, имеют общие ключевые медиаторы, механизмы и совместно потенцируют прогрессию ряда прочих заболеваний, а также танатогенез. Центральным столпом метаболического синдрома является системная дисфункция метаболизма, что может оказывать существенное влияние на иммунную систему. Клинические критерии, определяющие метаболический синдром, являются предметом обсуждения. Различные инициативные группы исследователей предлагают собственные критерии. Для нашего исследования метаболический синдром определен согласно критериям National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [19]:

- ОТ у мужчин >94 см и у женщин >80 см;
- уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л;
- уровень липопротеинов высокой плотности <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальное давление (АД) при офисном измерении: систолическое АД >140 мм рт. ст., диастолическое АД >90 мм рт. ст.
- нарушение гликемии натощак, толерантности к глюкозе или сахарный диабет. Соответственно, показатель глюкозы в венозной плазме >6,1 ммоль натощак или >7,8 ммоль/л через 2 ч после проведения перорального глюкозотолерантного теста.

Прием пациентом гиполипидемической, антигипертензивной и сахароснижающей терапии (за исключением ингибиторов SGLT2), согласно рекомендациям NHLBI, должен быть расценен как нарушение соответствующего показателя.

Наличие не менее трех указанных признаков расценивалось как свидетельство наличия метаболического синдрома.

**Статистический анализ.** Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения. Количественные переменные представлялись в зависимости от типа распределения: при нормальном распределении данные выражались в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), при отклонении от нормального распределения – в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [IQR]$ ).

Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение данных соответствовало нормальному, для сравнения между группами применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался критерий Манна–Уитни.

Для анализа категориальных переменных применялся критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). В случае если в таблице сопряженности ожидалось менее пяти наблюдений в одной из ячеек, использовался точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при всех статистических тестах был принят на уровне  $p < 0,05$ . Для обработки данных и проведения статистического анализа использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 23.0.

Модель логистической регрессии была также выполнена с использованием IBM SPSS Statistics версии 23.0.

**Таблица 1. Характеристика групп сравнения**

Table 1. Characteristics of comparison groups

Параметр	Всего (n=53)	Группа 1 (n=25)	Группа 0 (n=28)	p-value
Меланома	32 (60,4%)	14	18	0,538
НМЛР	21 (39,6%)	11	10	
Мужской пол	26 (49,1%)	12 (48,0%)	14 (50,0%)	0,884
Возраст: Me [IQR]	71 [56,5–75,5]	67,00 [54,50–77,00]	73 [59,25–75,00]	0,662
ECOG ≥ 2	17 (32,1%)	10 (40,0%)	7 (25,0%)	0,243
АГ	33 (62,3%)	15 (60,0%)	18 (64,3%)	0,748
ХСН	28 (52,8%)	12 (48,0%)	16 (57,1%)	0,506
Сахарный диабет 2-го типа	9 (17,0%)	3 (12,0%)	6 (21,4%)	0,361
Гипотиреоз	5 (9,4%)	1 (4,0%)	4 (14,3%)	0,201
ХБП	19 (35,8%)	8 (32,0%)	11 (39,3%)	0,581
ХОБЛ, БА, ХБ	6 (11,3%)	3 (12,0%)	3 (10,7%)	0,838
Стадия I	5 (9,6%)	2 (8,3%)	3 (10,7%)	0,772
Стадия II	9 (17,3%)	4 (16,7%)	5 (17,9%)	0,910
Стадия III	16 (30,8%)	8 (33,3%)	8 (28,6%)	0,711
Стадия IV	22 (42,3%)	10 (41,7%)	12 (42,9%)	0,931
BRAFmut (n=46, 23/23)	15	8 (34,8%)	7 (30,4%)	0,753
EGFRmut (n=46, 23/23)	1	0	1	1,000
RETmut (n=46, 23/23)	2	1	1	1,000
PD1+ (n=23)	19 (82,6%)	10 (76,9%)	9 (90,0%)	0,412
Ипилимумаб + ниволумаб	4 (7,8%)	3 (12,0%)	1 (3,8%)	0,350
Пембролизумаб	35 (68,6%)	16 (64,0%)	19 (73,1%)	0,485
Ниволумаб + Пембролизумаб	1	1	0	0,490
Пролголимаб	6 (11,8%)	4 (16,0%)	2 (7,7%)	0,357
Нурулимаб + Пролголимаб	2	0	2 (7,7%)	0,490
Ниволумаб	1	0	1	1,000
Дурвалумаб	2	1	1	1,000
Хирургическое лечение (n=51, 25/26)	33 (64,7%)	15 (60,0%)	18 (69,2%)	0,490
Химио-/тартгетная терапия (n=50, 25/25)	24 (48,0%)	15 (60,0%)	9 (36,0%)	0,089
IFN-терапия	5 (9,4%)	2 (8,0%)	3 (10,7%)	0,736

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ХБ – хронический бронхит.

**Таблица 2. Результаты группового анализа**

Table 2. Group analysis results

Параметр	Всего (n=53)	Группа 1 (n=25)	Группа 0 (n=28)	p-value
ИМТ: M±SD	26,95±4,51	25,91±3,11	27,87±5,35	0,114
VFI: M±SD	193,28±46,05	178,52±37,51	206,46±49,52	0,026
PMI: Me [IQR]	4,62 [3,91–5,68]	5,16 [3,77–6,06]	4,48 [3,89–5,00]	0,265
Метаболический синдром	29 (54,7%)	12 (48,0%)	17 (60,7%)	0,353

Для проверки устойчивости результатов применен бутстреп-анализ с 1000 повторениями, что позволило уточнить доверительные интервалы для коэффициентов.

Значимыми считались предикторы с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Для интерпретации результатов рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Характеристика выборки пациентов.** Выборка из 53 пациентов состояла из 32 человек, получающих иммунотерапию по поводу меланомы, и 21 человека – по поводу НМЛР. В группу 1 определены пациенты, у которых на фоне иммунотерапии зафиксирован клини-

ческий ответ по шкале iRECIST: стабилизация, частичный или полный ответ. В группу 0 вошли пациенты с прогрессией заболевания, определенной в результате контрольного исследования (табл. 1).

Группы являются статистически сбалансированными по возрасту, полу, характеристикам онкологического процесса, сопутствующим заболеваниям. Дополнительно зафиксировано наличие или отсутствие IFN-терапии меланомы в анамнезе пациента, так как этот показатель может иметь значение при проведении последующей иммунотерапии. По этому параметру группы также являются сбалансированными.

**Таблица 3. Результаты унивариантного анализа**  
*Table 3. Univariate analysis results*

Параметр	OR	95% ДИ	p-value
VFI>195,17	0,156	[0,047–0,515]	0,002
ИМТ>25	0,600	[0,191–1,887]	0,380
ИМТ>30	0,217	[0,041–1,145]	0,056
PMI>4,62	2,000	[0,669–5,982]	0,213

**Таблица 4. Результаты многофакторного анализа**  
*Table 4. Multivariate analysis results*

Параметр	OR	95% ДИ	p-value
VFI > 195,17	0,178	[0,045–0,674]	0,013
Стадия заболевания	0,729	[0,207–2,570]	0,666
Возраст >65 лет	0,721	[0,192–2,700]	0,655
Химио-/тартгетная терапия	3,553	[0,935–13,505]	0,068

## Результаты

Результаты статистического анализа групп 1 (группа, показавшая контроль над заболеванием на фоне иммунотерапии) и 0 (группа с прогрессией заболевания) приведены в табл. 2.

Также проведен унивариантный анализ для выделенных антропометрических показателей (табл. 3). На основании статистической значимости полученного соотношения шансов (OR), был выполнен многофакторный анализ для VFI с клинически значимыми кофакторами (табл. 4).

**ИМТ.** В результате анализа мы не обнаружили статистически значимой корреляции ИМТ и клинического ответа на иммунотерапию. Однако стоит отметить, что при ИМТ>30 наблюдается некоторая тенденция к сниженному ответу на иммунотерапию.

**VFI.** VFI>197,15 в данной генеральной выборке является медианой, и выбрано как значение отсечения. Мы обнаружили статистически значимую корреляцию между повышенным показателем VFI и отсутствием ответа на иммунотерапию.

Отношение шансов для VFI>195,17 составило 0,178 (95% ДИ 0,045–0,674) и является статистически значимым. Также стоит отметить, что у пациентов с VFI больше данного значения клинический ответ по шкале iRECIST наблюдался в 5,6 раза реже ( $1/0,178=5,6$ ), чем у пациентов с VFI<195,17.

**PMI.** Согласно нашим расчетам, PMI не является прогностическим показателем при инициации иммунотерапии. Статистической тенденции в пользу данного индекса также не наблюдается.

## Обсуждение

В нашем исследовании была подтверждена первоначальная гипотеза о влиянии эндокринно активной ткани – висцерального жира – на клинический ответ при иммунотерапии. Такой результат согласуется с литературными данными и является обоснованным с точки зрения фундаментальных биохимических процессов.

Нами было показано, что VFI является перспективным инструментом для прогнозирования ответа на иммунотерапию опухолей. Корреляция между повышенным содержанием висцерального жира, оцененным при помощи индекса VFI, и ответом на лечение оказалась статистически значимой. Также по результатам многофакторного анализа выявлено, что пациенты со значением данного индекса более 195,17 имели в 5,6 раза меньшую вероятность развития клинического ответа при терапии ИКТ.

Такой результат выделяет расчет VFI как один из самых перспективных методов предикции ответа на иммунотерапию. В случае подтверждения наших выводов в последующих исследованиях на более крупной выборке данный метод может стать мощным инструментом для принятия онкологами более обоснованного решения о клинической тактике для конкретного пациента, что согласуется с принципами персонифицированной медицины.

Последствием применения такого предиктивного метода станет не только экономия материальных средств в системе здравоохранения, но и заблаговременный переход к наиболее эффективным методам лечения для данного больного, что приведет к лучшим исходам в терапии онкологических заболеваний.

Наше исследование также дает основу для фундаментальных исследований в области иммунологии, эндокринологии и онкологии. Возможным представляется предположить, что за однородностью взаимосвязи между содержанием висцерального жира и эффективностью иммунотерапии широким спектром препаратов меланомы и группы заболеваний, объединенных термином «НМРЛ», скрываются фундаментальные механизмы, еще не описанные в научной литературе.

Полученные нами данные являются вдохновляющим, однако стоит упомянуть об уязвимых моментах этого исследования. Так, выборка из 53 пациентов явилась достаточной для получения статистически значимых результатов, однако не может служить основанием для немедленной трансляции метода в клиническую практику. Не-

смотря на удовлетворительно сбалансированные группы сравнения, стоит отметить, что в группе с клиническим ответом (группа 1) химио- или таргетный препарат получали 60%, когда в группе с прогрессией заболевания (группа 0) только 36%. Данное различие не было статистически значимым ( $p=0,089$ ), однако этот аспект все же может быть поводом для критики нашего исследования. В продолжении исследования нами будет набрана большая выборка, более корректно уравновешенная в том числе и по данному признаку.

ИМТ, как простой и удобный в применении показатель, показал свою эффективность в клинической практике. Мы не исключаем возможность, что в последующем, при масштабировании нашего исследования, корреляция повышенного ИМТ и сниженного ответа при иммунотерапии опухолей будет статистически подтверждена. Однако даже в таком случае ИМТ останется показателем, заслуживающим определенной критики. Этот индекс сравнительно надежен в своей описательной функции для большей части популяции, однако существуют группы людей, применение данного метода в которых является неоправданным и чревато ложными результатами. Так, у лиц с существенно развитой скелетной мускулатурой ИМТ имеет повышенные значения.

В современной практике термины «ИМТ» и «ожирение» тесно связаны, поскольку диагноз «ожирение» устанавливается на основании значения ИМТ. Однако стоит отметить, что в своей сути ИМТ характеризует удельный вес, приходящийся на квадратный метр тела. Этот индекс способен оценить содержание жировой ткани в теле человека только косвенно, поэтому не может быть применен в каждом конкретном клиническом случае с высокой итоговой долей корректно принятых клинических решений.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Величко Аркадий Яковлевич** – ординатор, ГБУЗ «МГОБ №62 ДЗМ». E-mail: velichko.arkady@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3686-0072; Scopus Author ID: 57218142638

**Смолянкина Полина Юрьевна** – студентка 5-го курса, медицинский институт, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: 1032210223@pfur.ru; ORCID: 0009-0001-5098-885X

**Селиванов Глеб Александрович** – студент 5-го курса, медицинский институт, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: 1032216380@pfur.ru; ORCID: 0009-0002-6051-8779

**Вилков Сергей Анатольевич** – зав. отд-ием лучевой диагностики, рентгенолог, ФК ОО «Хадасса Медикал Лтд». E-mail: s.vilkov@hadassah.moscow

**Новосад Софья Владимировна** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, ФК ОО «Хадасса Медикал Лтд». E-mail: sophia.novosad@gmail.com; ORCID: 0009-0008-0933-3801

**Утышев Игорь Агиямович** – канд. мед наук, дир. департамента клинических исследований, врач-онколог, лидер группы по меланому, опухолям кожи и саркомам Института онкологии Hadassah Medical Moscow (ГК Медскан), ФК ОО «Хадасса Медикал Лтд». E-mail: dr.utyashev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0002-4814; Scopus Author ID: 25226057400

Поступила в редакцию: 17.06.2025

Поступила после рецензирования: 30.06.2025

Принята к публикации: 17.07.2025

Несмотря на перспективность ИМТ как метода прогнозирования ответа на иммунотерапию, данный метод представляется подходящим только для первичной и приблизительной оценки, но не методом принятия финального решения о терапевтической тактике из-за неточности показаний при оценке лиц, антропометрические показатели которых выходят за границы популяционной нормы.

РМИ не показал эффективности в прогнозировании ответа на иммунотерапию. Согласно статистическим результатам, данный индекс также не представляется перспективным в случае анализа на большей выборке пациентов. Такие данные могут свидетельствовать о незначительном или малом влиянии саркопении или выраженно развитой скелетной мускулатуры на звенья функционирования иммунной системы, вовлеченные в реализацию фармакологического эффекта ИКТ.

## Заключение

В результате пилотного исследования были выполнены поставленные задачи и достигнута цель. Нами было продемонстрировано, что повышенное содержание висцерального жира, оцененное при помощи индекса VFI, коррелирует с худшим клиническим ответом на ИКТ при онкологических заболеваниях. Учитывая перспективность данного предиктивного метода и его возможность дать пациентам существенную клиническую выгоду, нами будут продолжены исследования в данном направлении.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Arkady Ya. Velichko** – resident-physician, Moscow City Oncology Hospital No. 62. E-mail: velichko.arkady@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3686-0072; Scopus Author ID: 57218142638

**Polina Yu. Smolyankina** – Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1032210223@pfur.ru; ORCID: 0009-0001-5098-885X

**Gleb A. Selivanov** – Student, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1032216380@pfur.ru; ORCID: 0009-0002-6051-8779

**Sergey A. Vilkov** – Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiologist, Branch Office of «Hadassah Medical Ltd». E-mail: s.vilkov@hadassah.moscow

**Sofya V. Novosad** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Branch Office of «Hadassah Medical Ltd». E-mail: sophia.novosad@gmail.com; ORCID: 0009-0008-0933-3801

**Igor A. Utyashev** – Cand. Sci. (Med.), Director of the Clinical Research Department, Oncologist, Leader of the melanoma, skin tumors and sarcoma group at the Hadassah Medical Moscow Institute of Oncology; Branch Office of «Hadassah Medical Ltd». E-mail: dr.utyashev@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0002-4814; Scopus Author ID: 25226057400

Received: 17.06.2025

Revised: 30.06.2025

Accepted: 17.07.2025



# Синергия фотон-счетной компьютерной томографии, радиомики и иммунотерапии в прецизионной онкологии

В.А. Лежнин<sup>1,2✉</sup>, А.А. Лежнина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Карагандинский медицинский университет, Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> ТОО «Студенческая поликлиника №1», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> Поликлиника №3, Караганда, Республика Казахстан

<sup>✉</sup>lezhninv.a.21@gmail.com

## Аннотация

В статье представлен обзор синергетического потенциала двух передовых технологий – фотон-счетной компьютерной томографии (ФСКТ) и радиомики – для решения актуальных задач прецизионной онкологии. Рассмотрены физические преимущества ФСКТ, обеспечивающие беспрецедентное качество и количественную точность изображений, что создает идеальную основу для радиомического анализа. Радиомика, выступая в роли «виртуальной биопсии», позволяет извлекать из изображений высокоразмерные признаки для неинвазивной оценки гетерогенности опухоли и ее микроокружения. Обсуждается применение этого подхода для разработки предиктивных моделей ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек, дифференциации псевдопрогрессии от истинного прогрессирования и мониторинга лечения. Систематизированы ключевые проблемы, сдерживающие широкое клиническое внедрение радиомики, включая вопросы стандартизации, воспроизводимости и валидации моделей. В заключение подчеркивается, что решение этих задач через международные инициативы и интеграцию с мультиомиксными данными является ключом к реализации потенциала ФСКТ-радиомики в персонализированной онкологии.

**Ключевые слова:** прецизионная онкология, иммунотерапия, фотон-счетная компьютерная томография, радиомика, биомаркеры, псевдопрогрессия, ингибиторы контрольных точек.

**Для цитирования:** Лежнин В.А., Лежнина А.А. Синергия фотон-счетной компьютерной томографии, радиомики и иммунотерапии в прецизионной онкологии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 62–64. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00732

## Synergy of photon-counting computed tomography, radiomics and immunotherapy in precision oncology

Vladislav A. Lezhnin<sup>1,2✉</sup>, Alena A. Lezhnina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Karaganda Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> LLP "Student Polyclinic No. 1", Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> Polyclinic No. 3, Karaganda, Republic of Kazakhstan

<sup>✉</sup>lezhninv.a.21@gmail.com

## Abstract

This review explores the synergistic potential of two cutting-edge technologies—photon-counting computed tomography (PCCT) and radiomics – in addressing current challenges in precision oncology. The physical advantages of PCCT, which provide unprecedented image quality and quantitative accuracy, are discussed as an ideal foundation for radiomic analysis. Radiomics, acting as a "virtual biopsy," enables the extraction of high-dimensional features from images for non-invasive assessment of tumor heterogeneity and its microenvironment. The application of this approach for developing predictive models of response to immune checkpoint inhibitor therapy, differentiating pseudoprogression from true progression, and monitoring treatment is examined. Key challenges hindering the widespread clinical adoption of radiomics, including issues of standardization, reproducibility, and model validation, are systematized. In conclusion, it is emphasized that overcoming these challenges through international initiatives and integration with multi-omics data is key to realizing the full potential of PCCT-based radiomics in personalized oncology.

**Keywords:** Precision Medicine, Immunotherapy, Tomography, X-Ray Computed, Radiomics, Biomarkers, Tumor, Disease Progression.

**For citation:** Lezhnin V.A., Lezhnina A.A. Synergy of photon-counting computed tomography, radiomics and immunotherapy in precision oncology. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 62–64 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00732

## Введение. Новые горизонты прецизионной онкологии

Современная онкология переживает значительный сдвиг от универсальных протоколов химиотерапии к персонализированным методам лечения, где ведущую роль играет иммунотерапия [1]. Эта парадигма диктует необходимость адаптации терапевтических стратегий к индивидуальным особенностям опухоли для максимизации эффективности и минимизации токсичности [2]. Однако ингибиторы контрольных точек иммунитета демонстрируют устойчивый клинический ответ лишь у

15–30% пациентов. Это подчеркивает критическую потребность в надежных и неинвазивных прогностических биомаркерах для отбора пациентов и мониторинга терапии в реальном времени. Традиционные тканевые биомаркеры ограничены своей инвазивностью и неспособностью охватить всю гетерогенность опухоли [3]. Решением может стать конвергенция передовых технологий визуализации, таких как фотон-счетная компьютерная томография (ФСКТ), и количественного анализа изображений – радиомики [4]. ФСКТ представляет собой технологический прорыв, предлагая изображения

сверхвысокого разрешения и внутренние спектральные возможности. Радиомика извлекает из медицинских изображений скрытые количественные данные, обеспечивая неинвазивную характеристику фенотипа опухоли и ее микроокружения. Сочетание этих технологий обещает создать новое поколение биомаркеров для персонализированной иммунотерапии.

### Фотон-счетная компьютерная томография: превосходное качество данных для количественного анализа

В отличие от традиционных энергоинтегрирующих детекторов, которые преобразуют рентгеновские лучи в свет, а затем в электричество, детекторы ФСКТ напрямую преобразуют рентгеновские фотоны в электрические сигналы. Этот одноступенчатый процесс устраняет электронный шум и позволяет не только подсчитывать каждый фотон, но и измерять его энергетический уровень [5]. Такой подход обеспечивает ряд фундаментальных преимуществ.

– **Сверхвысокое пространственное разрешение.** Отсутствие светоотражающих перегородок позволяет достигать исключительной детализации анатомических структур без увеличения дозы облучения.

– **Устранение электронного шума.** Прямое преобразование сигнала значительно улучшает соотношение контраст/шум, что особенно важно при низкодозовых исследованиях [6].

– **Внутренняя спектральная информация.** ФСКТ изначально регистрирует энергетический спектр для каждого voxel, что позволяет генерировать количественные карты (например, карты йода, эффективного атомного номера) в рамках одного сканирования. Это обеспечивает возможность функциональной оценки перфузии тканей, васкуляризации опухоли и помогает уменьшать артефакты от металлических имплантатов.

Превосходное качество, высокая точность и спектральная насыщенность данных, получаемых с помощью ФСКТ, создают идеальную основу для радиомики. Уменьшение шумов и артефактов означает, что извлекаемые радиомикеские признаки являются более стабильными, воспроизводимыми и биологически значимыми по сравнению с признаками, полученными из изображений стандартной КТ [7].

### Радиомика: от изображений к количественным биомаркерам

Радиомика – это процесс высокопроизводительного извлечения большого числа количественных признаков из медицинских изображений с целью создания предиктивных моделей. Этот подход, часто называемый «виртуальной биопсией», позволяет неинвазивно оценивать характеристики опухоли, которые неразличимы при визуальном анализе. Рабочий процесс радиомики включает несколько ключевых этапов: получение изображений, сегментацию интересующей области (опухоли), извлечение признаков и построение прогностической модели с использованием методов машинного обучения [8]. Извлекаемые признаки классифицируются на несколько категорий:

- статистические (первого порядка): описывают расположение интенсивностей voxelей (среднее, энтропия, асимметрия) [9];
- морфологические: характеризуют форму, объем и компактность опухоли;
- текстурные (второго и высших порядков): оценивают пространственные взаимоотношения voxelей, количественно характеризуя гетерогенность опухоли (контраст, корреляция и др.).

Биологическая значимость этих признаков заключается в их способности отражать внутриопухолевую гетерогенность, ангиогенез, клеточный состав и инфильтрацию иммунных клеток [10]. Таким образом, радиомика позволяет получить комплексное представление обо всей опухоли, преодолевая ограничения традиционной биопсии, связанные с ошибкой выборки.

### Применение радиомики для прогнозирования ответа на иммунотерапию

Несмотря на успехи ингибиторов контрольных точек (например, блокаторов PD-1/PD-L1), их эффективность ограничена механизмами резистентности и иммуносупрессивным микроокружением опухоли (ИМОО). Существующие биомаркеры, такие как экспрессия PD-L1 и мутационная нагрузка опухоли (TMB), не всегда точно прогнозируют ответ. Радиомика предлагает неинвазивное решение для оценки иммунного фенотипа опухоли. Многочисленные исследования продемонстрировали способность радиомических моделей, построенных на данных КТ, с высокой точностью прогноз-

**Примеры радиомических моделей для прогнозирования ответа на иммунотерапию**  
Examples of radiomic models for predicting response to immunotherapy

Тип рака	Прогнозируемый исход	Модальность	Показатель эффективности (AUC)	Источник
Колоректальный рак	Компоненты ИМОО (TILs, IS)	КТ	0,851–0,892	[11]
Немелкоклеточный рак легкого	Уровень TMB	КТ	0,775–0,816	[12]
Немелкоклеточный рак легкого	Инфильтрация CD <sup>8+</sup> лимфоцитов	КТ	0,67–0,71	[13]
Пан-канцер	Воспаленный фенотип ИМОО	КТ	0,78–0,85	[14]
Рак головы и шеи	Общая выживаемость	КТ	77% (точность)	[15]

зировать ключевые иммунные характеристики и ответ на лечение (см. таблицу).

Особое значение радиомика приобретает в решении проблемы псевдопрогрессии – временного увеличения опухоли из-за инфильтрации иммунных клеток, которое можно ошибочно принять за истинное прогрессирование. Анализируя текстурные изменения, а не только размер, радиомика помогает отличить эти два состояния, предотвращая преждевременное прекращение эффективной терапии [16]. Способность динамически и неинвазивно отслеживать изменения во всей опухоли делает радиомику мощным инструментом для персонализированного ведения пациентов на иммунотерапии.

### Вызовы и будущие направления

Несмотря на значительный потенциал, широкому клиническому внедрению радиомики препятствует ряд фундаментальных проблем.

- **Стандартизация и воспроизводимость.** Вариабельность в протоколах сканирования, методах сегментации опухоли и алгоритмах извлечения признаков приводит к низкой воспроизводимости результатов между различными центрами.
- **Надежность моделей.** Многие исследования проводятся на малых выборках, что повышает риск переобучения моделей и снижает их обобщающую способность на новых данных.
- **Интерпретируемость.** Модели глубокого обучения часто воспринимаются как «черный ящик», что затрудняет их принятие в клинической практике, где требуется понимание механизма принятия решения.

Решение этих взаимосвязанных проблем требует комплексного подхода. Международные инициативы, такие как *Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI)* и *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (QIBA)*, работают над созданием единых стандартов для сбора данных и анализа [17]. Будущие исследования должны быть сосредоточены на проведении крупномасштабных многоцентровых проспективных исследо-

ваний для валидации моделей. Ключевую роль в этом процессе играет развитие технологий. Переход на ФСКТ способен значительно снизить вариабельность на этапе получения данных, обеспечивая более стабильную основу для радиомического анализа [18]. Параллельно, разработка методов объяснимого искусственного интеллекта (Explainable Artificial Intelligence, XAI) и интеграция радиомики с другими мультиомиксными данными (геномикой, протеомикой) позволят создавать более надежные и биологически интерпретируемые модели.

### Заключение

Синергия фотон-счетной КТ и радиомики открывает новую эру в прецизионной онкологии. ФСКТ предоставляет количественные данные беспрецедентного качества, а радиомика трансформирует их в клинически значимые биомаркеры, функционируя как неинвазивная «виртуальная биопсия» [19]. Этот тандем обладает огромным потенциалом для прогнозирования ответа на иммунотерапию, оптимизации терапевтических стратегий и персонализации лечения рака [20]. Однако для полной реализации этого потенциала необходимо преодолеть существующие проблемы, связанные со стандартизацией, воспроизводимостью и валидацией. Успех зависит от скоординированных усилий научного сообщества, направленных на проведение строгих методологических исследований, внедрение единых стандартов и развитие более совершенных и интерпретируемых моделей искусственного интеллекта [21]. Только так радиомика сможет стать неотъемлемой частью клинической практики и произвести революцию в лечении онкологических заболеваний.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лежнин Владислав Анатольевич** – резидент 1-го курса по радиологии, Карагандинский медицинский университет, ТОО «Студенческая поликлиника №1», Караганда. E-mail: lezhninv.a.21@gmail.com; ORCID: 0009-0005-0992-5004

**Лежнина Алёна Александровна** – врач-педиатр, Поликлиника №3, Караганда. E-mail: Patsyura0694@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.06.2025

Поступила после рецензирования: 16.06.2025

Принята к публикации: 16.06.2025

---

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vladislav A. Lezhnin** – First-Year Radiology Resident, Department of Radiology, Karaganda Medical University, LLP "Student Polyclinic No. 1". E-mail: lezhninv.a.21@gmail.com; ORCID: 0009-0005-0992-5004

**Alena A. Lezhnina** – Pediatrician, Polyclinic No. 3 of Karaganda. E-mail: Patsyura0694@mail.ru

Received: 10.06.2025

Revised: 16.06.2025

Accepted: 16.06.2025



Обзор

# Ятогенное повреждение лицевого нерва в процессе хирургического лечения пациентов с заболеваниями головы и шеи: оценка объема вмешательства и сопряженных рисков

Д.С. Терских<sup>✉</sup>, В.И. Польшина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>batstiler@mail.ru

## Аннотация

**Введение.** Область головы и шеи имеет специфическую анатомию в связи с наличием мимической мускулатуры, обеспечивающей активную мимику. Очевидно, что потеря эмоциональной экспрессии является крайне неприятным осложнением как для пациента, так и для хирурга. Частота возникновения ятогенных повреждений только в хирургии ротовой полости варьируется от 2 до 25%. В челюстно-лицевой хирургии в многочисленных вмешательствах производится активное воздействие на ствол и ветви лицевого нерва, что может вызвать потерю или снижение мимической активности лицевых мышц. В омолаживающей хирургии лица в связи с популяризацией методов глубоких подтяжек лица, включающих диссекцию под SMAS-слоем, хирург при несоблюдении техники может напрямую контактировать с ветвями лицевого нерва, что повышает риски послеоперационных осложнений, истинное количество которых остается под вопросом. Наша задача проанализировать литературу, разобрать риски хирургической травмы лицевого нерва при самых распространенных операциях и патологиях челюстно-лицевой области.

**Цель.** Провести обзор научных данных, с целью оценки хирургических манипуляций, сопряженных с повышенным риском повреждения ветвей лицевого нерва.

**Материалы и методы.** Поиск научных работ проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Поиск проводился по ключевым словам: «лицевой нерв», «facial nerve», «injured nerves at surgery», «ятогенные травмы лицевого нерва», «реабилитация лицевого нерва», «частота травмирования лицевого нерва». В обзор включены 32 исследования.

**Результаты.** Ятогенные повреждения лицевого нерва представляют собой серьезную проблему для пациента, поскольку вызванная парезом дисфункция мимической мускулатуры способна приводить к социальной дезадаптации. Существующий в наше время ряд хирургических манипуляций, приводящих к ятогенному повреждению лицевого нерва, весьма обширный. Изучение литературных данных позволило выявить, что к ятогенным повреждениям в значительной части приводят хирургические операции на околоушной железе, отологические операции и хирургическая подтяжка лица посредством SMAS-лифтинга. Обобщение данных по сравнению методики хирургической операции и практической деятельности врача-хирурга установило равное количество факторов, способствующих развитию ятогенных повреждений лицевого нерва. Оценка способов реабилитации выявила необходимость разработок общих алгоритмов и важность комплексного подхода.

**Ключевые слова:** лицевой нерв, ятогенные повреждения лицевого нерва.

**Для цитирования:** Терских Д.С., Польшина В.И. Ятогенное повреждение лицевого нерва в процессе хирургического лечения пациентов с заболеваниями головы и шеи: оценка объема вмешательства и сопряженных рисков. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 65–70. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00733

## Review

# iatrogenic injury of the facial nerve during surgical treatment of head and neck diseases: assessment of surgical extent and associated risks

Dmitry S. Terskikh<sup>✉</sup>, Victoria I. Polshina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>batstiler@mail.ru

## Abstract

**Introduction.** The head and neck region possesses a unique anatomical structure due to the presence of facial musculature responsible for expressive facial movements. The loss of emotional expression represents a highly distressing complication for both the patient and the surgeon. The reported incidence of iatrogenic injuries in oral surgery alone ranges from 2 to 25%. In maxillofacial surgery, many procedures involve manipulation of the trunk and branches of the facial nerve, which may result in partial or complete dysfunction of the facial muscles. In facial rejuvenation surgery, the increasing popularity of deep facelift techniques involving sub-SMAS dissection exposes the surgeon to direct contact with the branches of the facial nerve, thereby elevating the risk of postoperative complications, the true incidence of which remains uncertain. The aim of this study was to analyze the available literature to assess the risks of surgical trauma to the facial nerve in the most common maxillofacial operations and pathologies.

**Aim.** To review and evaluate current scientific evidence regarding surgical procedures associated with an increased risk of injury to the branches of the facial nerve.

**Materials and methods.** A systematic literature search was performed using the PubMed, Google Scholar, and eLibrary databases. The following keywords were used: “facial nerve”, “injured nerves at surgery”, “iatrogenic facial nerve injuries”, “facial nerve rehabilitation” and “facial nerve injury rate”. Thirty-two studies were included in this review.

**Results.** Iatrogenic injury to the facial nerve represents a significant clinical and psychosocial problem, as paresis-induced dysfunction of the facial muscles often leads to social maladaptation. A wide spectrum of contemporary surgical procedures may result in iatrogenic facial nerve damage. Analysis of the reviewed literature demonstrated that the majority of such injuries occur during parotid gland surgery, otologic procedures, and facial rejuvenation surgeries involving SMAS lifting. Comparative evaluation of surgical techniques and clinical practices revealed an equal distribution of factors contributing to iatrogenic facial nerve injury. Furthermore, the assessment of rehabilitation approaches underscored the necessity of developing standardized management algorithms and emphasized the importance of a multidisciplinary and comprehensive approach to patient recovery.

**Keywords:** facial nerve, iatrogenic injury, facial nerve trauma.

**For citation:** Terskikh D.S., Polshina V.I. Iatrogenic injury of the facial nerve during surgical treatment of head and neck diseases: assessment of surgical extent and associated risks. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 65–70 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00733

## Введение

Понимание сложного анатомического хода лицевого нерва, архитектоники его ветвей и топографии имеет важное значение для клинической и диагностической оценки, а также для профилактики хирургических осложнений, связанных с повреждением данного черепного нерва.

Лицевой нерв (*nervus facialis*) – седьмой черепной нерв, состоящий из общего чувствительного, специально чувствительного и парасимпатического компонентов [1]. По В.Н. Николенко и соавт. [2], общепринятым считают выделение пяти основных групп ветвей: краевой и шейной, височной, щечной, скуловой. В то же время многие авторы в своих исследованиях представляют данные проведенных диагностических и лечебных мероприятий с описанием трех ветвей: верхней, средней и нижней [2]. Лицевой нерв выходит из латеральной части мосто-мозжечковой борозды и входит в височную кость через внутренний слуховой проход. В лицевом канале от нерва происходит разветвление, осуществляющее иннервацию слезной железы, языка, желез слизистых оболочек неба и полости рта. После выхода из височной кости лицевой нерв образует так называемую большую гусиную лапку – околоушное сплетение, иннервирующее различные мимические мышцы. Оно содержит двигательные, общие, специальные, бранхиогенные и вегетативные компоненты [3]. В фаллопиевом канале лицевой нерв сопровождается промежуточный нерв, представляющий собой чувствительные и вегетативные (парасимпатические) нервные волокна. Из-за близкого расположения лицевого и преддверно-улиткового нервов их долго считали одним нервом, в этом случае промежуточный нерв рассматривался как связующая ветвь между ними.

Лицо является неотъемлемым компонентом психического и социального функционирования человека, выполняющее важные социальные функции. Нарушение лицевого нерва может оказывать весомое влияние на психоэмоциональное состояние пациента [4]. Имеются многочисленные данные о том, что пациенты с заболеваниями лица неврологической природы испытывают различные эмоциональные проблемы, такие как беспокойство, социальная тревога, депрессия. По разным оценкам, около 30–40% пациентов имеют клинически значимые показатели тревоги, до 70% отмечают выраженные показатели по шкале депрессии [4].

Широкий спектр патологий, включая врожденные, травматические, инфекционные, оториноларингологические, челюстно-лицевые, метаболические и опухолевые

вые состояния, может поражать лицевой нерв по ходу его пути и приводить к слабости или параличу мимической мускулатуры. По данным [5], число лиц с поражением лицевого нерва постоянно растет. В странах Европы частота указанных поражений составляет 20 случаев, а в Японии – 30 случаев на 100 тыс. населения.

Клиническая картина традиционно характеризуется симптомами функциональной недостаточности мимической мускулатуры: асимметрией лица, нарушением выражения эмоций, артикуляции и речи, невозможностью полностью закрыть глаз со слезоточивостью или сухостью глаза с формированием язв роговицы, несостоятельностью носовых клапанов, возможны нарушения вкуса. Позже могут присоединиться синкинезии, болевой синдром и т.д. Таким образом, заболевание имеет множество проявлений от эстетических неудобств до тяжелых гнойных осложнений с потерей функции зрения, которые ухудшают качество жизни и приводят пациента к социальной дезадаптации и изоляции вследствие утраты социально-активного статуса.

По течению заболевания выделяют острую стадию продолжительностью до двух недель, подострую – до четырех недель, хроническую – более 4 нед [6].

Второе место в поражении лицевого нерва занимают повреждения в ходе хирургических вмешательств. Ятрогенное повреждение лицевого нерва во время операции – осложнение, вызывающее множество трудностей и оказывающее огромное психологическое давление на пациентов. Возникновение ятрогенных повреждений, с одной стороны, обусловлено сложностью топографической анатомии лицевого нерва, с другой – необходимостью повторных вмешательств, обусловленных частотой роста новообразований уха и основания черепа. Несмотря на прогресс в хирургических методах и оборудовании, а также использовании различных методов диагностики лицевого нерва, частота хирургического повреждения все еще велика.

Суммарная доля ятрогенных поражений лицевого нерва, развившихся в результате хирургического лечения той или иной патологии челюстно-лицевой области и шеи, в значительной мере превышает 50% [7].

В работе М.Н. Hohman и соавт. [8] было проведено исследование, с целью определить частоту и факторы риска возникновений ятрогенных повреждений лицевого нерва. Результаты установили наибольший процент развития ятрогенных осложнений лицевого нерва у пациентов после эндопротезирования височно-нижнечелюстного сустава, мастоидэктомии и паротидэктомии. Основной рекомендацией авторов являлась де-

тальная диагностика лицевого нерва и раннее направление на обследование пациентов.

По данным E. Sharp и соавт. [7] отологические операции способствуют значительному числу ятрогенных повреждений лицевого нерва и одной из наиболее распространенных операций, вызывающих эти осложнения, является мастоидэктомия. Частота повреждений при тимпаномастоидэктомии составляет от 0,6 до 3,7% при первичных операциях и примерно вдвое выше (от 4 до 10%) при повторных вмешательствах.

Применительно к ятрогенным причинам повреждения лицевого нерва также выделяют хирургию околоушной железы и хирургические эстетические операции лица. Опухоли околоушных слюнных желез составляют около 3% всех опухолей головы и шеи и около 80% всех опухолей слюнных желез [9]. Методы лечения опухолей циклически изменялись от малоинвазивных к радикальным, а затем наоборот.

Возможность рецидива и злокачественной трансформации некоторых опухолей создает сложности, которые вынуждают челюстно-лицевых хирургов делать выбор в пользу радикальных методик лечения. При проведении радикальных операций нередко возникает ряд осложнений: повреждение лицевого нерва, развитие синдрома Л. Фрей, асимметрии лица, образование слюнных свищей, сиалоцеле и гипостезии кожи послеоперационной области. Актуальной темой являются хирургические риски пациентов с онкологией, поскольку необходимость соблюдения краев резекции опухоли может угрожать безопасности лицевого нерва [9]. Ключевым вопросом является грань между радикальным удалением новообразования и сохранением интактности лицевого нерва.

В пластической хирургии лица в связи с популяризацией методов глубоких подтяжек лица, включающих диссекцию под SMAS-слоем, хирург при несоблюдении техники может напрямую контактировать с ветвями лицевого нерва. Здесь травма лицевого нерва в зависимости от методики встречается до 2% от общего количества операций [10]. Однако не все ятрогенные повреждения поддаются подсчету и включению в статистику, что является существенной проблемой.

Цели исследования – провести обзор научных источников, освещающих вопросы ятрогенных повреждений лицевого нерва.

Задачи исследования: проанализировать литературу, разобрать риски при самых распространенных операциях и патологиях челюстно-лицевой области, рассмотреть методики реабилитации данных пациентов.

## Материалы и методы

Был произведен анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов в базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Были использованы следующие комбинации ключевых слов и их аналоги на английском языке: «лицевой нерв», «facial nerve», «injured nerves at surgery», «ятрогенные травмы лицевого нерва», «реабилитация лицевого нерва», «частота

травмирования лицевого нерва». В результате поиска найдены 44 521 статья.

Статьи исключались по следующим критериям: дублирование, несоответствие темы, несоответствие критерии включения, а также на основании оценки названий, аннотаций и полного текста.

## Результаты

**Ятрогенное повреждение лицевого нерва.** Существует ряд хирургических манипуляций, способствующих ятрогенному повреждению лицевого нерва. Данные хирургические операции отличаются патологическим состоянием и установленным диагнозом, методом выполнения разреза кожи, диссекцией ткани, необходимостью соблюдения краев резекции опухоли. К плохим прогностическим факторам, даже с учетом анатомической целостности, относят: наличие до операции пареза мимических мышц, а также размеры опухоли более 3 см. С целью изучить хирургические результаты и прогностические факторы, влияющие на сохранение лицевого нерва у пациентов, перенесших операцию по удалению опухолей мостомозгечкового угла, Д.Н. Ходжиметовым и соавт. [11] был проведен ретроспективный анализ. Результаты установили, что меньший размер опухоли был ассоциирован с лучшими показателями сохранения лицевого нерва.

Лицевой нерв часто повреждается также при хирургических вмешательствах на шее, челюстно-лицевых операциях, при операциях на околоушной слюнной железе, что связано с особенностью расположения желез в толще ткани.

Наиболее частой причиной являются операции на околоушной железе (364 случая, 49,5%), а наименее частой – артериальная эмболия (3 случая, 0,4%). Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и у взрослых чаще, чем у молодых. Наиболее часто повреждается экстратемпоральная часть (199 случаев, 27%) и ветвь нижней челюсти (160 случаев, 21,7%) [12].

На основании изложенного остановимся на некоторых тонкостях работы с лицевым нервом и рассмотрим подробнее особенности проведения хирургических операций.

**Отологические операции.** М.Н. Hohman и соавт. [8] сообщили, что 17% всех послеоперационных параличей лицевого нерва были вызваны отологическими операциями. В частности, 82% повреждений лицевого нерва в отологии были вызваны операциями на сосцевидном отростке. Некоторые авторы сообщают, что частота повреждения лицевого нерва при первичных отологических процедурах достигает 1 и 4% [13]. Но при повторных процедурах сообщалось, что они более чем вдвое превышают первичные операции, составляя 4–10 и 0,6–3,7% соответственно.

В исследовании K. Casano и соавт. [14] оценивается роль мониторинга лицевого нерва на интраоперационном этапе отологических операций, также проводится оценка возможных преимуществ, таких как сохранение целостности лицевого нерва. Помимо потенциальной

защиты целостности лицевого нерва, данное исследование выявило дополнительные преимущества мониторинга лицевого нерва, включая предупреждение о движении пациента во время анестезии, подтверждение анатомического расположения лицевого нерва, сокращение времени операции. Аналогичные данные были получены в работе L.R.L. Mangia и соавт. [15].

**Мастоидэктомия.** Ятрогенное повреждение было наиболее распространенной категорией (n=13,81%), при этом паротидэктомия в связи с первичным злокачественным новообразованием околоушной железы была наиболее распространенной операцией (n=7,44%) [16].

**Операции на околоушной железе.** Одной из важнейших задач оперативных вмешательств области околоушной слюнной железы является минимизация повреждения лицевого нерва или его ветвей, что обуславливает необходимость совершенствования существующих и разработку новых методов вмешательств на околоушной слюнной железе. Железа характеризуется сложным топографо-анатомическим взаиморасположением с лицевым нервом.

Во время оперативного вмешательства на околоушно-жевательной области при необходимости выделения лицевого нерва традиционно используются две основные методики: антеградное и ретроградное выделение нерва. Антеградная методика подразумевает выделение ствола лицевого нерва в месте его выхода из шило-сосцевидного отверстия и постепенное препарирование в направлении к периферии. При ретроградной методике первоначально выделяются периферические ветви, а при необходимости продолжают выделение до выхода на ствол нерва.

В. O'Regan [17] показал, что при использовании ретроградной методики временная нейропатия лицевого нерва развивается чаще, чем при антеградной, но восстановление функции нерва идет быстрее. Постоянная нейропатия, по данным различных авторов, встречается от 2,5 до 5% при антеградной методике. Частота постоянной нейропатии у В. O'Regan составляет 1% при ретроградном доступе к нерву [17].

Целью исследования K. Khazaeni и соавт. [18] была оценка состояния лицевого нерва, а также пери- и послеоперационных осложнений при антеградном и ретроградном методах. Как показывают полученные результаты, ретроградная диссекция сопровождалась более выраженным интраоперационным кровотечением и более длительной госпитализацией. По-видимому, при ретроградной диссекции кожного лоскута происходит более обширное рассечение, что приводит к более выраженному кровотечению при данном доступе.

В настоящее время среди авторов нет единого мнения о наиболее оптимальной методике выделения лицевого нерва в ходе операции на околоушной железе, хотя в последнее десятилетие проводился ряд исследований в этом направлении.

**Хирургическая подтяжка лица.** Многими авторами [19, 20] признано, что наиболее эффективное устране-

ние изменений в средней и нижней трети лица достигается различными видами SMAS-лифтинга. Техники для SMAS-лифтинга весьма активно модифицируют с целью обеспечения профилактики хирургических осложнений. Однако даже с учетом получаемых данных об эффективности и отсутствии серьезных осложнений, следует учитывать особенность SMAS [21].

Точная анатомическая структура, лежащая в основе термина «поверхностная мышечно-апоневротическая система» (SMAS), до сих пор недостаточно изучена. L. Minelli и соавт. [22] отмечают, что в большинстве литературы SMAS рассматривается как поверхностная фасция лица, каудально переходящая в поверхностную шейную фасцию (платизму), располагается под кожей и образует непрерывный фасциальный слой, покрывающий голову и шею.

Интересным являются данные, полученные A.P. Trussler и соавт. [10]. Авторами рассматривается височная ветвь лицевого нерва, проходящая через скуловую дугу и ее анатомическое значение при технике SMAS-лифтинг. Височная ветвь лицевого нерва была идентифицирована в каждом срезе ткани, а ориентирами ее фасциальных границ являлись эпидермис и надкостница. Височная ветвь проходила под отдельной фасциальной плоскостью – околоушно-височной фасцией, которая располагалась глубже SMAS по мере продвижения к скуловой дуге.

SMAS-лифтинг подразумевает воздействие на поверхностную мышечно-апоневротическую систему (поверхностную фасцию лица). Хотя большинство ветвей лицевого нерва на щеке проходят глубже глубокой фасции, есть участки, где ветви лицевого нерва располагаются более поверхностно и их легко задеть при выполнении диссекции. Эти опасные зоны находятся в местах перехода от одного жирового слоя к другому. Для них характерно наличие ветвей нерва в плоскости под SMAS между поверхностной и глубокой фасциями. Таким образом, важно учитывать плоскость диссекции при расслоении участка в пределах опасной зоны для предотвращения травмы ветви лицевого нерва.

С целью анализа исследований для сравнения методов SMAS-подтяжки лица, их результатов и частоты осложнений H. Mortada и соавт. [23] было проведено исследование. Данные показали, что частота осложнений варьировалась в зависимости от используемой техники и лоскута SMAS. Наиболее частыми осложнениями были временное повреждение лицевого нерва (0,85%) и некроз кожи (0,41%).

В своей работе F.D.E.S. Rocha и соавт. [24] советуют обращать внимание на мельчайшие детали при проведении диссекции, рекомендуется: гидродиссекция, поскольку она облегчает выделение подлежащих тканей и позволяет избежать ненужных рассечений, что снижает риск непреднамеренных повреждений и образования гематом; эндоскопическая подслизистая диссекция; работа с диссекторами Треппа.

**Обобщение данных по сравнению хирургической методики и работы хирурга.** Было показано, что различ-

ные факторы являются причиной увеличения вероятности повреждения нерва.

Одним из них является недостаточный опыт хирурга в оценке пути прохождения лицевого нерва у пациента [7]. Для снижения травматизма были предложены такие методы, как визуализация до операции, использование различных ориентиров во время операции для поиска нерва, интраоперационный мониторинг нерва, а также детальное обследование и наблюдение после операции. В случае повреждения лицевого нерва, если хирург распознает повреждение во время операции, реконструкция выполняется немедленно; если повреждение обнаружено после операции, обследование и восстановление нерва часто проводятся в самые ранние сроки. Распространенные методы лечения повреждений нерва включают декомпрессию нерва, анастомоз «конец в конец», трансплантацию большого ушного нерва и трансплантацию лицевого и подъязычного нервов [7].

Другие авторы обращают внимание: на отсутствие единой методики проведения хирургических операций, многообразие в анатомическом строении лицевого нерва, отсутствие единой методики диагностики лицевого нерва и его методов визуализации. Строение лицевого нерва отличается не только у разных людей, но и всегда отличается у одного человека с правой и левой стороны лица, что усложняет проведение хирургических операций. С другой стороны, подобное отличие в анатомическом строении предоставляет хорошую возможность к восстановлению в случае повреждения, так как лицевой нерв характеризуется большим количеством и разнообразием анастомозов между ветвями.

Во время оперативного вмешательства по поводу атрезии слухового прохода H. Goldsztein и соавт. [25] были определены предоперационные и интраоперационные анатомические варианты ветвления лицевого нерва, связанные с высоким риском развития осложнений. Было установлено, что лицевой нерв имел разное расположение в 39% случаев (наиболее распространенным местом был барабанный сегмент – 57%) и не идентифицировался в 1% случаев. Контакт лицевого нерва со стременем был обнаружен в 11% случаев. Несмотря на возможность предоперационной визуализации, лицевой нерв остается в зоне риска. Поэтому авторы отмечают необходимость должного уровня знаний со стороны хирургов о более высокой частоте аномалий лицевого нерва и его анатомических особенностях.

Как отмечают A. Kalaycioğlu и соавт. [26], патологические изменения, опухоли и анатомические вариации лицевого нерва затрудняют проведение операций на височной артерии и лицевом нерве. Наиболее распространенным типом деления ствола лицевого нерва была бифуркация, за которой следовала трифуркация. Длина основного ствола лицевого нерва во всех исследованных случаях составила  $11,59 \pm 2,80$  мм.

Таким образом, анализ литературы показывает возможность развития ятрогенного осложнения лицевого нерва как со стороны хирургической методики, так и со стороны практической деятельности хирурга, что уси-

ливает необходимость новых разработок и дальнейших исследований.

К одной из мер профилактики в предотвращении развития осложнений лицевого нерва после операций относят важность определенных анатомических ориентиров для идентификации лицевого нерва и определения безопасных зон при хирургических доступах в области околоушной и щечной области.

Стоит также отметить описанное Э.Д. Аскеровым и соавт. изобретение для улучшения доступа к околоушной слюнной железе. По заранее выполненной мультиспиральной компьютерной томографии с помощью программного обеспечения изготавливают стереолитографический шаблон зеркально относительно здорового уха. В ходе операции шаблон припасовывают к области отсутствующей ушной раковины и выполняют разметку кожи, отступив на 3–4 мм кнаружи относительно нижнего, переднего и заднего краев шаблона. Проведенные исследования показали эффективность использования изобретения.

**Реабилитация.** Анализ литературных данных установил отсутствие единых протоколов реабилитации по вредлениям лицевого нерва. Также были выявлены основные критерии, которые важно учитывать при выборе метода реабилитации. Основным аспектом является степень нарушения проводимости лицевого нерва. При частичном нарушении проводимости осуществляется консервативная терапия, включающая в себя медикаментозную терапию, лечебную гимнастику, массаж, физиотерапевтическое лечение, тейпирование, логокоррекцию. Для устранения стойких поражений структур лицевого нерва и неэффективности реабилитационного лечения в течение 3–6 мес проводится хирургическое лечение: шов нерва; транспозиция ветвей лицевого нерва; миофасциальная пластика; реиннервация лицевого нерва добавочным, подъязычным нервами; пластические операции, корректирующие косметический дефект. Эффект лечения определялся на основании двух параметров, характеризующих состояние пациентов до и после лечения – степени тяжести поражения лицевого нерва по HBS (Система Хауса–Браакмана) и амплитуде моторных ответов при исследовании методом стимуляционной электронейромиографии. В практике для определения степени повреждений, а также регенерации лицевого нерва используют классификацию S. Sunderland (1978 г.).

Необходимо отметить важность психологической реабилитации. В российской практике пациентов с данной категорией заболеваний редко направляют на консультацию к психологу, что отчасти обусловлено отсутствием единого стандарта реабилитации. За рубежом ситуация обстоит несколько иначе.

**Обсуждение результатов.** Изучение литературных данных позволило выявить, что важным этапом в профилактике возникновения ятрогенных поражений лицевого нерва является понимание архитектоники фасциальных пространств лица и опасных зон, где лицевой нерв расположен поверхностно.

Двухмерные ветвления краевой ветви нижней челюсти и шейной ветви лицевого нерва вариабельны, что затрудняет определение точного местоположения нерва при диссекции в пределах щеки и шеи.

**Стратегии оптимизации.** К основной стратегии оптимизации показателей ятрогенных поражений лицевого нерва, на наш взгляд, следует отнести необходимость разработок общих алгоритмов и важность комплексного подхода.

Важным является вопрос точной визуализации лицевого нерва. Одной из фундаментальных целей хирургических операций является сохранение функции нерва для сведения к минимуму нарушений проводимости нерва у пациента. В случаях травмы, опухолевой инвазии или инфекции визуализация нерва с использованием вышеуказанных критериев может быть еще более сложной задачей.

**Выводы.** Ятрогенные повреждения лицевого нерва представляют собой серьезную проблему, способную в дальнейшем негативно повлиять на функциональный и психологический статус пациентов. Пациенты с ятрогенными повреждениями лицевого нерва чаще всего испытывают различные эмоциональные проблемы, такие как беспокойство, социальная тревога, депрессия. Сильное ухудшение общего состояния пациентов обусловлено вариабельностью клинической картины повреждения лицевого нерва.

Существующий в наше время ряд хирургических манипуляций, приводящий к ятрогенному повреждению лицевого нерва, весьма обширный. Изучение литературы

турных данных позволило выявить, что к ятрогенным повреждениям в значительной части приводят хирургические операции на околоушной железе, отологические операции и хирургическая подтяжка лица посредством SMAS-лифтинга. Весомые осложнения также развиваются при рецидиве и злокачественной трансформации некоторых опухолей.

Обобщение данных по сравнению методики хирургической операции и практической деятельности врача-хирурга установило равное количество факторов, способствующих развитию ятрогенных повреждений лицевого нерва. Оценка способов реабилитации выявила необходимость разработок общих алгоритмов и важность комплексного подхода.

## Заключение

Таким образом, есть данные о необходимости дальнейших разработок в вопросе улучшения баланса между необходимым объемом оперативного вмешательства и риском ятрогенной травмы лицевого нерва. Актуальным направлением в вопросе профилактики ятрогенного повреждения является важность определенных анатомических ориентиров для идентификации лицевого нерва и определения безопасных зон при хирургических доступах.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Терских Дмитрий Сергеевич** – врач-ординатор каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: batstiler@mail.ru

**Польшина Виктория Ивановна** – канд. мед. наук, доц. кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: polshina\_v\_i@staff.sechenov.ru; ORCID: оооо-ооо1-5750-2093; Scopus Author ID: 57223397595; eLibrary Author ID: 971887; SPIN-код: 267-6574

Поступила в редакцию: 26.10.2025

Поступила после рецензирования: 05.11.2025

Принята к публикации: 06.11.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry S. Terskikh** – Medical Resident, Clinic of Oncology, Reconstructive Surgery and Radiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: batstiler@mail.ru

**Victoria I. Polshina** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: polshina\_v\_i@staff.sechenov.ru; ORCID: оооо-ооо1-5750-2093; Scopus Author ID: 57223397595; eLibrary Author ID: 971887; SPIN-код: 267-6574

Received: 26.10.2025

Revised: 05.11.2025

Accepted: 06.11.2025



Оригинальная статья

# Алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ искусственного интеллекта Derma Onko Check и Melanoma Check

Д.И. Корабельников<sup>1</sup>, А.И. Ламоткин<sup>1,2</sup>✉<sup>1</sup> АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза», Москва, Россия;<sup>2</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

✉ lamotkin.an@yandex.ru

**Аннотация**

**Цель.** Разработка и обоснование алгоритма маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ искусственного интеллекта (ИИ) Derma Onko Check и Melanoma Check для оптимизации времени диагностики и нагрузки на систему здравоохранения.

**Результаты и обсуждение.** В результате анализа данных с использованием программы на языке Python и библиотек pandas, numpy, scikit-learn и matplotlib был определен оптимальный порог алгоритма маршрутизации в 62%, при котором чувствительность диагностики достигает 100% за счет отсутствия пропущенных случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Сочетанное применение программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check повышает выявляемость злокачественных новообразований за счет взаимодополняющего анализа: Derma Onko Check оценивает общую злокачественность новообразования, а Melanoma Check – специфические признаки меланомы. Алгоритм предусматривает 8 вариантов маршрутизации, при которых пациенты с высокой вероятностью ЗНО направляются на консультацию онколога (время диагностики ~23 дня), а с низкой вероятностью ЗНО – на консультацию дерматолога или сразу берутся под диспансерное наблюдение (время принятия клинического решения ~1–15 дней). Это минимизирует необоснованные направления на консультации, снижая нагрузку на врачей-специалистов и оптимизируя ресурсы здравоохранения.

**Заключение.** Предлагаемый алгоритм повышает эффективность диагностики новообразований кожи, обеспечивая баланс между высокой чувствительностью и экономией ресурсов, что может стать основой для интеграции ИИ в клиническую практику.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, сверхточные нейронные сети, ЭВМ-программы, мобильные приложения, диагностика, опухоли кожи, меланома, маршрутизация.

**Для цитирования:** Корабельников Д.И., Ламоткин А.И. Алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ искусственного интеллекта Derma Onko Check и Melanoma Check. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 71–79. DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00715

## Original Article

## Patient routing algorithm in differential diagnosis of cutaneous neoplasms with the combined use of Derma Onko Check and Melanoma Check artificial intelligence software tools

Daniil I. Korabelnikov<sup>1</sup>, Andrey I. Lamotkin<sup>1,2</sup>✉<sup>1</sup> Moscow Haass Medical and Social Institute, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare, Moscow, Russia

✉ lamotkin.an@yandex.ru

**Abstract**

**Objective.** To develop and validate a patient routing algorithm for differential diagnosis of skin neoplasms using a combination of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI programs to optimize diagnostic time and reduce the burden on the healthcare system.

**Results and Discussion.** Data analysis using a Python program and the pandas, numpy, scikit-learn, and matplotlib libraries resulted in an optimal routing algorithm threshold of 62%, achieving 100% sensitivity. The combination of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI programs increases the detection rate of malignant neoplasms through complementary analysis: Derma Onko Check evaluates overall malignancy, while Melanoma Check evaluates specific features of melanoma. The algorithm provides eight routing options, in which patients with a high probability of malignant neoplasms are referred to an oncologist (diagnosis time: ~23 days), while those with a low probability of malignant neoplasms are referred to a dermatologist or immediately placed under dynamic observation (clinical decision-making time: ~1–15 days). This minimizes unnecessary referrals, reducing the workload of specialists and optimizing healthcare resources.

**Conclusion.** The proposed algorithm improves the efficiency of skin neoplasm diagnosis, striking a balance between high sensitivity and resource conservation, which may serve as the basis for integrating AI into clinical practice.

**Keywords:** artificial intelligence, convolutional neural networks, computer programs, mobile applications, diagnostics, skin tumors, melanoma, diagnostic algorithm.

**For citation:** Korabelnikov D.I., Lamotkin A.I. Patient routing algorithm in differential diagnosis of cutaneous neoplasms with the combined use of Derma Onko Check and Melanoma Check artificial intelligence software tools. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 71–79 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.11.00715

## Введение

Дифференциальная диагностика новообразований кожи, включая пигментированные, является одной из ключевых задач современной клинической дерматологии и онкологии. Новообразования кожи, такие как меланома, базальноклеточный рак и доброкачественные невусы, часто имеют схожую клиническую картину при осмотре, что затрудняет раннюю идентификацию и повышает риск диагностических ошибок [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно немеланомный рак кожи диагностируется более чем у 1,5 млн человек по всему миру, а также выявляется более 330 тыс. новых меланом [2]. Своевременное выявление злокачественных новообразований (ЗНО) значительно улучшает прогноз выживания пациентов [3]. Внедрение технологий на основе искусственного интеллекта (ИИ) открывает новые возможности для повышения точности диагностики и снижения нагрузки на систему здравоохранения, обладая значительным потенциалом для оптимизации диагностического процесса в первичном звене здравоохранения [4–8].

Программы для электронно-вычислительных машин (ЭВМ) на основе моделей ИИ, такие как Derma Onko Check и Melanoma Check [9, 10], разработаны для анализа фотоизображений новообразований кожи с использованием алгоритмов машинного обучения. Эти инструменты позволяют проводить вероятностную оценку характера поражения («злокачественное» или «доброкачественное» и «меланома» или «не меланома») на основе данных, полученных с помощью камер смартфонов или дерматоскопов.

Применение программ ИИ направлено на интеграцию моделей ИИ в повседневную клиническую практику, обеспечивая баланс между точностью диагностики, скоростью диагностического процесса и рациональным использованием ресурсов здравоохранения. Применение программ ИИ уже показывает многообещающие результаты в диагностике [11–14], включая улучшение взаимодействия человека и ИИ для повышения общей точности [15, 16].

Ключевым элементом предлагаемого алгоритма является пороговое значение вероятности в 62%, названное нами «порогом алгоритма маршрутизации», которое определяет маршрутизацию пациентов и минимизирует необоснованные консультации врачей-специалистов.

## Цель работы

Целью настоящей работы является разработка и обоснование алгоритма маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для оптимизации времени диагностики и нагрузки на систему здравоохранения.

## Материалы и методы

Для анализа данных и определения оптимального порога алгоритма маршрутизации при дифференциальной

диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ Derma Onko Check и Melanoma Check использовалась программа на языке Python с библиотеками pandas, numpy, scikit-learn и matplotlib. Фотоизображения были получены из комбинированных наборов: первый – ЗНО кожи (меланома и базальноклеточ-

**Рис. 1. Пример изображения доброкачественной меланоцитарной опухоли кожи, анализируемой программами ИИ.**

*Fig. 1. Sample image of benign melanocytic skin tumor analyzed using the AI software tools.*



**Рис. 2. Пример изображения злокачественной меланоцитарной опухоли кожи, анализируемой программами ИИ.**

*Fig. 2. Sample image of malignant melanocytic skin tumor analyzed using the AI software tools.*



**Рис. 3. Пример изображения доброкачественной кератиноцитарной (эпидермальной) опухоли кожи, анализируемой программами ИИ.**  
**Fig. 3. Sample image of benign keratinocyte (epidermal) skin tumor analyzed using the AI software tools.**



**Рис. 4. Пример изображения злокачественной кератиноцитарной (эпидермальной) опухоли кожи, анализируемой программами ИИ.**  
**Fig. 4. Sample image of malignant keratinocyte (epidermal) skin tumor analyzed using the AI software tools.**



ный рак), второй – доброкачественные новообразования (ДНО) кожи (nevусы и кератозы). Наборы включали ме-

ланоцитарные и кератиноцитарные (эпидермальные) новообразования и были объединены в единый датасет с метками («1» для ЗНО и «0» для ДНО).

Данные включали заключение программы с долей вероятности (в %) по фотоизображениям, сделанным при осмотрах больных с жалобами на новообразования кожи в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. В исследование вошли два набора данных: первый содержал 230 изображений меланоцитарных опухолей, второй – 151 изображение кератиноцитарных (эпидермальных) опухолей. Пример анализированных программой ИИ Derma Onko Check фотоизображений новообразований кожи приведен на рис. 1–4.

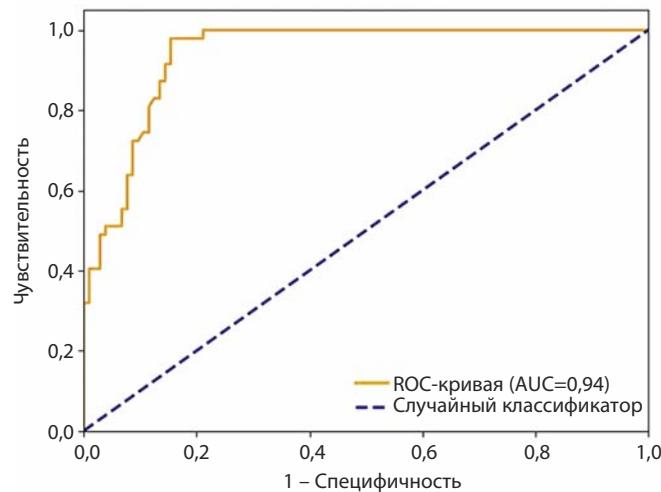
Сочетанное применение программ ИИ подразумевало последовательное использование программ: Derma Onko Check для общей оценки вероятности ЗНО и Melanoma Check для определения вероятности меланомы кожи. Для определения порога алгоритма маршрутизации использовался анализ ROC-кривых с расчетом индекса Юдена (англ. Youden's Index) (чувствительность+специфичность – 1). Порог подбирался для баланса между минимизацией ложноположительных случаев, направляемых к онкологам, и ложноотрицательных случаев, направляемых к дерматовенерологам. Целью определения порога алгоритма маршрутизации была оптимизация маршрутизации с учетом комбинированных вероятностей заключений обеих программ для обеспечения высокой выявляемости ЗНО при снижении нагрузки на врачей-специалистов.

При расчете длительности диагностики при моделировании в идеальных условиях сроки в схемах маршрутизации были указаны в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи на 2025 г. (постановление Правительства РФ №1940 от 27.12.2024), где максимальное ожидание консультации дерматовенеролога составляет 14 рабочих дней, а онколога при подозрении на онкологическое заболевание – 3 рабочих дня. Биопсия проводится в течение 1 дня в соответствии с приказом Минздрава России от 19 февраля 2021 г. №116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях», гистологическое исследование – до 15 рабочих дней в соответствии с приказом Минздрава России от 24 марта 2016 г. №179н «О правилах проведения патолого-анатомических исследований», а заключительный клинический диагноз устанавливается онкологом при повторном осмотре с результатами проведенного обследования.

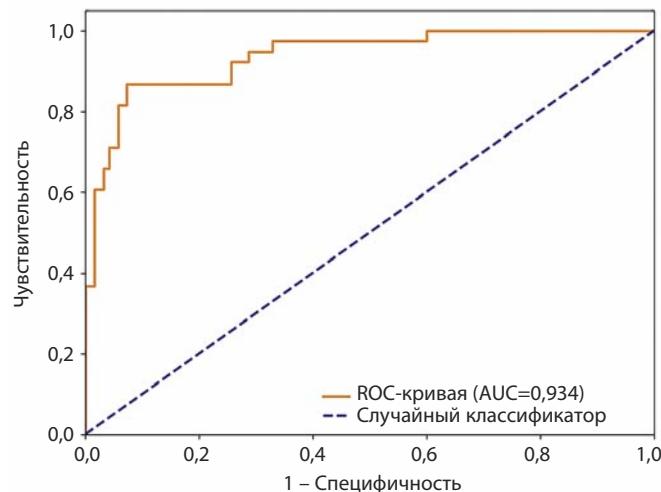
## Результаты и обсуждение

В результате многофакторного анализа заключений программ Derma Onko Check и Melanoma Check, предварительных и заключительных клинических диагнозов, результатов консультаций дерматовенерологов и онкологов, заключений морфологических исследований оптимальные пороги алгоритмов маршрутизации соста-

**Рис. 5. ROC-кривая, полученная при анализе ложноположительных и ложноотрицательных заключений программы ИИ Derma Onko Check.**  
*Fig. 5. ROC-curve obtained when assessing false-positive and false-negative reports of the Derma Onko Check AI software tool.*



**Рис. 6. ROC-кривая, полученная при анализе ложноположительных и ложноотрицательных заключений программы ИИ Melanoma Check.**  
*Fig. 6. ROC-curve obtained when assessing false-positive and false-negative reports of the Melanoma Check AI software tool.*



вили 62% и 60% соответственно. Для унификации и удобства применения при сочетанном использовании программ ИИ был выбран порог алгоритма маршрутизации 62%, что позволило снизить вероятность пропуска ЗНО.

При этом пороге диагностическая чувствительность сочетанного применения программ ИИ достигла 100%, специфичность – 79%, при этом индекс Юдена для программы Derma Onko Check составил 0,8249, а для программы Melanoma Check – 0,8024 [17]. Это означает, что все случаи ЗНО кожи были правильно классифицированы как требующие направления к онкологу или дерматологу, минимизируя количество случаев меланом, которые были бы направлены к дерматовенерологам с увеличением общей длительности диагностики (34 дня вместо 23 дней). Одновременно диагностиче-

ская специфичность 79% указывает на то, что 79% ДНО кожи были правильно диагностированы на этапе осмотров врачом общей практики (ВОП)/терапевтом, что позволило минимизировать количество необоснованных направлений к дерматовенерологам и онкологам. ROC-кривые, полученные при анализе ложноположительных и ложноотрицательных заключений программ Derma Onko Check и Melanoma Check, представлены на рис. 5 и 6.

Далее представлен предлагаемый алгоритм с различными вариантами маршрутизации.

### Алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check

1. Время начала диагностики: первичный осмотр ВОП/терапевтом пациента с жалобами на новообразование кожи (например, пигментированное пятно, узел, бородавка).

ВОП/терапевт с помощью смартфона, цифровой фотокамеры или дерматоскопа получает изображение новообразования.

Изображение анализируется программами ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check. Каждая программа выдает вероятностную оценку (50–100%) для категорий: «Злокачественное»/«Доброкачественное» (программа Derma Onko Check) и «Меланома»/«Не меланома» (программа Melanoma Check).

Предлагаемый алгоритм одновременно учитывает заключения обеих программ ИИ для повышения диагностической чувствительности в выявлении ЗНО.

На основе вероятностей по заключениям обеих программ ИИ и порога алгоритма маршрутизации 62%

**Рис. 7. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 1.**

*Fig. 7. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 1.*



пациенты распределяются по 8 вариантам маршрутизации при дифференциальной диагностике (рис. 7–15).

**Вариант 1.** Предварительный диагноз: ЗНО кожи (по заключениям обеих программ «Злокачественное» и «Меланома» с вероятностью  $\geq 62\%$ ).

Пациент направляется на консультацию онколога для установления/подтверждения диагноза ЗНО.

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация онколога: +3 дня;
- направление, ожидание и проведение биопсии образования кожи: +1 день;
- гистологическое исследование: +15 дней;
- повторный осмотр онкологом: +3 дня.

Итоговое время (расчетное идеальное): 23 дня (1+3+1+15+3).

Обоснование выбора диагностического пути: высокая вероятность ЗНО по заключениям обеих программ (например, меланома или базальноклеточный рак) требует подтверждения диагноза с помощью гистологического исследования. Прямое направление к онкологу минуя дерматовенеролога сокращает длительность диагностики по сравнению с традиционным вариантом маршрутизации без применения программ ИИ.

**Вариант 2.** Предварительный диагноз: ЗНО кожи (по заключению программы Melanoma Check «Меланома» с вероятностью  $\geq 62\%$  и по заключению программы Derma Onko Check «Злокачественное» с вероятностью  $< 62\%$ ).

Пациент направляется на консультацию онколога для установления диагноза.

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;

**Рис. 8. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 2.**  
Fig. 8. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 2.



Идентифицировано как:  
**Меланома**

Вероятность:  
Меланома: 89,1%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Злокачественное**

Вероятность:  
Злокачественное: 55,8%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

- ожидание и консультация онколога: +3 дня;
- направление, ожидание и проведение биопсии образования кожи: +1 день;
- гистологическое исследование: +15 дней;
- повторный осмотр онколога: +3 дня.

Итоговое время (расчетное идеальное): 23 дня (1+3+1+15+3).

Обоснование: высокая вероятность меланомы по заключению программы Melanoma Check указывает на потенциально злокачественный процесс, требующий направления на консультацию онколога, несмотря на более низкую вероятность по заключению программы Derma Onko Check. Использование алгоритма маршрутизации повышает чувствительность выявления меланом.

**Вариант 3.** Предварительный диагноз: ЗНО кожи (по заключению программы Derma Onko Check «Злокачественное» с вероятностью  $\geq 62\%$  и по заключению программы Melanoma Check «Меланома» с вероятностью  $< 62\%$ ).

Пациент направляется на консультацию онколога для дополнительной оценки новообразования.

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация онколога: +3 дня;
- направление, ожидание и проведение биопсии образования кожи: +1 день;
- гистологическое исследование: +15 дней;
- повторный осмотр онколога: +3 дня.

Итоговое время (расчетное идеальное): 23 дня (1+3+1+15+3).

Обоснование: высокая вероятность «Злокачественное» по заключению программы Derma Onko Check и низкая вероятность «Меланома» по заключению

**Рис. 9. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 3.**  
Fig. 9. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 3.



Идентифицировано как:  
**Меланома**

Вероятность:  
Меланома: 56,6%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Злокачественное**

Вероятность:  
Злокачественное: 78,4%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

**Рис. 10. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 4.**

Fig. 10. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 4.



Идентифицировано как:  
**Не меланома**

Вероятность:  
Не меланома: 51,2%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Злокачественное**

Вероятность:  
Злокачественное: 61,8%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

**Рис. 11. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 5.**

Fig. 11. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 5.



Идентифицировано как:  
**Не меланома**

Вероятность:  
Не меланома: 100,0%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Доброположительное**

Вероятность:  
Доброположительное: 98,3%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

программы Melanoma Check требует проведения консультации онколога.

**Вариант 4.** Предварительный диагноз: ДНО кожи (по заключениям обеих программ ИИ «Злокачественное» и «Меланома» с вероятностью <62%).

Пациент направляется на консультацию дерматолога для подтверждения доброкачественного характера новообразования. Дальнейшая диагностика не требуется. Назначается диспансерное наблюдение (например, повторный осмотр через 6–12 мес).

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация дерматолога: +14 дней;
- итоговое время (расчетное идеальное): 15 дней (1+14).

Обоснование: низкая вероятность злокачественного процесса по заключениям обеих программ позволяет исключить направление на консультацию онколога. Дерматолог подтверждает доброкачественность, минимизируя риск диагностических ошибок.

**Вариант 5.** Предварительный диагноз: ДНО кожи (по заключениям обеих программ ИИ «Доброположительное» и «Не меланома» с вероятностью ≥62%).

Заключительный клинический диагноз ДНО кожи устанавливается ВОП/терапевтом, дальнейшая диагностика не требуется. Назначается диспансерное наблюдение (например, повторный осмотр через 6–12 мес).

Диагностический путь: осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день.

Итоговое время (расчетное идеальное): 1 день.

Обоснование: высокая вероятность доброкачественного процесса (например, невус меланоцитарный, себорейный кератоз) по заключениям обеих программ ИИ позволяет избежать необоснованных консультаций

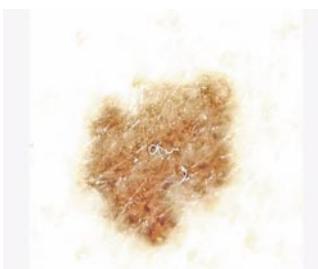
врачей-специалистов, снижая нагрузку на систему здравоохранения.

**Вариант 6.** Предварительный диагноз: ДНО кожи (по заключению одной из программ «Доброположительное» и «Не меланома» с вероятностью <62% и по заключению другой программы «Доброположительное» или «Не меланома» с вероятностью ≥62%).

Пациент направляется на консультацию дерматолога для подтверждения доброкачественного характера новообразования. Дальнейшая диагностика не требуется. Назначается диспансерное наблюдение (например, повторный осмотр через 6–12 мес).

**Рис. 12. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 6.**

Fig. 12. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 6.

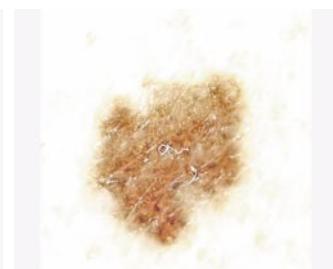


Идентифицировано как:  
**Не меланома**

Вероятность:  
Не меланома: 59,9%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Доброположительное**

Вероятность:  
Доброположительное: 82,4%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация дерматолога: +14 дней.

Итоговое время (расчетное идеальное): 15 дней (1+14).

Обоснование: несовпадающие заключения программ ИИ требуют дополнительной оценки дерматологом для исключения диагностических ошибок, но не предполагают направления к онкологу.

**Вариант 7.** Предварительный диагноз: ЗНО кожи (по заключению программы Derma Onko Check «Злокачественное» с вероятностью  $\geq 62\%$  или  $< 62\%$  и по заключению программы Melanoma Check «Не меланома» с вероятностью  $< 62\%$  или «Не меланома» с вероятностью  $\geq 62\%$ ).

Пациент направляется на консультацию дерматолога для дополнительной оценки, а при подозрении дерматолога на ЗНО – далее к онкологу для установления диагноза.

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация дерматолога: +14 дней;
- направление, ожидание и консультация онколога: +3 дня;
- направление, ожидание и проведение биопсии образования кожи: +1 день;
- гистологическое исследование: +15 дней;
- повторный осмотр онколога: +3 дня.

Итоговое время (расчетное идеальное): 37 дней (1+14+3+1+15+3) при подтверждении злокачественности; 15 дней (1+14) при подтверждении доброкачественности.

**Рис. 13. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 7.**

Fig. 13. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 7.



Идентифицировано как:  
**Не меланома**

Вероятность:  
Не меланома: 78,4%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Злокачественное**

Вероятность:  
Злокачественное: 75,1%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

Обоснование: высокая вероятность ЗНО по заключению программы Derma Onko Check требует дополнительной оценки дерматологом, так как заключение программы Melanoma Check не подтверждает меланому. Данный вариант маршрутизации снижает нагрузку на онкологическую службу.

**Вариант 8.** Предварительный диагноз: ЗНО кожи (по заключению программы Melanoma Check «Меланома» с вероятностью  $\geq 62\%$  или  $< 62\%$  и по заключению программы Derma Onko Check «Доброкачественное» с вероятностью  $< 62\%$  или  $\geq 62\%$ ).

Пациент направляется на консультацию онколога для подтверждения диагноза.

**Диагностический путь:**

- осмотр ВОП/терапевтом с сочетанным применением двух программ ИИ: 1 день;
- ожидание и консультация онколога: +3 дня;
- направление, ожидание и проведение биопсии образования кожи: +1 день;
- гистологическое исследование: +15 дней;
- повторный осмотр онколога: +3 дня.

Итоговое время (расчетное идеальное): 23 дня (1+3+1+15+3).

Обоснование: высокая вероятность меланомы по заключению программы Melanoma Check указывает на потенциально злокачественное новообразование, поэтому выявление меланомы является приоритетом, и такие случаи направляются к онкологу, так как задержка в диагностике может привести к прогрессированию опухоли, метастазированию и к значительному снижению выживаемости пациентов.

Предлагаемый алгоритм маршрутизации определяет направление пациентов к специалистам при противоречивых заключениях программ ИИ.

**Рис. 14. Примеры заключений программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check для варианта 8.**

Fig. 14. Sample reports of the Derma Onko Check and Melanoma Check AI software tools for variant 8.



Идентифицировано как:  
**Меланома**

Вероятность:  
Меланома: 99,3%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**



Идентифицировано как:  
**Доброкачественное**

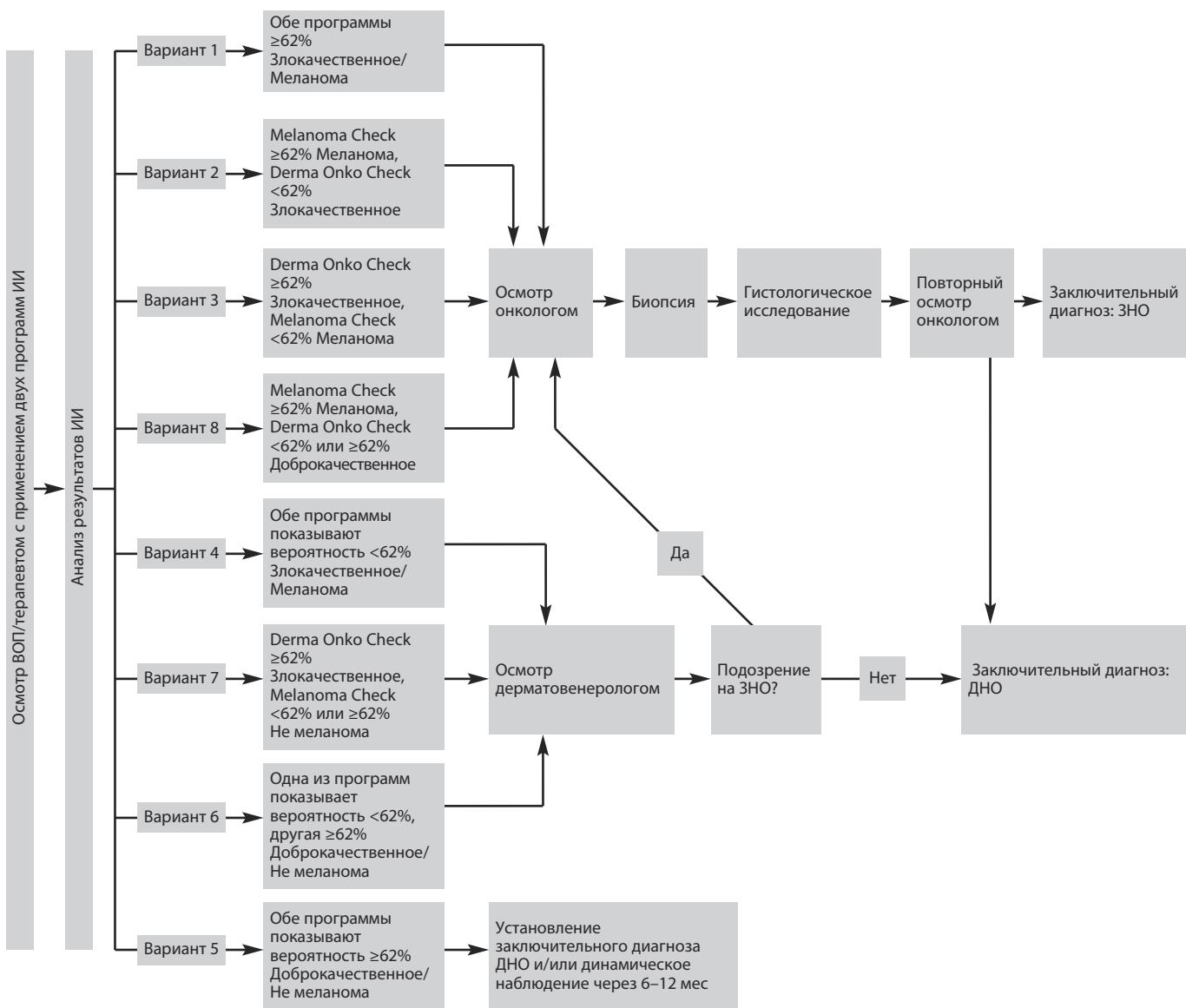
Вероятность:  
Доброкачественное: 99,1%

**Сделать фото**

**Загрузить фото**

Рис. 15. Алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ искусственного интеллекта Derma Onko Check и Melanoma Check.

Fig. 15. Patient routing algorithm in differential diagnosis of cutaneous neoplasms with the combined use of Derma Onko Check and Melanoma Check artificial intelligence software tools.



Если по заключению программы Melanoma Check отмечается вероятность меланомы, а по заключению программы Derma Onko Check – наоборот, высокая вероятность ДНО, то пациент направляется к онкологу. Если же заключение программы Derma Onko Check указывает на ЗНО, а заключение программы Melanoma Check – на низкую вероятность меланомы или «не меланома», то такие случаи направляются к дерматологу. Такая предложенная маршрутизация объясняется высокой агрессивностью меланомы как ЗНО, требующего ускорения диагностики.

В некоторых случаях программа Melanoma Check классифицирует как «не меланома» кератиноцитарные (эпидермальные) ЗНО, в таких случаях алгоритм маршрутизации определяет маршрутизацию на основании заключения программы Dergma Onko Check. Для снижения нагрузки на онкологические службы из-за необос-

нованных направлений на консультации к онкологам такие пациенты направляются к дерматологу для продолжения диагностики, поскольку задержка в диагностике кератиноцитарных (эпидермальных) ЗНО не несет таких рисков, как задержка в диагностике меланомы.

Сочетанное применение программ Derma Onko Check и Melanoma Check может значительно повысить чувствительность выявления ЗНО, включая меланому, за счет взаимодополняющего анализа: первая программа фокусируется на общей злокачественности новообразования, вторая – на специфических признаках меланомы. Это позволит увеличить выявляемость меланомы на ранних стадиях, сокращая среднюю длительность диагностики от первичного осмотра до установления заключительного клинического диагноза. Применение алгоритма минимизирует число необоснованных

направлений к онкологам, перенаправляя низковероятные случаи ЗНО к дерматологам или оставляя их под диспансерным наблюдением, что оптимизирует нагрузку на систему здравоохранения.

## Заключение

Предлагаемый алгоритм маршрутизации пациентов при дифференциальной диагностике новообразований кожи при сочетанном применении программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check позволяет оптимизировать процесс дифференциальной диагностики, достигая чувствительности 100% при пороге алгоритма маршрутизации 62%. Сочетанное применение программ ИИ Derma Onko Check и Melanoma Check с использованием алгоритма маршрутизации способствует

раннему выявлению ЗНО при оказании первичной медико-санитарной помощи, минимизации числа ложно-положительных и ложноотрицательных случаев, снижению нагрузки на онкологические службы и сокращению длительности диагностики. Особенно актуально это для случаев, подозрительных на меланому, поскольку задержка в диагностике может привести к прогрессированию опухоли, метастазированию и значительному снижению выживаемости пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Корабельников Даниил Иванович** – канд. мед. наук, доц., почетный работник сферы образования РФ, зав. каф. внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, профессиональных болезней медицинского факультета, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза». E-mail: dkorabelnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0459-0488; SPIN-код: 7380-7790; Scopus ID: 57217016432

**Ламоткин Андрей Игоревич** – ассистент каф. внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, профессиональных болезней медицинского факультета, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт им. Ф.П. Гааза»; специалист отдела мониторинга и анализа мероприятий федерального проекта «Борьба с онкологическим заболеваниями», ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». E-mail: lamotkin.an@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-6018; SPIN-код: 4170-7782; Scopus ID: 59291841200

Поступила в редакцию: 27.10.2025

Поступила после рецензирования: 05.11.2025

Принята к публикации: 06.11.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Daniil I. Korabelnikov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Honorary Worker in the field of education of the Russian Federation, Head of the Department, Moscow Haass Medical and Social Institute. E-mail: dkorabelnikov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0459-0488; SPIN-код: 7380-7790; Scopus ID: 57217016432

**Andrei I. Lamotkin** – Assistant, Moscow Haass Medical and Social Institute; Specialist of the Monitoring and Analysis Department of the Federal project "Fight against Oncological diseases", Russian Research Institute of Health (RIH). E-mail: lamotkin.an@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7930-6018; SPIN code: 4170-7782; Scopus ID: 59291841200

Received: 27.10.2025

Revised: 05.11.2025

Accepted: 06.11.2025



# Эпидемиология актинического кератоза и немеланомного рака кожи у пожилых в России: литературный обзор

В.Б. Калиберденко, Р.Р. Абдульвапова<sup>✉</sup>, А.В. Лаптева, А.А. Нежнов, Т.И. Амирова, А.Х. Зморка, С.А. Абдуллаева, Л.В. Мищенко

СП «Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского», ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия  
<sup>✉</sup>rushenaar@mail.ru

## Аннотация

Заболеваемость актиническим кератозом и немеланомными опухолями кожи (НМOK) среди пожилых лиц в России демонстрирует устойчивый рост. В 2022 г. зарегистрировано 79 399 новых случаев НМOK, из которых 29 686 – у мужчин и 49 713 – у женщин. Средний возраст заболевших составил 69,7 года, что подтверждает тенденцию к увеличению заболеваемости с возрастом. Кумулятивный риск развития НМOK за период 2012–2022 гг. для лиц в возрасте до 74 лет составил 3,03%. При этом актинический кератоз рассматривается как предиктор развития НМOK, особенно ПКРК. Распределение заболеваний характеризуется значительными региональными различиями, что связано с вариабельностью интенсивности ультрафиолетового облучения, социально-экономическими условиями и особенностями медицинского обслуживания в разных регионах страны. Существующая методологическая неоднородность исследований и недостаточная стандартизация систем регистрации осложняют точное оценивание распространенности, затрудняют выявление демографических и клинических факторов риска и ограничивают возможности для сравнительного анализа. Основными факторами риска являются хроническое воздействие ультрафиолетового излучения, светлый фототип кожи, наличие солнечных ожогов в анамнезе, а также сопутствующие хронические заболевания, такие как иммунодефицитные состояния и сахарный диабет. Недостаточная изученность эффективности профилактических и скрининговых мероприятий у пожилых лиц подчеркивает необходимость разработки целевых стратегий раннего выявления и профилактики. Эти данные позволяют формировать комплексное представление о динамике заболеваемости, рисках и потребностях в управлении НМOK у пожилых в России, а также определяют приоритетные направления для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** эпидемиология, актинический кератоз, немеланомный рак кожи, пожилые люди, старение населения, дерматоонкология, скрининг, профилактика.

**Для цитирования:** Калиберденко В.Б., Абдульвапова Р.Р., Лаптева А.В., Нежнов А.А., Амирова Т.И., Зморка А.Х., Абдуллаева С.А., Мищенко Л.В. Эпидемиология актинического кератоза и немеланомного рака кожи у пожилых в России: литературный обзор. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 80–84. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00734

## Epidemiology of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer in the elderly in Russia: a literature review

Vitalii B. Kaliberdenko, Rushena R. Abdulkapova<sup>✉</sup>, Aleksandr A. Nezhnov, Tamila I. Amirova, Arslan Kh. Zmorka, Sanie A. Abdullaeva, Lolita V. Mishchenko

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute (structural division), Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

<sup>✉</sup>rushenaar@mail.ru

## Abstract

The incidence of actinic keratosis (AK) and non-melanoma skin tumors (NMST) among the elderly in Russia shows a steady increase. In 2022, 79 399 new cases of NMST were registered, of which 29 686 were in men and 49,713 in women. The average age of patients was 69.7 years, which confirms the tendency for the incidence to increase with age. The cumulative risk of developing NMST for the period 2012–2022 for individuals under 74 years of age was 3.03%. At the same time, actinic keratosis is considered a predictor of NMST development, especially squamous cell skin cancer. The distribution of diseases is characterized by significant regional differences, which is associated with variability in the intensity of ultraviolet radiation, socio-economic conditions and features of medical care in different regions of the country. The current methodological heterogeneity of studies and the lack of standardization of registration systems complicate accurate assessment of prevalence, make it difficult to identify demographic and clinical risk factors, and limit the possibilities for comparative analysis. The main risk factors are chronic exposure to ultraviolet radiation, fair skin phototype, history of sunburn, and concomitant chronic diseases such as immunodeficiency states and diabetes mellitus. Insufficient knowledge of the effectiveness of preventive and screening measures in older people highlights the need to develop targeted strategies for early detection and prevention. These data allow us to form a comprehensive understanding of the dynamics of incidence, risks, and needs for the management of NMOSD in the elderly in Russia, and also identify priority areas for further research.

**Keywords:** epidemiology, actinic keratosis, non-melanoma skin cancer, elderly people, population aging, dermatо-oncology, screening, prevention.

**For citation:** Kaliberdenko V.B., Abdulkapova R.R., Lapteva A.V., Nezhnov A.A., Amirova T.I., Zmorka A.H., Abdullaeva S.A., Mishchenko L.V. Epidemiology of actinic keratosis and non-melanoma skin cancer in the elderly in Russia: a literature review. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12):80–84 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00734

## Введение

Эпидемиология немеланомных злокачественных опухолей кожи у пожилого населения России остается недостаточно изученной, несмотря на то что по частоте они стабильно занимают первое место среди всех онкологических заболеваний [1, 2]. Согласно данным федеральной статистики, в 2021 г. в стране было зарегистрировано свыше 78 тыс. новых случаев немеланомного рака кожи, что составило приблизительно 55–60 на 100 тыс. населения [1–5]. Динамика заболеваемости немеланомных злокачественных опухолей кожи в России демонстрирует устойчивый рост в течение последних двух десятилетий. Так, в начале 2000-х годов ежегодно регистрировалось около 45–50 тыс. новых случаев, тогда как к 2020 г. этот показатель вырос более чем на 50% [6].

Важной особенностью является выраженная региональная неоднородность эпидемиологической картины. В Южном и Северо-Кавказском федеральных округах уровень заболеваемости среди пожилых достигает 30–31 на 100 тыс. населения, что вдвое превышает среднероссийские значения [6]. Это напрямую связано с высоким уровнем инсоляции, длительным пребыванием на открытом воздухе и преобладанием сельскохозяйственного труда в прошлом у значительной части населения. Напротив, в Сибирском и Дальневосточном округах регистрируемая заболеваемость – ниже 27–30 на 100 тыс., однако именно там чаще фиксируются запущенные стадии заболевания у пожилых, что объясняется труднодоступностью специализированной помощи и низкой медицинской настороженностью [7, 8]. В Центральном федеральном округе, где расположены крупные мегаполисы, отмечается рост выявляемости за счет более развитой сети дерматоонкологической помощи, однако это сопровождается смещением заболеваемости в более старшие возрастные группы вследствие демографической структуры региона. Таким образом, южные регионы характеризуются высоким уровнем риска, северные – большей запущенностью, а центральные – более полной выявляемостью патологии у пожилых [7, 8].

Таким образом, эпидемиология немеланомного рака кожи у пожилых в России характеризуется устойчивым ростом заболеваемости, выраженными региональными различиями и значительным недоучетом предраковых форм. Сравнение с международными регистрами указывает на систематическое занижение показателей, обусловленное особенностями статистического учета. В условиях старения населения страны это создает риск дальнейшего увеличения бремени заболевания и подчеркивает необходимость разработки специализированных геронтологических программ эпидемиологического мониторинга [9–11].

## Актинический кератоз как предраковое состояние у пожилых

Актинический кератоз (АК) представляет собой одно из наиболее распространенных предраковых пораже-

ний кожи и в геронтологической практике заслуживает особого внимания. У лиц старшего возраста АК является прямым отражением кумулятивного действия ультрафиолетового излучения, которому кожа подвергалась в течение всей жизни. В этом смысле АК может рассматриваться не только как предрак, но и как биомаркер фотостарения кожи [1, 4, 10].

Распространенность АК у пожилых чрезвычайно высока. В популяционных исследованиях, проведенных в Германии, Италии и Великобритании, доля пациентов старше 70 лет с хотя бы одним очагом АК составила от 40 до 60% [6]. В Австралии, где солнечная экспозиция особенно интенсивна, распространенность среди пожилых достигает 70–80% [12]. В США АК входит в число наиболее часто диагностируемых дерматологических заболеваний у лиц старшей возрастной группы, ежегодно выявляется более 10 млн новых случаев, преимущественно у людей старше 60 лет. Таким образом, в странах с высоким уровнем медицинской статистики АК официально признан массовым феноменом геронтологической дерматологии [4–7].

В России же ситуация принципиально иная. Несмотря на то что клинические наблюдения дерматологов в южных регионах страны указывают на широкое распространение АК среди пожилых, достоверные статистические данные отсутствуют. Заболевание не подлежит обязательной государственной регистрации, что приводит к недооценке его реальной распространенности и значимости. По экспертным оценкам, в Краснодарском крае и Ростовской области у лиц старше 65 лет частота АК может достигать 30 на 100 тыс., что сопоставимо с показателями Южной Европы [5–7]. Однако официальная отчетность фиксирует лишь случаи плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), возникающего на фоне АК, тогда как сам предрак остается вне эпидемиологического поля.

Особенности клинической картины у пожилых пациентов заслуживают отдельного рассмотрения. У большинства из них АК носит множественный характер и сопровождается феноменом «поля канцеризации», когда на фоне хронически поврежденной кожи формируются десятки или сотни очагов. Это существенно осложняет диагностику и лечение, так как удаление отдельных поражений не устраняет риск малигнизации оставшихся. Важно отметить, что примерно 60–80% случаев ПКРК у пожилых развиваются на фоне АК, а сам риск трансформации оценивается в пределах 0,1–0,6% в год на каждый очаг [1, 2, 10]. При наличии множественных поражений суммарная вероятность перехода в рак становится клинически значимой, особенно у пациентов старше 70 лет с сопутствующими иммуно-дефицитными состояниями [10–13].

Экономическое бремя АК в международной практике также оценивается как значительное. В США и странах Евросоюза лечение АК потребляет до 15–20% бюджета, выделяемого на дерматоонкологию, что сопоставимо с расходами на терапию меланомы [14]. Для России подобные расчеты отсутствуют, но можно предположить,

что с учетом старения населения и высокой распространенности заболевания в южных регионах финансовая нагрузка на систему здравоохранения будет неуклонно расти.

### Факторы риска и региональные особенности

Факторы риска развития немеланомных злокачественных новообразований кожи у пожилых многообразны и отражают как биологические, так и социально-поведенческие особенности стареющего населения. Наиболее значимым фактором является хроническое ультрафиолетовое облучение, особенно у лиц с I-II фототипом кожи по Фишеру [4, 15]. В России наибольшая интенсивность солнечной радиации наблюдается в южных регионах – Краснодарском крае, Ставрополье, Крыму, на Северном Кавказе. Здесь пожилое сельское население, традиционно занятное в аграрном секторе, подвергается многолетнему воздействию ультрафиолета без адекватной фотозащиты. Это формирует своеобразный «географический кластер» повышенного риска, сопоставимый с южной Европой, где у фермеров и рыбаков заболеваемость АК и ПКРК превышает показатели городского населения в 2–3 раза [16–18]. В противоположность этому жители северных и восточных регионов России, таких как Архангельская область, Якутия или Камчатка, подвергаются меньшей солнечной экспозиции, однако у них выявляются другие факторы риска – фотосенсибилизирующее действие снега и льда, а также ограниченный доступ к медицинской помощи, что ведет к поздней диагностике и худшему прогнозу [5].

Возрастные изменения иммунной системы также играют значительную роль. У пожилых развивается феномен иммунного старения, при котором снижается эффективность иммунного надзора за трансформированными клетками. Это объясняет более частую трансформацию АК в рак у лиц старше 70 лет. Дополнительным отягощающим фактором является медикаментозная иммуносупрессия у пожилых пациентов, перенесших трансплантации органов или длительно получающих глюкокортикоиды и цитостатическую терапию. В международных когортных исследованиях у таких пациентов риск ПКРК возрастает в 10–20 раз, и подобные данные находят подтверждение и в российских клинических наблюдениях [9].

Половые различия в заболеваемости также заслуживают внимания. В большинстве исследований мужчины демонстрируют более высокие показатели заболеваемости немеланомным раком кожи, особенно в пожилом возрасте [15]. Это связано не только с биологическими особенностями кожи, но и с социально-поведенческими факторами: мужчины старшего поколения в России чаще заняты на открытом воздухе, реже используют средства фотозащиты и позднее обращаются к врачу. Женщины, напротив, хотя и менее подвержены профессиональному воздействию ультрафиолета, чаще предъявляют косметические жалобы, что способствует более ранней диагностике АК [18].

Курение и злоупотребление алкоголем, традиционно распространенные среди пожилого мужского населения России, также ассоциированы с повышенным риском ПКРК. Эти факторы усиливают оксидативный стресс и нарушают процессы репарации ДНК, что в совокупности с кумулятивным воздействием ультрафиолета ускоряет канцерогенез. В регионах с высокой распространенностью хронических заболеваний печени и легких (например, в Сибири и на Дальнем Востоке) вклад этих факторов в развитие немеланомных новообразований кожи может быть особенно значим [19, 20].

### Смертность и прогноз у пожилых пациентов с немеланомным раком кожи

Несмотря на то что базальноклеточный рак кожи у пожилых пациентов редко приводит к летальному исходу, ПКРК остается клинически значимой причиной смертности именно в старших возрастных группах. Согласно международным данным, ежегодно в Европе и США регистрируется от 15 до 25 тыс. смертей от ПКРК, и подавляющее большинство этих случаев приходится на пациентов старше 70 лет [19, 21]. В России статистика по смертности от немеланомного рака кожи менее систематизирована: в официальных отчетах ПКРК не выделяется отдельно, а фиксируется в общей категории «другие злокачественные новообразования кожи». По данным региональных онкологических регистров, в частности Краснодарского края и Ленинградской области, около 80–85% летальных исходов от немеланомных опухолей кожи наблюдаются у пациентов старше 65 лет, что соответствует международным тенденциям [5, 8].

Ключевой особенностью течения ПКРК у пожилых является более высокая частота метастазирования. Если у пациентов среднего возраста регионарные метастазы выявляются примерно в 2–5% случаев, то у лиц старше 75 лет этот показатель достигает 8–10%, а при опухолях, развившихся на фоне хронического АК или рубцовых изменений кожи, может превышать 15% [20]. Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов и внутренних органов существенно ухудшает прогноз, особенно с учетом ограниченных терапевтических возможностей у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями.

Коморбидность представляет собой еще один критически важный фактор, определяющий исходы заболевания у пожилых. Большинство пациентов старшего возраста страдают артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хроническими заболеваниями легких и почек, что ограничивает возможности проведения хирургического вмешательства или системной терапии. Применение современных таргетных препаратов и иммунных чекпоинт-ингибиторов у пожилых нередко осложняется выраженными побочными эффектами, которые хуже переносятся в условиях возрастных изменений печени, почек и сердечно-сосудистой системы. В результате стандартные схемы лечения

оказываются недостаточно адаптированными к нуждам геронтологических пациентов [9, 21].

Таким образом, смертность от немеланомного рака кожи у пожилых определяется не только биологической агрессивностью опухоли, но и целым комплексом факторов: поздней диагностикой, высокой коморбидностью, ограничениями в выборе терапии и социальными особенностями старшего населения. Российская статистика в этой области остается неполной, что затрудняет планирование эффективных мер профилактики и лечения. Тем не менее международные данные позволяют утверждать, что пожилые пациенты являются наиболее уязвимой категорией, и именно в этой возрастной группе требуется наибольшая концентрация усилий дерматоонкологической службы.

### Международные рекомендации в сравнении с российской практикой

В международной практике вопросам диагностики и лечения АК и немеланомного рака кожи уделяется значительное внимание. Европейская ассоциация дерматоонкологии (EADO) и Американская национальная онкологическая сеть (NCCN) регулярно обновляют клинические рекомендации, в которых особый акцент делается на особенностях ведения пожилых пациентов [11]. Согласно этим документам, АК рассматривается не только как предраковое состояние, но и как независимая геронтологическая проблема, требующая активного вмешательства даже при отсутствии признаков малигнизации. Рекомендуется как локальное лечение (криотерапия, фотодинамическая терапия, местные иммуномодуляторы), так и методы, направленные на устранение «поля канцеризации» [17].

Для пожилых пациентов особое внимание уделяется щадящим методам лечения, позволяющим минимизировать травму кожи и ускорить заживление. Так, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендует у лиц старше 70 лет предпочтение отдавать не хирургическим вмешательствам, а местным методам терапии при множественных очагах АК. В случае ПКРК рекомендации включают активное использование иммунотерапии (ингибиторы PD-1), однако с обязательным учетом коморбидного статуса и возможности лекарственного взаимодействия [9, 20].

В странах Европейского союза внедрены также профилактические программы, ориентированные на пожилое население. Например, в Германии и Австрии лица старше 65 лет имеют право на бесплатный скрининг кожи каждые два года, что позволяет выявлять АК и немеланомные опухоли на ранних стадиях [15]. В Австралии действуют государственные программы по обучению пожилых пациентов самостоятельному осмотру кожи и применению солнцезащитных средств, что особенно важно в условиях интенсивной солнечной радиации [17].

В России ситуация принципиально иная. Несмотря на наличие федеральных клинических рекомендаций по лечению немеланомного рака кожи (последняя редакция – 2022 г.), в них отсутствует акцент на пожилых па-

циентах как отдельной категории [9]. АК не включен в перечень заболеваний, подлежащих обязательной регистрации, что делает невозможным полноценный эпидемиологический контроль. В отличие от Европы, скрининговых программ, направленных на выявление кожных предраков и ранних стадий немеланомных опухолей у пожилых россиян, не существует. Диспансеризации, проводимые в рамках национального проекта «Здравоохранение», включают лишь общий осмотр терапевта, который не всегда способен распознать ранние проявления АК или поверхностного рака кожи [6, 10].

Кроме того, в российской клинической практике остается ограниченным доступ к современным методам лечения, рекомендованным международными гайдлайнами. Фотодинамическая терапия, широко применяемая в Европе у пожилых пациентов с множественными очагами АК, в большинстве регионов РФ недоступна либо используется эпизодически в крупных федеральных центрах. Иммунотерапия ингибиторами PD-1 зарегистрирована в стране, однако ее применение ограничено из-за высокой стоимости и отсутствия целевых государственных программ для пожилых больных с немеланомными опухолями кожи [20].

Таким образом, сопоставление международных рекомендаций с российской практикой выявляет значительные пробелы. Если в Европе и США АК признан массовой геронтологической проблемой и включен в государственные программы профилактики и ранней диагностики, то в России он остается «невидимым» заболеванием, статистически не учитываемым и клинически недооцененным. В условиях старения населения и роста доли пожилых в общей структуре заболеваемости это несоответствие будет лишь усугубляться. Для оптимизации ситуации необходима адаптация международных стандартов к российским условиям, создание специализированных программ скрининга кожи у пожилых, а также расширение доступа к современным методам диагностики и терапии.

### Заключение

Эпидемиология немеланомного рака кожи и АК у пожилых россиян демонстрирует устойчивый рост заболеваемости и выраженные региональные различия. Данные федеральной статистики фиксируют повышение числа случаев у лиц старше 60 лет, при этом пик приходится на возрастные группы 70–79 лет, что подтверждает геронтологический характер этих заболеваний. Однако систематический учет предраковых состояний, в частности АК, отсутствует, что приводит к недооценке истинного бремени болезни иискажению эпидемиологической картины. Анализ международных регистров показывает, что в странах Европы и Австралии распространенность АК у пожилых превышает 50–70%, тогда как в России она фиксируется лишь эпизодически в клинических наблюдениях [3, 6].

Региональные различия внутри страны формируются комплексно. Южные и юго-восточные регионы с высокой солнечной инсоляцией характеризуются увеличен-

ной заболеваемостью и преобладанием профессиональных факторов риска, таких как сельскохозяйственный труд. В северных регионах распространенность ниже, но здесь чаще встречаются запущенные формы, что связано с ограниченной доступностью специализированной дерматоонкологической помощи и недостаточной осведомленностью пожилых пациентов о ранних признаках заболевания. Анализ международных данных подтверждает, что доступ к скринингу и профилактическим программам у пожилых напрямую влияет на выявление предраковых и ранних стадий опухолей кожи, что критически важно для прогнозирования и снижения смертности [11].

Таким образом, немеланомный рак кожи и АК у пожилых россиян представляют собой актуальную геронтологическую проблему, требующую системного подхода. Необходимы комплексные исследования для оценки истинного бремени заболеваний, внедрение программ

ранней диагностики и профилактики, разработка адаптированных терапевтических стратегий и повышение информированности населения о рисках. Особое внимание следует уделять южным регионам с высокой инсоляцией и сельским территориям с ограниченным доступом к дерматологической помощи. Усиление эпидемиологического мониторинга и внедрение геронтологических стандартов ведения пациентов с АК и немеланомным раком кожи позволят не только снизить заболеваемость и смертность, но и улучшить качество жизни пожилых россиян, что является ключевой задачей современной дерматоонкологии и геронтологии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that they have no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Калиберденко Виталий Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru; ORCID: оooo-ooo3-1693-3190; SPIN-код: 8395-2187

**Абдульварова Руслена Руслановна** – мл. науч. сотр. каф. дерматологии и венерологии, студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: rushenaar@mail.ru

**Нежнов Александр Андреевич** – студент 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: sasha\_nezhnov@mail.ru

**Амирова Тамила Иззетовна** – мл. науч. сотр. каф. дерматологии и венерологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: milatamila2001@mail.ru

**Зморка Арслан Халилович** – мл. науч. сотр. каф. дерматологии и венерологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: arslanzmorka@gmail.com

**Абдуллаева Санея Аблаевна** – студентка 6-го курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: sanie\_abdullaeva\_a@vk.com

**Мищенко Лолита Вячеславовна** – студентка 6 курса Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», E-mail: mishchenko.lolita@bk.ru

Поступила в редакцию: 07.10.2025

Поступила после рецензирования: 16.10.2025

Принята к публикации: 30.10.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitalii B. Kaliberdenko** – Cand. Sci. (Med.), Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: kaliberdenkovb@cfuv.ru; ORCID: оooo-ooo3-1693-3190; SPIN-код: 8395-2187

**Rushena R. Abdulvarova** – Res. Assist., 6th years student, Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rushenaar@mail.ru

**Aleksandr A. Nezhnov** – 6th years student, Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: sasha\_nezhnov@mail.ru

**Tamila I. Amirova** – Res. Assist., Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: milatamila2001@mail.ru

**Arslan Kh. Zmorka** – Res. Assist., Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: arslanzmorka@gmail.com

**Sanie A. Abdullaeva** – 6th years student, Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: sanie\_abdullaeva\_a@vk.com

**Lolita V. Mishchenko** – 6th years student, Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: mishchenko.lolita@bk.ru

Received: 07.10.2025

Revised: 16.10.2025

Accepted: 30.10.2025



# Болезнь Розаи–Дорфмана: кожная форма

Н.В. Краснова<sup>1</sup>, Г.Г. Гималиева<sup>1,2</sup>, И.В. Кольцова<sup>1,2</sup>✉, С.Ю. Николаева<sup>1</sup>, Л.Г. Синицина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

✉ irina\_renins@mail.ru

## Аннотация

Представляемое в статье пролиферативное заболевание гистиоцитов редко встречается в практике врача-дерматовенеролога. Болезнь Розаи–Дорфмана – доброкачественное заболевание неясной этиологии, которое может сопровождаться обширной лимфаденопатией шейных узлов и экстраподадальным поражением. Отсутствие патогномоничных признаков обуславливает длительный диагностический поиск с подтверждением диагноза только гистологическим методом. Приводится детальный анализ клинических данных, включая описание симптомов и изменений на коже, а также результаты патогистологического исследования. Обсуждаются особенности кожной формы болезни Розаи–Дорфмана и возможные патогенетические механизмы заболевания. Специфического патогенетического лечения для кожной формы болезни Розаи–Дорфмана в настоящее время не разработано. Применяемая терапия была симптоматической и основана на устраниении симптомов.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз кожи, болезнь Розаи–Дорфмана, эмпериполез, кожная форма.

**Для цитирования:** Краснова Н.В., Гималиева Г.Г., Кольцова И.В., Николаева С.Ю., Синицина Л.Г. Болезнь Розаи–Дорфмана: кожная форма. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 85–91. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00735

## Rosai–Dorfman disease: cutaneous form

Nadezhda V. Krasnova<sup>1</sup>, Gelia G. Gimalieva<sup>1,2</sup>, Irina V. Koltsova<sup>1,2</sup>✉, Snezhana Yu. Nikolaeva<sup>1</sup>, Larisa G. Sinitcina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Skin and Venereological Dispensary, Cheboksary, Russia;

<sup>2</sup>Ulianov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

✉ irina\_renins@mail.ru

## Abstract

The proliferative disease of histiocytes presented in the article is rarely encountered in the practice of a dermatovenerologist. Rosai–Dorfman disease is a benign disease of unclear etiology, which may be accompanied by extensive lymphadenopathy of the cervical nodes and extranodal lesions. The absence of pathognomonic signs leads to a long diagnostic search with confirmation of the diagnosis only by the histological method. A detailed analysis of clinical data is provided, including a description of symptoms and changes in the skin, as well as the results of histopathological examination. The features of the cutaneous form of Rosai–Dorfman disease and possible pathogenetic mechanisms of the disease are discussed. Specific pathogenetic treatment for the cutaneous form of Rosai–Dorfman disease has not yet been developed. The therapy used was symptomatic and based on the elimination of symptoms.

**Keywords:** skin histiocytosis, Rosai–Dorfman disease, emperipolesis, cutaneous form.

**For citation:** Krasnova N.V., Gimalieva G.G., Koltsova I.V., S.Yu. Nikolaeva, Sinitcina L.G. Rosai–Dorfman disease: cutaneous form. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 85–91 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00735

**Б**олезнь Розаи–Дорфмана – доброкачественное заболевание гистиоцитов, относящееся к пролиферативным заболеваниям, которое характеризуется обширным поражением лимфатических узлов и системными проявлениями. Заболевание имеет тенденцию к спонтанному регрессу, частым рецидивам и длительному течению [1–3].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению гистиоцитозов, эти заболевания классифицируются на гистиоцитозы из клеток Лангерганса, более редкие – нелангергансоклеточные гистиоцитозы и злокачественные гистиоцитарные заболевания. Болезнь Розаи–Дорфмана относится к группе нелангергансоклеточных гистиоцитарных заболеваний [3–5].

Синусовый гистиоцитоз с массивной пролиферацией, или болезнь Розаи–Дорфмана, был описан P. Destombes в 1965 г. и J. Rosai и R. Dorfman в 1969 г. [6]. Сама кожная форма болезни представляет собой редкое изолированное поражение кожи, которое клинически проявляется в 40% случаев одиночными и до 60% множественными

высыпаниями. Редкость заболевания и связанная с этим низкая осведомленность врачей о нем затрудняют его диагностику [7, 8]. Лечение кожных форм болезни Розаи–Дорфмана не разработано в связи с редкой встречаемостью.

Исходя из вышесказанного и учитывая редкость болезни Розаи–Дорфмана, описание клинического случая заболевания с поражением кожи представляется достаточно актуальным.

## Клинический случай

Пациентка М., 42 лет (1981 г.р.), обратилась в БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер» в сентябре 2022 г. с жалобами на плотные «бугристые» высыпания на коже левой щеки, сопровождающиеся незначительным зудом (рис. 1).

Первые симптомы появились в августе 2023 г., когда пациентка отметила на левой щеке единичное розовое пятно, не сопровождающееся субъективными ощущениями. Появление пятна пациентка связывает с укусом насекомого. При обращении к дерматовенерологу по

**Рис. 1. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М. Очаги поражения на коже левой щеки, октябрь 2023 г.**  
*Fig. 1. Rosai–Dorfman disease in patient M., lesions on the left cheek, October 2023.*



месту жительства был диагностирован простой контактный дерматит и назначена терапия хлоропирамином внутрь и мазь гидрокортизоновая в комбинации с окситетратицином наружно. На фоне лечения вскоре появился второй розовый очаг, а первоначальный элемент увеличился в размерах, изменил окраску и стал сопровождаться зудом. В связи с отсутствием положительной динамики в сентябре 2023 г. пациентка была направлена для дальнейшего обследования в БУ РКВД Минздрава Чувашии, г. Чебоксары, на консультацию.

На момент осмотра на коже левой щеки визуализировались два инфильтрированных очага бледно-розового цвета, не склонных к слиянию. Пальпаторно очаги были безболезненными, с мелкобугристой поверхностью в центре, обусловленной милиарными папулами, и отрубевидным шелушением по периферии. Симптом «зонда» был отрицательным. Регионарные лимфатические узлы (шейные, подчелюстные) не пальпировались. Вне очагов кожные покровы и слизистые оболочки чистые, без высыпаний. Наследственность по кожным заболеваниям и аллергоанамнез не отягощены.

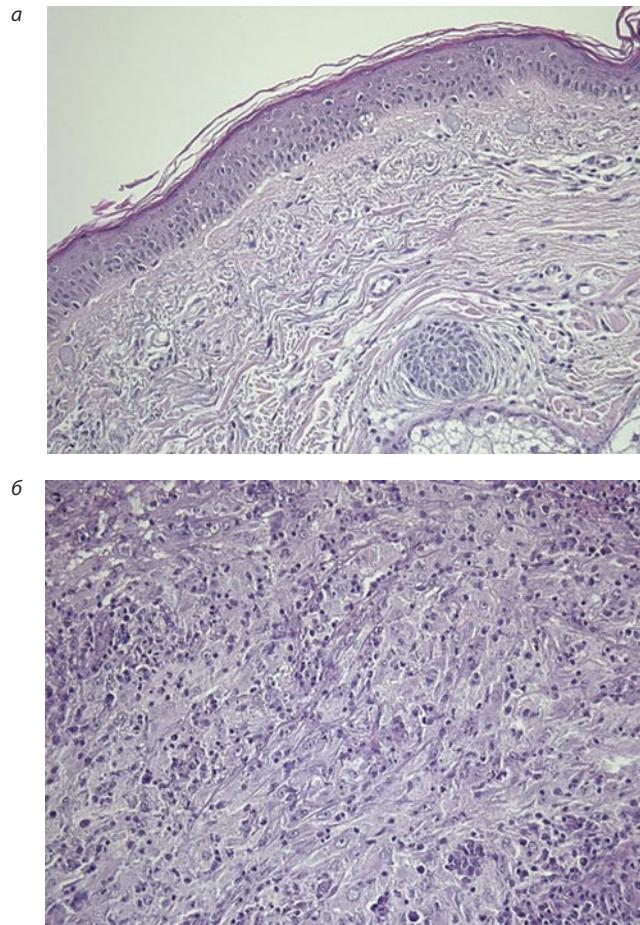
В плане дифференциальной диагностики рассматривались такие диагнозы, как «туберкулез кожи», «саркоидоз кожи», «актиномикоз», «эозинофильная гранулема» и «добропачественная лимфоплазия кожи». На основании клинической картины был поставлен предварительный диагноз: «Лимфоплазия кожи?» и проведена биопсия кожи с последующим гистологическим исследованием.

Результаты гистологического исследования биоптата показали картину хронического дерматита в стадии выраженного обострения (рис. 2, а, б). Была назначена терапия: внутрь – Дезлоратадин по 5 мг, наружно – крем Метилпреднизолон ацепонат на 10 дней, с последующим переходом на мазь Такролимус.

Через месяц (октябрь 2023 г.) отмечено появление нового очага на левой щеке с субъективными ощуще-

**Рис. 2. Первичное гистологическое исследование: а – участок нормального эпидермиса с признаками базофильной дегенерации (первичная гистология), ув. 200; б – скопление ксантомных клеток с переваскулярными инфильтратами (первичная гистология), ув. 200.**  
*Fig. 2. Initial histological examination: a – a normal epidermis section with basophilic degeneration signs. Magnification factor  $\times 200$ ; b – xanthoma cells accumulation with vascular infiltrates. Magnification factor  $\times 200$ .*

ниями



ниями расширения и «покалывания». Для исключения системного процесса было проведено расширенное обследование: рентгенологическое исследование легких – без видимых патологических изменений; компьютерная томография грудной полости – без патологии, со стороны костных структур – дегенеративно-дистрофические возрастные изменения позвоночника. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: незначительные возрастные изменения. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и шейных лимфатических узлов: щитовидная железа без патологии. Лимфатические шейные узлы: множественные справа – до 13 мм, слева – до 15 мм. Заключение: лимфаденопатия шейных лимфоузлов. Пациентка консультирована хирургом: хирургической патологии не выявлено. Осмотрена фтизиатром: диаскинвест – отрицательный, данных, подтверждающих туберкулез кожи, нет. По данным лабораторного исследования: лабораторные показатели – в нормальных референсных значениях.

К ноябрю 2023 г. процесс прогрессировал: появился новый очаг на правой щеке в виде плотных папул с яркой эритемой (рис. 3), а существующие очаги на левой

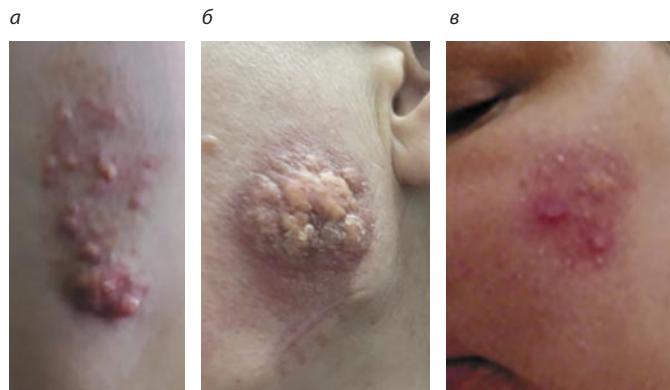
**Рис. 3. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М., очаг поражения на коже правой щеки, ноябрь 2023 г.**

Fig. 3. Rosai–Dorfman disease in patient M., right cheek skin lesion, November 2023.



**Рис. 4. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М., декабрь 2023 г.: а – очаг поражения в виде мелких папул на коже внутренней поверхности правого плеча; б – плотные папулы в очаге поражения на коже левой щеки; в – очаг поражения с рассеянными милиумоподобными папулами на коже правой щеки.**

Fig. 4. Rosai–Dorfman disease in patient M., December 2023: a – is a small lesion in the form of papules on the right shoulder inner surface skin; b – dense papules on the left cheek skin lesion; c – is a lesion with scattered milium-like papules on the right cheek skin.



щеке увеличились в размерах (до 3 см) с усилением инфильтрации. На поверхности очагов располагались мелкие узелки до 3–4 мм беловато-желтоватого цвета. В связи с неэффективностью терапии пациентка была проконсультирована онкологом, выполнена биопсия кожи. Заключение гистологического исследования кожи из очага поражения (09.11.2023): морфологические признаки ксантомы. Установлен предварительный диагноз: «Ксантома. Добропачественная лимфоплазия кожи. Саркоидоз кожи?».

В декабре 2023 г. отмечено дальнейшее распространение процесса с появлением нового очага на внутренней поверхности правого плеча. При осмотре кожи внутренней поверхности правого плеча отмечался отеч-

**Рис. 5. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М., состояние очагов на коже левой щеки после радикального иссечения, январь 2024 г.**

Fig. 5. Rosai–Dorfman disease in patient M., the left cheek skin lesion condition after radical excision, January 2024.



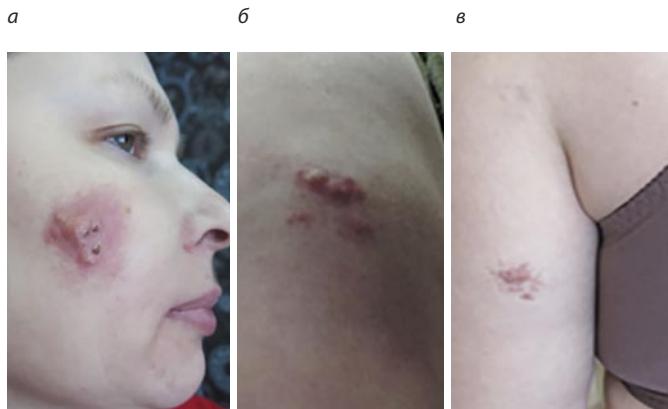
ный продолговатый очаг розового цвета с бугристой поверхностью и нечеткими границами. В центре очага – мелкие, плотные папулы беловато-желтоватого цвета размером до 3–4 мм, при пальпации безболезненные (рис. 4, а). Также сохранялись очаги на коже щек (рис. 4, б, в).

После консилиума и телемедицинской консультации с Нижегородским филиалом ГНЦДК пациентка была направлена на дообследование. Иммуногистохимическое исследование биоптата (17.12.2023) интерпретировано как признак ксантоматоза, и был установлен диагноз: «Истинная псевдолимфома с признаками ксантоматоза кожи». Продолженная терапия топическими кортикостероидами и ингибиторами кальциневрина оставалась без эффекта.

В январе 2024 г. в связи с появлением новых элементов сыпи пациентка проконсультирована онкологом в АУ «РКОД», где было проведено радикальное иссечение образования на левой щеке с пластикой дефекта (рис. 5) и взятием материала для морфологического исследования, выписана с клиническим улучшением.

При контрольном осмотре через месяц (февраль 2024 г.) зафиксирован рецидив в виде трех новых элементов на коже левого плеча, а также сохранение и прогрессирование старых очагов на обеих щеках и правом плече. На коже правой щеки (рис. 6, а) – очаг округлой формы до 3,5 см в диаметре с четкими границами, розово-красного цвета с неровной, бугристой поверхностью, в центре представлен узелками до 3–4 мм беловато-желтого цвета, по периферии – эритема до 3 мм. На коже правого плеча – гиперемированная бляшка размерами 7,5×3,0 см, умеренной плотности, ярко-

**Рис. 6. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М., февраль 2024 г.:**  
**а – плотные узелки в центре очага на коже правой щеки;**  
**б – гиперемированная бляшка на коже задней поверхности**  
**правого плеча; в – очаги поражения на коже левого плеча.**  
 Fig. 6. Rosai–Dorfman disease in patients M., February 2024: a – dense nodules in the center of the right cheek skin lesion; b – hyperemic plaque on the right shoulder posterior skin surface; c – skin lesions on the left shoulder.



красного цвета, с четкими границами (рис. 6, б). На коже левого плеча отмечаются два отечных пятна розового цвета с нечеткими границами, каждое до 3 см в диаметре (рис. 6, в). Лимфатические узлы (шейные и подчелюстные) не пальпируются. Проведено обследование: ультразвуковое исследование шейных лимфатических узлов в динамике – без патологии. Повторное гистологическое исследование кожи (20.01.2024) соответствует хроническому продуктивному дерматозу. В связи с рефрактерностью процесса к терапии и неудовлетворительностью существующих диагнозов было принято решение о пересмотре всего комплекса гистологического материала.

Гистологическое исследование показало присутствие эпидермальной атрофии (рис. 7). В дерме наблюдалась диффузная инфильтрация крупными клетками, обладающими обильной светлой цитоплазмой, с примесью эозинофильных областей. Цитоплазма содержала мелкие округлые ядра. В некоторых клетках в цитоплазме обнаружены единичные гранулоциты, которые могли быть идентифицированы как эмпериоплаз. Также отмечено наличие густой плазмоцитарной инфильтрации и несколько малочисленных нейтрофильных лейкоцитов. В пределах поля зрения наблюдалась неравномерная толщина коллагеновых волокон.

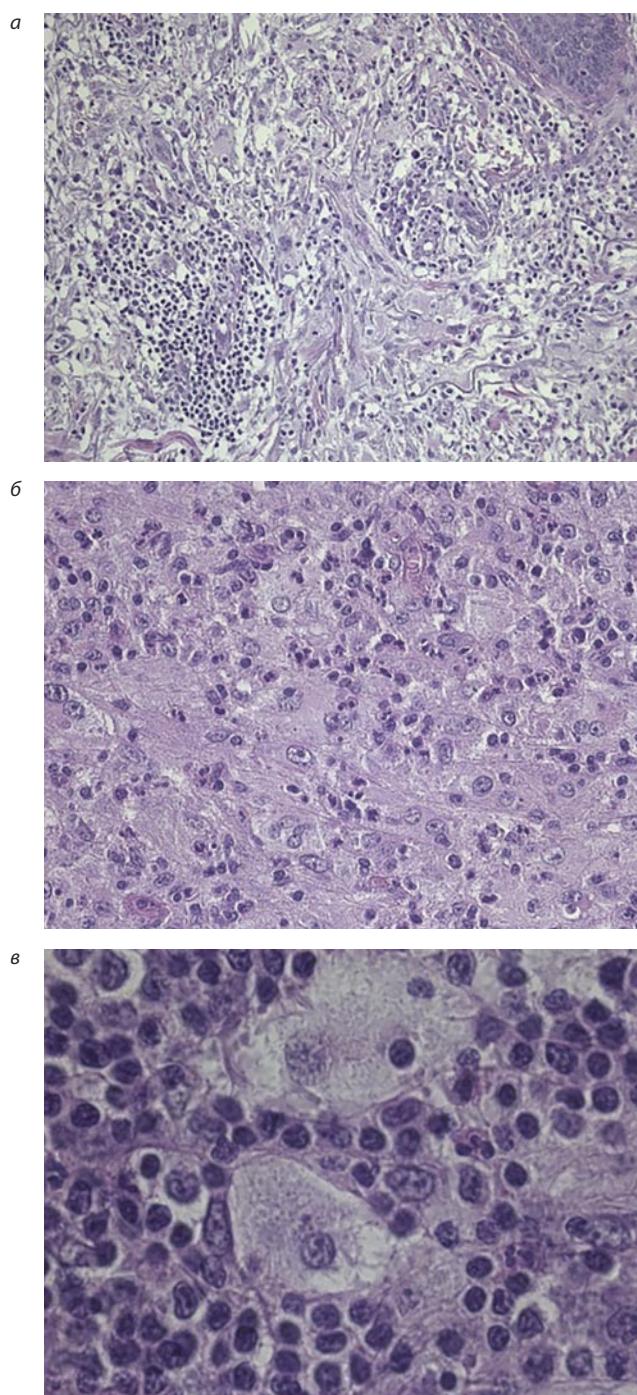
Для уточнения диагноза проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с антителами CD68, S100 и CD1a, которые встречаются при болезни Розаи–Дорфмана. Результаты ИГХ-исследования свидетельствуют о следующих выявленных маркерах: реакция на антитела CD68 и S100 привела к позитивной реакции с пенистыми гистиоцитами, что указывает на накопление в ткани недлангерансоклеточных гистиоцитов. Экспрессия CD1a в гистиоцитарных клетках отсутствовала.

В результате проведенного обследования, в том числе ИГХ-исследований биоптатов кожи, установлено, что морфологическая картина соответствует болезни Розаи–Дорфмана.

Принимая во внимание возможность развития системного процесса при болезни Розаи–Дорфмана, пациентка направлена на консультацию к врачу-гемато-

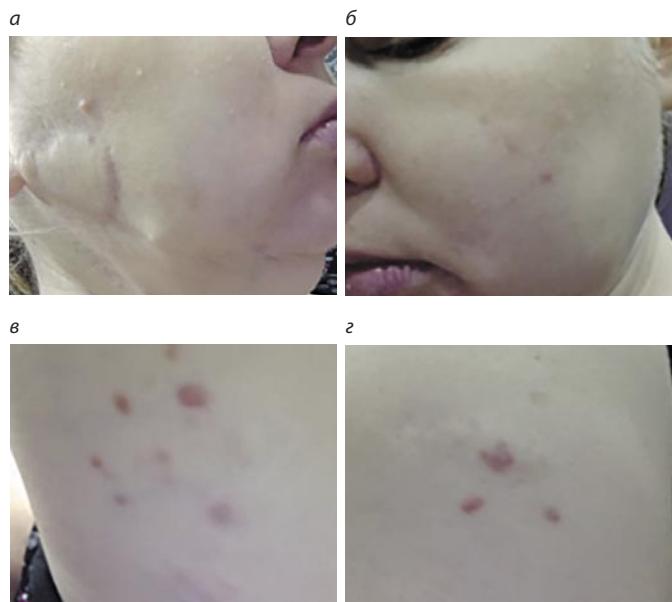
**Рис. 7. Пересмотр гистологического препарата: а – расслоение «светлыми» клетками коллагеновых волокон, наличие плотных лимфоцитарных инфильтратов вокруг сосудов из полиморфных клеток: эозинофильные гранулоциты, плазматические клетки, ув. 200; б – скопление светлых «пенистых» клеток при большом увеличении и эффект проникновения гранулоцитарных лейкоцитов внутрь цитоплазмы, ув. 200; в – светлая «пенистая» клетка при большом увеличении с округлым ядром, светлой цитоплазмой и выраженной зернистостью, ув. 1000.**

*Fig. 7. Review of the histological specimen: a – the stratification of collagen fibers by "light" cells, the presence of dense lymphocytic infiltrates around vessels from polymorphic cells: eosinophilic granulocytes, plasma cells. Magnification factor  $\times 200$ ; b – accumulation of light "foamy" cells high magnification and the penetration effect of granulocytic leukocytes into the cytoplasm. Magnification factor  $\times 200$ ; c – a light "foamy" cell at high magnification with a rounded nucleus, light cytoplasm, and significant granularity. Magnification factor  $\times 1000$ .*



**Рис. 8. Болезнь Розаи–Дорфмана у пациентки М. в процессе терапии: а – регресс очагов на коже левой щеки на фоне лечения; б – поствоспалительная пигментация на коже правой щеки на фоне лечения; в – очаг поражения с единичными папулами на коже внутренней поверхности правого плеча; г – единичные папулы на коже левого плеча на фоне лечения.**

*Fig. 8. Rosai–Dorfman disease in patient M. during therapy: a – lesion regression on the left cheek skin against the treatment background; b – post-inflammatory pigmentation on the right cheek skin treatment background; c – lesion with single papules on the right shoulder skin inner surface; d – single papules on the skin of the left shoulder during treatment.*



логу. Была выполнена миелограмма костного мозга. Согласно заключению данных о поражении костного мозга нет.

Патогенетического лечения кожной формы Розаи–Дорфмана в настоящее время не имеется. Ввиду распространенности кожного процесса и длительности заболевания назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут ежедневно с последующим динамическим наблюдением (март 2024 г.). Через 6 мес отмечена незначительная положительная динамика в виде уплощения высыпаний. В связи с этим осуществлен переход на ступенчатую терапию: доза преднизолона была снижена до 20 мг/сут с последующей отменой, назначен метотрексат в дозе 15 мг/нед внутримышечно на фоне приема фолиевой кислоты.

На фоне терапии метотрексатом в течение 11 мес достигнута значительная положительная динамика: в виде отсутствия новых очагов и начала регресса старых (рис. 8, а–г). В настоящее время доза метотрексата снижена до 5 мг/нед, в течение 4 мес, пациентка продолжает находиться под динамическим наблюдением.

## Обсуждение

Патогенез кожной формы болезни Розаи–Дорфмана до конца неясен и остается предметом исследований. Однако существуют некоторые гипотезы относительно механизмов возникновения этого заболевания [9]. Одна из гипотез состоит в том, что болезнь Розаи–Дорфмана является следствием гиперактивной иммунной реакции типа IV. Эта реакция характеризуется ак-

тивацией и специфическим накоплением клеток иммунной системы, в частности гистиоцитов, в определенных тканях организма.

Согласно исследованиям ряда авторов, у пациентов с данной болезнью были обнаружены дефекты в системе иммунного ответа, такие как повышенные уровни цитокинов, включая интерлейкин-6, интерферон-γ и фактор некроза опухоли α [9, 10]. Другие авторы отмечают, что у пациентов с болезнью Розаи–Дорфмана может быть повышенная продукция макрофаг-колониестимулирующего фактора (M-CSF), который играет важную роль в дифференцировке и активации макрофагов и способствует аккумуляции гистиоцитов в лимфатических узлах [11]. Еще одна из гипотез говорит о том, что у больных наблюдается увеличение экспрессии S100-белков и CD68, которые являются маркерами для лангергансовых клеток и макрофагов соответственно [12]. Все описанные гипотезы могут свидетельствовать о пролиферации и активации гистиоцитов в заболевании [9–12].

В одном из исследований обращают внимание на возможную роль мутаций гена NRAS в патогенезе кожной формы болезни Розаи–Дорфмана [13]. Ген NRAS кодирует белок Ras, который играет важную роль в регуляции многих клеточных процессов, включая пролиферацию, рост и выживаемость клеток. Авторы получали образцы тканей для секвенирования генома у пациентов с подтвержденным диагнозом «болезнь Розаи–Дорфмана» с целью выявления мутаций в гене NRAS и изучения их влияния на клеточный уровень активности сигнального пути Ras–MAPK [13].

Результаты показали, что у некоторых пациентов с болезнью Розаи–Дорфмана были обнаружены мутации в гене NRAS. Возможно, данный ген приводит к активации Ras–MAPK и изменениям в клеточной пролиферации, а именно к активации и пролиферации гистиоцитов, характерных для болезни Розаи–Дорфмана.

Однако следует отметить, что это пилотное исследование и требуется дальнейшее изучение патогенеза болезни Розаи–Дорфмана для подтверждения и уточнения его результатов.

Болезнь Розаи–Дорфмана – редкое заболевание, обусловленное пролиферацией гистиоцитов, чаще всего проявляющееся увеличением лимфатических узлов [14]. В основном болезнь воздействует на лимфатическую систему, но существуют также формы заболевания, вовлекающие кожу [15].

Клинические признаки кожной формы болезни Розаи–Дорфмана варьируют и включают симметричное увеличение лимфатических узлов в области шеи, пятнисто-папулезную сыпь, узлы на коже лица и шеи [4–7, 9]. Они могут быть желтоватого или красноватого цвета и иметь неровную поверхность [14, 15]. Эти данные подтверждают клинический случай 47-летней пациентки с кожной формой болезни Розаи–Дорфмана, где высыпания представлены грозевидными желтоватыми папулами с четкой границей [16]. Интересно, что в течение нескольких месяцев образования на коже пациентки стали постепенно регрессировать, что, возможно, свидетельствует о самоизлечении. Встречается и атипичная локализация высыпаний кожной формы

Дифференциальная диагностика кожной формы болезни Розаи–Дорфмана Differential diagnosis of the cutaneous Rosai–Dorfman disease form		
Заболевание	Клиническая картина	Гистологические признаки
Болезнь Розаи–Дорфман, кожная форма	Желто-коричневые или розовые папулы до 3–4 мм, узлы. Увеличение лимфатических узлов симметрично	Эмпиостомальная гранулема с лимфоидной инфильтрацией и характерными гигантскими многоядерными клетками. Ткань обычно содержит плазматические клетки и лейкоциты, но без некроза. Наблюдается значительная фиброзная реакция окружающих тканей. Реакция на антигены S100, Mac-287, CD14, CD68 положительная
Люпоидный туберкулез кожи	Элементы в виде красных, желтовато-коричневых бугорков («люпом»), с образованием язв после распада и гиперпигментацией кожи вокруг поражения. Эпителизация с образованием белых рубцов. Чаще одиночные воспалительные высыпания, безболезненные при пальпации. При дерматоскопии – желтовато-оранжевые бесструктурные области в виде «песчинок» с линейными сосудами. Диаскопия: положительный симптом «яблочного желе». Характерна локализация на лице и конечностях. Симптом «зонда» положительный	Туберкулезные гранулемы с эпителиоидными, гигантскими клетками Пирогова–Лангханса, клетками инородных тел и периферической зоной, состоящей из лимфоцитов. В центре гранулемы развивается казеозный некроз. Гранулемы плотно прилегают к эпидермису, окружены зоной мононуклеарных клеток с последующим разрушением коллагеновых и эластиновых волокон и придатков кожи. В местах разрешения – выраженный фиброз
Саркоидоз кожи	Множественные красно-коричневые или желтовато-коричневые узелки плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью и участками расширенных капилляров. Возможно углубление в центре очага в виде «кратера». В развитой стадии саркоидоза при диаскопии – отчетливые мелкие бесструктурные желтоватые или желто-бурые точки («феномен пылинок»). Редко локализуются на лице. Субъективные ощущения отсутствуют	Ограничные эпителиоидноклеточные бугорки – гранулемы, без казеозного некроза. Центр гранулемы состоит из эпителиоидных клеток, могут встречаться гигантские клетки инородных тел и Пирогова–Лангханса. В периферической зоне гранулем имеется незначительное количество мононуклеарных клеток («обнаженная гранулема»). Разрешение за счет фиброза
Актиномикоз	Узлы синюшно-багрового цвета с тенденцией к слиянию в инфильтрат, границы нечеткие. При вскрытии инфильтративные узлы образуют множественные тонкие свищевые ходы с гнойным отделяемым без запаха в виде мелких гранул желтовато-белого цвета. Узлы имеют «деревянную», «каменистую» плотность. Часто встречается на лице и шее. Субъективные ощущения незначительные	Обширные зоны грануляций с микроабсцессами. В центральной зоне микроабсцесса – друзы актиномицет в виде круглых, овальных или подковообразных базофильных масс с расходящейся каймой эозинофильной булавы с радиальными «лучистыми», «звездными» или «астероидными» образованиями на концах мицелия (феномен Сплендора–Хеппли)
Эозинофильная гранулема	Мелкие полушаровидные папулы и/или инфильтративные бляшки коричневато-красного или буроватого цвета с четкими границами, гладкой поверхностью и расширенным устьем волосяного фолликула. Единичные высыпания с локализацией на носу, щеках. Субъективные ощущения отсутствуют	Плотный грануломатозный инфильтрат с лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами, многочисленными тучными клетками, гранулоцитами, отделен от эпидермиса и придатков кожи «пограничной зоной»
Добропачественная лимфоплазия кожи	Пастозные синюшно-красные, синюшно-розовые с буроватым оттенком гладкие плотные узелки или бляшки и инфильтративные образования тестостовой консистенции с резкими границами. Болезненные при пальпации. Часто встречается на лице, мочке уха, соске молочной железы	Наличие резко ограниченного инфильтрата в дерме или подкожно-жировой клетчатке. Клеточный состав инфильтрата с увеличенным количеством лимфоцитов, цитроцитов, плазмоцитов и гистиоцитов, а также ядерные обломки макрофагов в цитоплазме, образующих картину «звездного неба», – полихромные тельца

болезни Розаи–Дорфмана, например с расположением очага поражения на ягодице [17]. В нашем же случае у пациентки появились очаги еще и на верхних конечностях, что говорит о дальнейшем распространении процесса и затрудняет диагностику. Интересен тот факт, что при первом инструментальном исследовании у пациентки выявлена лимфаденопатия шейных узлов, при втором – результаты были без патологии. Безусловно, нельзя исключить, что в данном случае поражения лимфоузлов не было, но возможность поражения лимфатических узлов при болезни Розаи–Дорфмана следует уточнять с помощью гистологического исследования их ткани [7, 8]. У нас выявить это не было возмож-

ности, так как пациентка отказалась от проведения биопсии лимфатических узлов.

Кожные проявления могут сопровождаться общими симптомами, такими как лихорадка, повышенная утомляемость и потеря массы тела [12, 13]. Исходя из анамнеза и результатов обследования эти симптомы у пациентки не наблюдались.

В диагностике кожной формы болезни Розаи–Дорфмана крайне важное значение имеет гистологическое исследование кожи с выявлением признаков пролиферации гистиоцитов и такого феномена, как эмпериполез, а также ИГХ-исследование с выявлением маркеров CD68 и S100 при отсутствии маркеров клеток Лангер-

ганса, например CD201a. Поскольку CD201a является маркером клеток Лангерганса, отсутствие его экспрессии указывает, что клетки Лангерганса отсутствуют и выявленный гистиоцитоз нелангерансоклеточный [14, 15]. Феномен эмпериполеза – это явление, при котором происходит внедрение интактной (жизнеспособной) клетки в другую без их повреждения.

При гистиоцитозах обычно наблюдается проникновение интактных лейкоцитов в гистиоциты [18]. Согласно гистологическому исследованию пациентки, такие признаки, как эмпериполез и пролиферация гистиоцитов, были выявлены с маркерами CD68 и S100 и отсутствием CD201a, что указывает на болезнь Розаи–Дорфман.

В нашем случае дифференциальную диагностику кожной формы болезни Розаи–Дорфмана проводили среди таких заболеваний, как люпоидный туберкулез кожи, саркоидоз кожи, актиномикоз, эозинофильная гранулема и доброкачественная лимфоплазия кожи, учитывая анализ клинических проявлений, гистологическое изучение образцов ткани и молекулярные маркеры. Дифференциальная диагностика представлена в таблице.

Единого подхода к лечению кожной формы болезни Розаи–Дорфмана не существует. Около 20–50% пациентов с кожными формами могут испытывать спонтанную ремиссию в течение нескольких месяцев или лет от начала заболевания. Наблюдение целесообразно для неосложненных или бессимптомных случаев [19–21]. Хирургическое лечение является одним из доступных вариантов лечения для единичных очагов поражений кожи [20, 21]. Однако это не гарантирует выздоровления, так как могут продолжить появляться новые очаги

поражения, как у нашей пациентки. Имеются данные о применении системных кортикоидов в качестве 1-й линии лечения. Преднизолон (50 мг/сут) может быть хорошим методом лечения [21]. Низкие дозы метотрексата еженедельно могут быть эффективны в лечении кожной формы болезни Розаи–Дорфмана как монотерапии или в сочетании со стероидами [22–24]. Об этом говорят и положительные результаты еженедельного применения метотрексата по 15 мг в течение 11 мес с достижением полной ремиссии, что побудило нас к использованию этого метода терапии [23, 24]. Наблюдение положительного эффекта при применении метотрексата важно, так как оптимальная схема лечения этого редкого заболевания до сих пор не установлена. Другие методы лечения включают применение талидомида, ритуксимаба и лучевой терапии, что может привести к различным исходам [20].

Представленный нами клинический случай демонстрирует быстроту развития заболевания в течение 8 мес после появления первых симптомов и 20 мес от момента начала лечения заболевания. Решение по лечению пациентов принимается исходя из индивидуальных клинических обстоятельств.

## Заключение

Кожная форма болезни Розаи–Дорфмана встречается крайне редко, представленный клинический случай интересен практикующим врачам для определения тактики диагностики и лечения этой редкой патологии кожи.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Краснова Надежда Васильевна** – глав. врач, БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер». E-mail: rkvd@med.cap.ru; ORCID: oooo-0002-4021-5116; SPIN-код: 5852-2210

**Гималиева Гелия Гарефетдиновна** – зав. консультативно-диагностическим отделением, БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер»; ассистент каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». E-mail: gelia-@mail.ru; ORCID: oooo-0002-4861-447X; SPIN-код: 5867-2990

**Кольцова Ирина Владимировна** – врач-дерматовенеролог; ст. преподаватель каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»; БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер». E-mail: irina\_renins@mail.ru; ORCID: oooo-0003-2853-9000; SPIN-код: 3851-2131

**Николаева Снежана Юрьевна** – врач-дерматовенеролог, БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер». E-mail: serj\_ru\_petrova@rambler.ru

**Синицына Лариса Геннадьевна** – врач-дерматовенеролог, БУ «Республиканский кожно-венерологический диспансер». E-mail: laricasinicyna@yandex.ru

Поступила в редакцию: 20.10.2025  
Поступила после рецензирования: 28.10.2025  
Принята к публикации: 06.11.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Nadezhda V. Krasnova** – Chief physician, Republican Skin and Venereological Dispensary. E-mail: rkvd@med.cap.ru; ORCID: oooo-0002-4021-5116; SPIN-код: 5852-2210

**Gelia G. Gimaleeva** – Head of the consulting and diagnostic department, Republican Skin and Venereological Dispensary; Assistant, Ulianov Chuvash State University. E-mail: gelia-@mail.ru; ORCID: oooo-0002-4861-447X; SPIN-код: 5867-2990

**Irina V. Koltsova** – Dermatovenerologist, Senior lecturer of the Outpatient Treatment department, Ulianov Chuvash State University; Republican Skin and Venereological Dispensary. E-mail: irina\_renins@mail.ru; ORCID: oooo-0003-2853-9000; SPIN-код: 3851-2131

**Snezhana Yu. Nikolaeva** – Dermatovenereologist, Republican Skin and Venereological Dispensary. E-mail: serj\_ru\_petrova@rambler.ru

**Larisa G. Sinitcina** – Dermatovenereologist, Republican Skin and Venereological Dispensary. E-mail: laricasinicyna@yandex.ru

Received: 20.10.2025  
Revised: 28.10.2025  
Accepted: 06.11.2025



Обзор

# Ожирение и канцерогенез: «тайная жизнь» жировой ткани

М.М. Оразова<sup>1</sup>✉, В.Е. Радзинский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉mejeko7@mail.ru

## Аннотация

Мировое сообщество здравоохранения признает ожирение глобальным канцерогенным кризисом, так как оно существенно повышает вероятность возникновения многих видов рака, включая, например, рак молочной железы, толстой кишки и яичников. В настоящем обзоре рассмотрены сложные патогенетические взаимосвязи между ожирением и канцерогенезом, прогрессированием рака. Особое внимание уделено подробному раскрытию механизмов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях. Ключевым триггером канцерогенеза является хроническое системное воспаление, ассоциированное с высокой экспрессией провоспалительных адипоцитокинов висцеральной жировой ткани, которое приводит к гено- и эпигенетическому стрессу и, как следствие, к метаболическим сбоям. Указанное аномальное воспаление создает благоприятную среду для развития рака, воздействуя на иммунные клетки, жировые клетки и микрофлору кишечника.

**Ключевые слова:** ожирение, рак, жировая ткань, адипокины, микробиом, метаболизм.

**Для цитирования:** Оразова М.М., Радзинский В.Е. Ожирение и канцерогенез: «тайная жизнь» жировой ткани. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 92–94. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00736

Review

## Obesity and carcinogenesis: adipose tissue "secret life"

Merjen M. Orazova<sup>1</sup>✉, Viktor E. Radzinsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉mejeko7@mail.ru

## Abstract

The world's public health community accepts obesity as a global carcinogenic crisis, since it considerably increases the likelihood of developing various cancer types, including, for example, breast cancer, colon cancer, and ovarian cancer. This review considers a complex interplay between obesity and carcinogenesis, cancer progression; the cellular and molecular mechanisms are described in detail. Chronic systemic inflammation associated with high expression of pro-inflammatory adipocytokines by the visceral adipose tissue that leads to epigenetic stress and gene-stress and, as a result, to metabolic disorders, is a key carcinogenesis trigger. The above abnormal inflammation creates a favorable environment for cancer development, affecting the immune cells, adipocytes, and gut microbiota.

**Keywords:** obesity, cancer, adipose tissue, adipokines, microbiome, metabolism.

**For citation:** Orazova M.M., Radzinsky V.E. Obesity and carcinogenesis: adipose tissue "secret life". *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 92–94 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00736

## Актуальность проблемы

Всемирная организация здравоохранения классифицирует ожирение как глобальную пандемию XXI в. Недавнее глобальное исследование в области прогнозирования распространенности неинфекционных пандемий показало, что из-за продолжающегося кризиса, связанного с ожирением, к 2050 г. более 1,31 млрд человек во всем мире будут страдать диабетом 2-го типа [1]. Кроме того, согласно прогнозам для отдельных стран в некоторых из них в течение следующего десятилетия частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличится более чем в два раза [2, 3]. Ожидается, что к 2070 г. число случаев рака, связанных с ожирением, превысит 2 млн во всем мире, что составит 7% от общего числа случаев рака [4].

Ожирение поддерживает хроническое воспаление низкой интенсивности, которое рассматривается как

фактор, предрасполагающий к развитию метаболических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и неврологических расстройств, включая сахарный диабет 2-го типа, который также вносит весомый вклад в механизм канцерогенеза на фоне ожирения [4].

Эпидемиологические данные, представленные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, свидетельствуют о статистически значимой связи между ожирением и развитием 13 онкологических заболеваний, в том числе колоректального рака, рака молочной железы, печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [5]. Установлено, что ожирение ухудшает течение злокачественных новообразований абсолютно всех анатомических локализаций и приводит к увеличению смертности.

С целью изучения терапевтических подходов, воздействующих на ось «ожирение–рак», весьма перспектив-

ным представляется использование результатов экспериментальных исследований (моделей на животных), что позволит расширить и углубить понимание механизмов, посредством которых накопление/отложение аномальной жировой ткани способствует развитию отдельных видов рака и сопутствующей симптоматики. Необходимо дальнейшее исследование взаимосвязи между ожирением и канцерогенезом, а также лежащих в ее основе механизмов для формирования достоверных заключений о влиянии ожирения на прогрессирование.

### Взаимосвязь ожирения с канцерогенезом

Жировая ткань – сложный отдельный гетерогенный эндокринный орган. Жировая ткань, помимо депонирования липидов, обладает эндокринной функцией, оказывая влияние на физиологические процессы посредством секреции адипокинов [6]. Адипокины представляют собой гетерогенную группу биологически-активных веществ, часть из которых секретируется непосредственно висцеральной жировой тканью, а другие образуются в иных тканях, но опосредованно влияют на развитие и функционирование жировой клетчатки [7].

Лептин представляет собой важный адипокин, секретируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани, который выполняет роль сигнальной молекулы в нейроиммунной системе, интегрируя информацию об энергетическом балансе и нутритивном статусе организма. Лептин оказывает плейотропное воздействие на различные физиологические процессы, включая гемопоэз, утилизацию глюкозы, гастроинтестинальную моторику и ренальную функцию [7, 8]. Рецепторы лептина, экспрессируемые на поверхности адипоцитов жировой ткани, а также на клетках почек, головного мозга и мышечной ткани, взаимодействуют с биологически активной формой лептина, находящейся в свободном циркулирующем состоянии в кровотоке. Лептин, являясь ключевым фактором в регуляции гиперплазии адипоцитов, может оказывать как аутокринное, так и паракринное влияние на процессы адипогенеза. В условиях ожирения развитие лептинерезистентности приводит к кумуляции избыточного количества лептина (гиперлептинемии) и прогрессированию ожирения. Установлено, что лептин стимулирует пролиферацию раковых клеток молочной железы, предстательной железы и пищевода [7, 8].

Сложные механизмы, с помощью которых лептин регулирует факторы адипогенеза, являются ключевой потенциальной областью исследований, в которой можно выяснить взаимосвязь между ожирением и раком.

Адипонектин, обладая плейотропными эффектами, играет неоднозначную роль в модуляции процессов роста и пролиферации при различных типах злокачественных новообразований. В экспериментах *in vitro* адипонектин продемонстрировал способность ингибировать пролиферацию клеток рака молочной железы, толстой кишки и поджелудочной железы, пре-

имущественно посредством активации AMPK-зависимой передачи сигналов [6–8]. Адипонектин активирует SIRT1, деацетилирующий коактиватор PPAR $\gamma$ -1 $\alpha$ , что индуцирует экспрессию митохондриальных генов и приводит к метаболическому перепрограммированию раковых клеток [9]. Однако в исследованиях *in vivo* было установлено, что адипонектин способствует ангиогенезу в условиях ишемии, предположительно, посредством активации сигнального пути PI3K и стимуляции синтеза ангиогенных факторов роста. Активация клеток ангиогенеза, включая васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и матриксные металлопротеиназы, такие как MMP-2 и MMP-9, опосредована адипонектином [10–13]. В исследованиях на человеке была установлена корреляция между уровнем адипонектина и прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы, ассоцииированного с ожирением. Эксперименты на мышиных моделях продемонстрировали, что адипонектин может оказывать стимулирующее влияние на ангиогенез и рост опухоли [14]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что адипонектин обладает как ангиогенными, так и антипролиферативными свойствами, и его влияние на канцерогенез окончательно не раскрыто.

Следует помнить, что увеличение объема жира связано с дефектной васкуляризацией, что приводит к гипоксии и инфильтрации макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK) [14]. Эти клетки продуцируют большое количество провоспалительных факторов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, ИЛ-18 и др. Каждый из этих факторов может служить триггером в регуляции злокачественной трансформации или прогрессирования рака [14, 15].

Инсулин, помимо своего влияния на метаболизм глюкозы и адипоцитов, является ключевым фактором в регуляции липидного обмена и, как следствие, инициатором канцерогенеза [14, 15]. Инсулин, ингибируя липогенез, может оказывать супрессивное действие на пролиферацию злокачественных клеток. Дисрегуляция метаболизма и биосинтеза липидов вносит значимый вклад в развитие онкологических заболеваний, что обусловлено повышенной экспрессией синтазы жирных кислот (FASN) в ряде типов рака, возможно, вследствие аберрантной активации *de novo* синтеза жирных кислот. Следует подчеркнуть, что при колоректальном раке активация FASN приводит к увеличению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулирующего ангиогенез, что ассоциировано с усилением метастатического потенциала [15]. Кроме того, экспрессия FASN оказывает негативное влияние на общую выживаемость пациентов с раком поджелудочной железы [16]. Сфингозин-1-фосфат (S1P), являясь сфинголипидом, модулирует процессы роста и прогрессирования рака, при этом баланс между уровнем S1P и керамида является критическим для выживания и пролиферации клеток [17]. Наконец, стволовые клетки, инициирующие канцерогенез,

используют механизмы метаболизма липидов для обеспечения своих функций в микроокружении опухоли. Таким образом, метаболические нарушения, обусловленные дисрегуляцией инсулина и липидного обмена, представляют собой важную связь между ожирением и канцерогенезом.

## Заключение

Согласно отчету «Всемирный атлас ожирения 2023», 38% людей во всем мире имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [18]. Ожирение является значительным фактором риска многочисленных хронических заболеваний, включая артериальную гипертонию, дислипидемию, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, метаболически ассоциированную болезнь печени, апноэ сна и аутоиммунные нарушения [18].

Крупное популяционное исследование с участием более 5 млн человек показало сильную корреляцию между повышением индекса массы тела и частотой возникновения многих распространенных видов рака [19].

Аналогичные данные были получены международным агентством по изучению рака (МАИР) в 2020 г., где также установлена прямая связь между ожирением и риском развития 13 различных видов рака, включая рак молочной железы в постменопаузе, колоректальный рак, рак эндометрия, пищевода, поджелудочной железы, почек, печени, желудка, желчного пузыря, яичников и щитовидной железы, а также множественную миелому и менингиому [20].

Сочетание ожирения с метаболическими нарушениями и повышенным риском развития различных видов рака

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Оразова Мерджен Мекановна** – студентка 1-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «РосУниМед».  
E-mail: mejeko7@mail.ru; ORCID: 0009-0008-0091-6170

**Радзинский Виктор Евсеевич** – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы».  
E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Поступила в редакцию: 11.11.2025

Поступила после рецензирования: 24.11.2025

Принята к публикации: 27.11.2025

дов рака обуславливает критическую важность детального изучения взаимосвязанных механизмов, лежащих в основе вышеуказанных нозологий. Механизмы, лежащие в основе канцерогенеза, связанного с ожирением, сложны и до конца не изучены.

В инициации канцерогенеза задействованы несколько биологических процессов, в том числе нарушения регуляции иммунной системы, метаболизма жирных кислот, ремоделирования внеклеточного матрикса, гормональной регуляции, изменения в микробиоте кишечника и хроническое воспаление. В основе аномального воспаления лежит дисрегуляция функции адипоцитов и инфильтрация адипозной (жировой) ткани иммунными клетками, которая, в свою очередь, вносит ключевой вклад не только в инициацию, но и в прогрессирование рака, связанного с ожирением. Необходимы высококачественные дополнительные исследования для более углубленного понимания патогенеза ожирения, метаболического синдрома и прогрессирования рака, для разработки эффективных терапевтических стратегий. В контексте растущей эпидемии ожирения представляет интерес разработка и внедрение комбинированных терапевтических подходов, нацеленных на предупреждение ожирения с позиции снижения канцерогенных рисков.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Merjen M. Orazova** – Student, Russian University of Medicine (ROSUNIMED). E-mail: mejeko7@mail.ru; ORCID: 0009-0008-0091-6170

**Viktor E. Radzinsky** – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University).  
E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Received: 11.11.2025

Revised: 24.11.2025

Accepted: 27.11.2025



**Кардосал® (олмесартан)  
эффективно и равномерно  
снижает АД в течение 24 часов<sup>1</sup>  
и обладает дополнительными  
ангиопротективными свойствами<sup>2-3</sup>**

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Кардосал® 10, 20 и 40, используя QR-код. 2. Fliser D, Buchholz K, Haller H; European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EUROPIA) Investigators. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. Circulation. 2004;110(9):1103-1107. doi:10.1161/01.CIR.0000140265.21608.8E. 3. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB, Schiffrin EL, Ferrario CM. Reversal of vascular hypertrophy in hypertensive patients through blockade of angiotensin II receptors. J Am Soc Hypertens. 2008;2(3):165-172. doi:10.1016/j.jash.2007.11.001

**Дизайн:** рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование фазы IIIb с параллельными группами. **Цель:** оценить противовоспалительного действия олмесартана в дозе 20 мг/сут при монотерапии и в комбинации с правастатином в дозе 20 мг/сут [n=100] по сравнению с плацебо [n=99] у пациентов с артериальной гипертонией [АГ] и любым из следующих патологических состояний, характеризующихся микровоспалением: атеросклероз (ишемическая болезнь сердца или атеросклероз периферических артерий), сахарный диабет 2 типа и/или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в диапазоне 3,9-6,5 ммоль/л. Пациентам без должного ответа на лечение, например, уровень диастолического артериального давления [АД] в положении сидя ≥ 90 мм рт. ст. дополнительно назначался гидрохлоротиазид в дозе 12,5 или 25 мг/сут. После периода двойной слепой терапии продолжительностью 6 недель все пациенты дополнительно получали правастатин 20 мг 1 раз в день вечером. Первичные конечные точки: уровень высокочувствительного С-реактивного белка [вЧСРБ] и фактора некроза опухоли альфа [вЧФНО-альфа], интэрлейкина-6 [ИЛ-6], монокартического хемотактического белка1 [МХБ-1]. **Результаты:** Через 6 недель терапии у пациентов с АГ в группе олмесартана отмечалось достоверное снижение уровня вЧСРБ [15,1%; p<0,05], вЧФНО-альфа [8,9%; p<0,02], ИЛ-6 (-14,0%; p<0,05) и МХБ-1 [6,5%; p<0,01]. Через 12 недель на фоне комбинированной терапии олмесартан+правастатин обнаружено еще более выраженное снижение уровня маркеров воспаления.

**Дизайн:** рандомизированное, контролируемое, открытое, проспективное исследование. **Цель:** оценить состояние подкожных ягодичных резистивных артерий у пациентов с АГ I стадии без сахарного диабета (61% мужчин; в возрасте 38-67 лет) исходно и через 1 год на фоне приема олмесартана медоксимила [20-40мг] плюс дополнительные препараты [гидрохлоротиазид, амлодипин или гидразалин] по мере необходимости для достижения целевого АД <140/90 мм рт. ст. Получены результаты биопсии 22 реципиентов атенолола, 27 реципиентов олмесартана медоксимила и 11 здоровых добровольцев из контрольной группы. **Результаты:** АД снизился в сопоставимой степени при приеме олмесартана медоксимила [с 149±11/92±8 до 120±9/77±6 мм рт. ст.; p<0,05 [среднее±стандартное отклонение]] и атенолола [с 147±10/90±6 до 125±12/78±7 мм рт. ст.; p<0,05] [p<0,08 для 40-недельного лечения среднее между группами]. Через 1 год лечения отношение стенки к просвету в артериях у пациентов, получавших олмесартана медоксимила, значительно уменьшилось [с 14,9% до 11,1%; p<0,01], в то время как у пациентов, принимавших атенолол, существенных изменений в артериях не наблюдалось [с 16,0% до 15,5%; p=не достоверно]; соотношение стенки к просвету в контрольной группе составило 11,0%.

#### БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® ПЛЮС

[фиксированная комбинация олмесартана медоксимила и гидрохлоротиазида 20 + 12,5 и 20 + 25 мг] от 10.03.2025

**Показания к применению:** показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при артериальной гипертензии [при неэффективности монотерапии олмесартана медоксимилом]. Способ применения и дозы: таблетки препарата Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Рекомендуемая доза составляет 1 таблетку препарата Кардосал® плюс, содержащую 20 мг олмесартана медоксимила и 12,5 мг гидрохлоротиазида. Максимальная суточная доза препарата Кардосал® плюс составляет 20 мг олмесартана медоксимила и 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. Противопоказания: повышенная чувствительность к олмесартана медоксимилю, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидам или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; повышенная недостаточность тяжелой степени тяжести [клиренс креатинина менее 30 мл/мин], состояние после трансплантации почки [нет опыта клинического применения]; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести [более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью] [риск развития печеночной комы], обструкция желчевыводящих путей и холестаз; рефрактерный гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкалиемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискриреном и препаратами, содержащими алискрирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек [скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup>]; беременность; период грудного вскармливания; первичный альдостеронизм; возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены].

#### БАЗОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ КАРДОСАЛ® 10, КАРДОСАЛ® 20 ИЛИ КАРДОСАЛ® 40

[олмесартана медоксимилю 10, 20 и 40 мг, соответственно] от 05.06.2024

**Показания к применению:** лечение эссенциальной гипертензии у взрослых, лечение эссенциальной гипертензии у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь. Препарат принимают в одно и то же время независимо от времени приема пищи 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Для подбора необходимого режима дозирования целесообразно применять наибольшую дозировку препарата: 10, 20, 40 или 40 мг [возможно применение препаратов Кардосал® 10, Кардосал® 20 или Кардосал® 40, соответственно]. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата; обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести [клиренс креатинина менее 20 мл/мин], состояние после трансплантации почки [нет опыта клинического применения]; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести [более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, нет опыта клинического применения]; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 6 лет [эффективность и безопасность не установлены]; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение с алискриреном и препаратами, содержащими алискрирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек [скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела]; одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с диабетической нефропатией; первичный гиперальдостеронизм.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com RU\_CAR\_12\_2025\_v01\_print. Дата согласований 16 октября 2025

#### ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНФОРМАЦИЕЙ О ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ КАРДОСАЛ, ИСПОЛЬЗУЯ QR-КОД

Кардосал® 40



Кардосал® 20



Кардосал® 10



Кардосал® плюс



Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**

000 Берлин-Хеми/А.Менарини, 123112, Россия, г. Москва,  
Пресненская набережная, д. 10, БЦ Башня на Набережной, Блок Б,  
тел. [495] 785-01-00, факс [495] 785-01-01.



# Современные стратегии управления сахарным диабетом

## Аннотация

Сегодня проблема недостижения целевых показателей уровня гликемии остается центральной в практике клинициста, ведущего пациентов с сахарным диабетом. Эффективный самоконтроль глюкозы крови является основой для принятия своевременных клинических решений и ключевым фактором улучшения долгосрочных исходов заболевания. В статье подробно проанализированы последние данные о роли структурированного самоконтроля в достижении гликемических целей, определены критерии выбора современного глюкометра и оценено влияние цифровых решений на качество управления заболеванием.

**Ключевые слова:** самоконтроль гликемии, глюкометр, сахарный диабет, гликемический контроль, точность измерений, цифровые технологии.

**Для цитирования:** Современные стратегии управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 96–99. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00737

## Modern strategies to manage diabetes mellitus

### Abstract

Today, the problem of not achieving glycemic targets remains central for practice of the clinician managing patients with diabetes mellitus. Effective self-monitoring of blood glucose is the basis for making timely clinical decisions and the key factor of the long-term disease outcome improvement. The paper provides thorough analysis of the latest data on the role of structured self-monitoring in achieving glycemic targets; the criteria for selection of a modern glucose meter are determined, and the impact of digital solutions on the disease management quality is assessed.

**Keywords:** self-monitoring of blood glucose, glucose meter, diabetes mellitus, glycemic control, measurement accuracy, digital technology.

**For citation:** Modern strategies to manage diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 96–99 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00737

**М**анифестация сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у лиц молодого возраста является предметом пристального внимания клиницистов, поскольку течение заболевания у этой категории пациентов связано с быстрым ухудшением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Развитие микро- и макрососудистых осложнений в раннем возрасте в сочетании с преждевременной смертностью у молодых пациентов с СД 2 возникают чаще, чем при СД 1-го типа и СД 2 с поздним началом. Основной задачей клинициста становится достижение целевого уровня гликемированного гемоглобина ( $\text{Hb}_{\text{A1c}}$ ) и удержание его за счет обеспечения долгосрочного контроля уровня глюкозы крови [1]. Данные широкомасштабного проспективного многоцентрового рандомизированного исследования СД United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показали: достижение гликемического контроля в течение длительного отрезка времени (10–17 лет) приводило к снижению риска развития микро- и макрососудистых осложнений [2]. Клиницисту важно учитывать особенность течения СД – наличие эффекта так называемой метаболической памяти клеток органов-мишеней о воздействии на них гипергликемии в предшествующие годы. Длительное поддержание целевых показателей гликемии ассоциировано со снижением риска развития сосудистых осложнений, эффект которого сохраняется даже при последующем ухудшении метаболического контроля (феномен «положительной метаболической памяти»). Напротив, продолжительная исходная декомпенсация углеводного обмена, даже при последующем достижении адекватного контроля гликемии, связана с сохраняющимся высоким риском сосудистых осложнений, сопоставимым с таковым у пациентов с постоянно неудовлетворительной компенсацией диабета (феномен «отрицательной метаболической памяти») [2, 3].

Оперативность назначения и своевременность коррекции терапии СД напрямую влияет на прогноз заболевания. Так, по данным ресурса электронных медицинских записей Великобритании Clinical Practice Research Datalink (CPRD), задержка в интенсификации терапии диабета на 6 мес увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, инфаркта миокарда) у пациентов с СД 2 [2, 3]. Поэтому необходимо интенсифицировать или корректировать терапию (в том случае, если это необходимо) каждые 3–6 мес [4, 5]. Наряду с оптимизацией лечения необходим постоянный контроль гликемии, модификация образа жизни пациента (соблюдение диеты и определенного режима физической активности), снижение артериального давления (АД) до целевых значений и коррекция дислипидемии. Однако, по данным одного из норвежских исследований с участием 7 тыс. пациентов с СД 2, лишь 17% из них достигли целевых показателей  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$ , АД и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), только 50,0% достигли целевых значений АД, 64,1% –  $\text{Hb}_{\text{A1c}}$ , 52,2% – ХС ЛПНП, а 9% не достигли ни одной цели [6].

### Контроль уровня глюкозы крови как ключевой инструмент управления заболеванием

Контроль уровня глюкозы крови является центральным элементом системы ведения пациентов с СД. Согласно Консенсусу международных экспертов 2024 г., посвященному важности гликемического контроля, раннее и интенсивное управление уровнем глюкозы снижает частоту осложнений, ассоциированных с диабетом, и показатели смертности у пациентов, еще не имеющих клинически выраженных осложнений [7]. Гликемированный гемоглобин является самым важным фактором риска инфаркта миокарда и инсульта при СД 2 [8]. Особый акцент в документе сделан на необходимости ин-

теграции контроля гликемии и мероприятий по снижению кардиоренального риска с момента установления диагноза. Для минимизации рисков как макро-, так и микрососудистых осложнений терапия СД 2 должна составляться персонализировано с фокусировкой на достижение целевых показателей глюкозы крови. При этом ключевое значение имеют многофакторное управление заболеванием, регулярный мониторинг состояния пациентов и индивидуальное консультирование. Большинство пациентов с СД 2 получают долгосрочные клинические преимущества при раннем достижении и устойчивом поддержании адекватного гликемического контроля. Дополнительно у пациентов с высоким и очень высоким риском кардиоренальных осложнений целесообразно рассматривать раннее назначение сахароснижающих препаратов с доказанными органопротективными свойствами. Тем не менее, несмотря на наличие широкого арсенала терапевтических методов, достижение адекватного гликемического контроля у большинства пациентов во многих странах остается серьезной проблемой [7].

Эти данные подтверждают и клинические рекомендации Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) 2025 г. по ведению пациентов с СД 2, согласно которым ранний интенсивный гликемический контроль рассматривается как краеугольный элемент терапии, поскольку достижение и долгосрочное поддержание целевых показателей уровня глюкозы имеет принципиальное значение для снижения риска как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Наряду с этим раннее управление рисками, включая эффективный контроль АД и липидного профиля, признается критически важным для уменьшения вероятности развития отдаленных кардиоренальных осложнений и снижения общей смертности. Комплексная стратегия ведения пациентов предполагает индивидуализированный подход, основанный на всесторонней оценке клинических, метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска, что позволяет оптимизировать терапевтические решения и улучшить долгосрочные исходы заболевания [10].

Самоконтроль уровня глюкозы крови является важнейшим компонентом ведения пациентов с СД также и потому, что заболевание может протекать без выраженной клинической симптоматики. Колебания гликемии в диапазоне от 5,0 до 12–13 ммоль/л, как правило, субъективно не ощущаются пациентами, что затрудняет своевременное выявление гипер- и гипогликемических состояний. Длительно сохраняющаяся гипергликемия имеет доказанную связь с повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений. Вместе с тем стремление к поддержанию показателей глюкозы, близких к физиологической норме, ассоциировано с повышением риска гипогликемических эпизодов и требует высокой точности в дозировании сахароснижающих препаратов, в том числе инсулина. При этом изолированная оценка уровня  $\text{Hb}_{\text{A}1c}$  не отражает суточную

вариабельность гликемии и не позволяет выявить эпизоды гипогликемии, что дополнительно обосновывает необходимость регулярного самоконтроля уровня глюкозы крови.

Частота самоконтроля уровня глюкозы зависит от типа диабета и назначенной терапии. К примеру, у пациентов с СД 1, получающих базис-болюсную инсулиновую терапию, измерение уровня глюкозы крови рекомендуется проводить не реже четырех раз в сутки. При СД 2 на фоне немедикаментозной терапии (диета и физические нагрузки) показано измерение гликемии не реже одного раза в неделю в разное время суток. У пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, агонисты рецепторов ГПП-1 и/или базальный инсулин, рекомендовано проводить самоконтроль не реже одного раза в сутки в разное время, а также один раз в неделю анализировать гликемический профиль с измерениями не менее четырех раз в сутки. При использовании готовых смесей инсулина измерение гликемии следует проводить не менее двух раз в сутки в разное время, дополнительно оценивая гликемический профиль в неделю (не реже четырех раз в сутки). Для пациентов на интенсифицированной инсулиновой терапии рекомендуется не менее четырех измерений гликемии ежедневно. В период дебюта заболевания или при декомпенсации СД частота самоконтроля должна быть увеличена – измерения проводятся несколько раз в день. При гестационном СД как на фоне диетотерапии, так и при инсулиновой терапии рекомендуется проводить самоконтроль уровня глюкозы крови не менее 7 раз в сутки, включая измерения перед приемами пищи и через 1 ч после еды. Таким образом, наиболее интенсивный мониторинг требуется пациентам на инсулиновой терапии, при гестационном диабете и в ситуациях нестабильной гликемии [11].

### Критерии выбора глюкометра для эффективного самоконтроля сахарного диабета

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется использовать глюкометры, предназначенные для индивидуального применения. Предпочтение следует отдавать устройствам, позволяющим настраивать индивидуальные целевые диапазоны гликемии, а также моделям, оснащенным функциями беспроводной передачи данных, обеспечивающими автоматическую отправку результатов измерений медицинским специалистам, родственникам или в специализированные мобильные приложения для дистанционного мониторинга состояния пациента. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать требованиям ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности. В соответствии с установленными критериями при концентрации глюкозы плазмы крови менее 5,6 ммоль/л не менее 95% результатов измерений должны отклоняться от значений эталонного анализатора не более чем на  $\pm 0,8$  ммоль/л, а при уровне глюкозы плазмы  $\geq 5,6$  ммоль/л – не более чем на  $\pm 15\%$  [11].

На конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета – EASD (Барселона) экспертное сообщество выразило серьезную обеспокоенность несоответствием ряда глюкометров требованиям стандартов ISO. Специалисты отметили, что необходимо проводить качественные клинические исследования, направленные на оценку ключевых характеристик приборов, используемых как для самоконтроля, так и для контроля гликемии в медицинских учреждениях. Регистрация глюкометров и их допуск на рынок должны основываться на наличии убедительной доказательной базы и подтвержденного соответствия установленным стандартам. Принципиальным положением стала позиция о недопустимости вывода изделий на рынок при отсутствии результатов высококачественных клинических исследований.

К современным глюкометрам предъявляются комплексные требования, включающие соответствие потребительским, техническим, аналитическим и клиническим стандартам. К потребительским требованиям относятся надежность прибора, удобство и простота использования, качество устройства и приемлемая стоимость тест-полосок к нему. Технические требования включают конструктивные особенности глюкометра и тест-полосок, способы кодирования, а также эксплуатационные характеристики. Аналитические требования отражают показатели точности, прецизионности, линейности и величину систематической погрешности. К клиническим требованиям относятся точность, устойчивость к интерферирующим факторам и безопасность применения.

Точность глюкометра определяется как максимальная степень приближения его показаний к лабораторным значениям, полученным с помощью эталонного анализатора. Анализ данных проводится по строгому стандартизированному протоколу, включающему серию сравнительных измерений в различных диапазонах концентраций глюкозы. Оцениваемые параметры включают общую точность, интервальную точность в семи диапазонах гликемии ( $<2,77$ ;  $2,77-4,44$ ;  $4,44-6,66$ ;  $6,66-11,1$ ;  $11,1-16,7$ ;  $16,7-22$ ;  $>22$  ммоль/л), а также систематическую погрешность и линейность, что обеспечивает объективную и воспроизводимую характеристику аналитических свойств устройства. Однако результаты оценки точности систем мониторинга глюкозы крови в условиях реальной клинической практики свидетельствуют о существенных проблемах соответствия требованиям международных стандартов.

Одним из глюкометров, продемонстрировавших высокую точность в лабораторных и клинических условиях и превосходящих минимальные требования современного стандарта ISO 15197:2013, является Контур Плюс Уан: 95% его результатов находятся в пределах  $\pm 0,52$  ммоль/л или  $\pm 9,4\%$  при сравнении с данными эталонного YSI-анализатора и 99,8% измерений соответствуют Зоне А Согласительной решетки ошибок. Высокая аналитическая точность в «Умной» системе Контур Плюс Уан реализуется за счет совершенствования методики определения гликемии с помощью мульти-

импульсной технологии, позволяющей осуществлять многократную оценку образца крови последовательными электрическими импульсами. Дополнительно электрод тест-полоски осуществляет коррекцию результатов с учетом уровня гематокрита, что обеспечивает стабильную точность измерений в широком диапазоне его значений [12].

При оценке надежности глюкометров важно учитывать результаты исследований влияния потенциально интерферирующих факторов. Глюкометры линейки Контур подвергались тестированию на устойчивость к воздействию веществ, которые могут присутствовать в крови как эндогенно, так и в ходе лекарственной терапии. В перечень исследованных соединений вошли аскорбиновая кислота, парацетамол, дофамин, ибупрофен, метилдопа, пралидоксим, салицилаты, толазамид, толбутамид, билирубин, холестерин, креатинин и галактоза. По результатам испытаний не было выявлено клинически значимого интерферирующего влияния ни одного из указанных веществ при их максимальных, токсических или трехкратных максимальных терапевтических концентрациях, что свидетельствует о высокой устойчивости измерительной системы к воздействию интерферирующих факторов [13].

Опции глюкометра Контур Плюс Уан направлены на оптимизацию процесса самоконтроля гликемии. Например, «Умная подсветка» с помощью световых индикаторов в режиме реального времени информирует пациента о соответствии полученного уровня глюкозы целевому диапазону, а также о его превышении или снижении относительно заданных значений. Мобильное приложение Контур Диабитис предоставляет возможность установки и корректировки персонализированных целевых показателей гликемии, что обеспечивает адаптацию системы самоконтроля к индивидуальным клиническим потребностям пациента. Больные получают постоянный доступ к визуализации своих целевых диапазонов в режиме реального времени, что улучшает осведомленность о текущем состоянии гликемии и способствует более эффективному управлению заболеванием. Зафиксировать целевые значения возможно уже при установке приложения, при этом предусмотрена возможность последующей коррекции как нормальных, так и критических пороговых значений по мере изменения клинической ситуации. Такой функционал способствует раннему выявлению потенциально опасных состояний и оптимизации тактики ведения пациентов с СД.

Применение технологии «Второй шанс» позволяет осуществлять дозаполнение тест-полоски образцом крови в течение до 60 с в случаях, когда первоначального объема крови оказалось недостаточно для корректного проведения измерения. Это способствует снижению частоты неудачных тестов и повышению удобства использования устройства.

Глюкометр Контур Плюс Уан сочетает в себе удобство использования и функциональность, необходимые для комфортного ежедневного самоконтроля. Его дисплей

легко читается в любое время суток: благодаря встроенной функции ночной подсветки прибором можно пользоваться даже в темноте. Для повышения приверженности пациента к регулярным измерениям в глюкометре можно устанавливать звуковые напоминания, которые помогают не забывать о необходимости самоконтроля, например после еды, при высоких или низких уровнях глюкозы крови.

Интересен еще один глюкометр линейки Контур – Контур Плюс Элит. Система Контур Плюс Элит также продемонстрировала высокую точность: полученные результаты превосходят требования стандарта ISO 15197:2013\* [14]. Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка» помогает с первого взгляда определить, находится ли уровень глюкозы крови в целевом диапазоне. Технология «Второй шанс» позволяет в течение 60 с повторно нанести образец крови на ту же тест-полоску, если первоначального количества оказалось недостаточно [15]. Бесплатное

мобильное приложение Контур Диабитис помогает улучшить самоконтроль и снизить риск развития осложнений (гипер- и гипогликемических результатов) [16, 17]. Эргономичный дизайн с большим экраном, четкими цифрами и удобными кнопками делает использование системы простым и комфортным.

В целом, представители линейки Контур удовлетворяют потребности разных категорий пациентов. Так, Контур Плюс Уан – это мобильный вариант для активных пользователей, которым нужен компактный прибор (он удобен в путешествиях, легко помещается в кармане) и синхронизация с приложением, а Контур Плюс Элит подходит для пациентов, которые выбирают удобство, хорошую видимость, простоту использования и возможность синхронизации с приложением.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Magliano DJ et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus - implications for morbidity and mortality. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(6):321-31.
2. Holman RR et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.
3. Paul S et al. *Diabetologia* 2013;56(Suppl.1):S534.
4. Khunti K et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411-7.
5. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:401-9.
6. Bakke A, Dalen I, Thue G. Variation in the achievement of Hb<sub>A1c</sub>, blood pressure and LDL cholesterol targets in type 2 diabetes in general practice and characteristics associated with risk factor control. *Diabet Med* 2020;37(9):1471-81; DOI: 10.1111/dme.14159
7. Khunti K, Zaccardi F, Amod A et al. Glycaemic control is still central in the hierarchy of priorities in type 2 diabetes management. *Diabetologia* 2024, Aug 19.
8. Rawshani A et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256
9. Дедов И.И., Шестопалова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в российской федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. Dedov I.I., Shestopalova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of sugar-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):144-59 (in Russian).
10. IDF 2025 Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М., 2025. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.Yu. Sukhareva. 12th issue. Moscow, 2025 (in Russian).
12. Bailey T et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabet Sci Technol* 2017;11(4):736-43.
13. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
14. Klaff L, Shelat P, Zondorak D et al. Accuracy and User Performance of a New Blood Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol* 2021;5(6):1382-9. DOI: 10.1177/1932296820974348. PMID: 33243009; PMCID: PMC8655271
15. Руководство пользователя CONTOUR PLUS ELITE.
16. Pardo S et al. Changes in Blood Glucose Excursions After at Least 180 Days Real-world Use of a New Smartphone application for blood glucose monitoring. Poster presented at the 12th international conference on advanced technologies & treatments for diabetes (ATTD); February 20-23, 2019; Berlin, Germany, Diabetes technology & therapeutics, 2019;21(Suppl.1):A-112.
17. Stuhr A, Pardo S. Impact of Real-World Use of the CONTOUR DIABETES App on Glycemic Control and Testing. *Frequency* 2018. Diabetes Technology Meeting Abstracts. DOI: 10.1177/1932296819833860

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Овсянников Константин Валерьевич** – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, проф. каф. терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

Поступила в редакцию: 09.12.2025

Поступила после рецензирования: 10.12.2025

Принята к публикации: 11.12.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Konstantin V. Ovsyannikov** – Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Prof., Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, Burnazyan Federal Medical Center FMBA of Russia

Received: 09.12.2025

Revised: 10.12.2025

Accepted: 11.12.2025

\*Специальный анализ показал, что 95% результатов находится в пределах  $\pm 8,4$  мг/дл ( $\pm 0,47$  ммоль/л) или 8,4% от лабораторных референсных значений для концентраций глюкозы  $<100$  мг/дл ( $<5,55$  ммоль/л) или  $\geq 100$  мг/дл ( $\geq 5,55$  ммоль/л) соответственно, при тестировании капиллярной крови, взятой у пациентов с диабетом.



# Алопеция и аутоиммунный тиреоидит: роль селена и цинка

Е.Н. Дудинская

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

dudinskaya\_en@rgnkc.ru

## Аннотация

Алопеция часто ассоциирована с аутоиммунной патологией щитовидной железы, в частности с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). В основе общих патогенетических механизмов лежат дисрегуляция иммунного ответа, колебания концентраций тиреоидных гормонов и нарушения метаболизма микроэлементов. Селен выступает ключевым компонентом селенопротеинов, задействованных в процессе дейодирования тироксина и защите тиреоцитов от оксидативного стресса. Цинк играет существенную роль в биосинтезе тиреоидных гормонов, процессах клеточной пролиферации и функционировании волоссяных фолликулов; его дефицит относится к установленным причинам развития диффузной алопеции. Несмотря на то что влияние селена и цинка на восстановление волоссянного покрова при АИТ в основном носит опосредованный характер, коррекция их недостаточности может способствовать улучшению клинических проявлений. Следовательно, оценка значимости селена и цинка и целенаправленная коррекция их уровня представляют собой важный элемент комплексного ведения пациентов с АИТ, осложненным алопецией.

**Ключевые слова:** селен, цинк, алопеция, аутоиммунный тиреоидит, окислительный стресс.

**Для цитирования:** Дудинская Е.Н. Алопеция и аутоиммунный тиреоидит: роль селена и цинка. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 100–105. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4549

## Alopecia and autoimmune thyroiditis: the role of selenium and zinc

Ekaterina N. Dudinskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

dudinskaya\_en@rgnkc.ru

## Abstract

Alopecia is frequently associated with autoimmune thyroid pathology, particularly autoimmune thyroiditis (AIT). Common pathogenetic mechanisms involve immune response dysregulation, fluctuations in thyroid hormone concentrations, and disturbances in trace element metabolism. Selenium serves as a key component of selenoproteins involved in the deiodination of thyroxine and protection of thyrocytes from oxidative stress. Zinc plays a significant role in the biosynthesis of thyroid hormones, cellular proliferation processes, and hair follicle functioning; its deficiency is among the established causes of diffuse alopecia. Although the influence of selenium and zinc on hair restoration in AIT is predominantly indirect, correcting their deficiency may contribute to the improvement of clinical manifestations. Therefore, assessing the significance of selenium and zinc and implementing targeted correction of their levels constitute an important component of the comprehensive management of patients with AIT complicated by alopecia.

**Keywords:** selenium, zinc, alopecia, autoimmune thyroiditis, oxidative stress.

**For citation:** Dudinskaya E.N. Alopecia and autoimmune thyroiditis: the role of selenium and zinc. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 100–105 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00p4549

## Введение

Алопеция и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляют собой широко распространенные патологии, оказывающие существенное негативное влияние на качество жизни пациентов и нередко сочетающиеся в рамках коморбидного состояния. В патогенезе обоих заболеваний лежат сходные механизмы, включающие дисфункцию иммунной регуляции, нарушения оксидативного гомеостаза и расстройства метаболизма микроэлементов, играющих ключевую роль в обеспечении нормального функционирования эндокринной системы и кожи. Существенный вклад в развитие данной патологии вносит дефицит микроэлементов с антиоксидантными свойствами, среди которых особый интерес представляют селен и цинк.

В последние годы накоплен значительный массив клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о потенциальной роли коррекции дефицита селена и цинка в снижении интенсивности аутоиммун-

ного процесса при АИТ и в стимуляции восстановления волоссянного покрова при алопеции. Однако получаемые результаты противоречивы, что обуславливает актуальность систематизации имеющихся сведений о механизмах действия, терапевтической эффективности и профиле безопасности применения данных микроэлементов. Целью настоящего обзора является анализ современной научной литературы, посвященной изучению взаимосвязи между алопецией и АИТ, а также оценка роли селена и цинка в их патогенезе и потенциальных терапевтических стратегиях.

Алопеция представляет собой патологическое состояние, характеризующееся частичной или полной потерей волоссянного покрова на волосистой части головы либо других участках тела [1]. Данная патология относится к распространенным мультифакториальным заболеваниям, поражающим до 50% населения в различные периоды жизни. Согласно результатам многоцентрового ретроспективного исследования с включением

2835 пациентов, наиболее частой формой является андрогенетическая алопеция (37,7%), за которой следуют гнездная алопеция, или алопеция ареата – АА (18,2%), и телогеновая алопеция (11,3%) [2].

Цикл роста волоса включает три последовательные фазы: анаген (фаза активного роста, характеризующаяся питанием и развитием волоса), катаген (переходная стадия с замедлением роста) и телоген (фаза покоя, завершающаяся выпадением волоса и освобождением фолликула для нового цикла). Андрогенетическая алопеция (облысение по мужскому типу) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, в процессе которого терминальные волосы постепенно миниатюризируются до промежуточных и веллюсных. Патогенез андрогенетической алопеции связан со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и повышением концентрации свободных андрогенов в плазме, что потенцирует активацию андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах. Это приводит к истончению волос в фазе анагена и пролонгации телогенной фазы, следствием чего является образование более незрелых волос и сокращение количества новых волосяных стержней. Ряд исследований демонстрирует ассоциацию андрогенетической алопеции с системной патологией, включая психические расстройства, метаболический синдром и эндокринные заболевания, в частности гипотиреоз [3].

Телогеновая алопеция – распространенная форма нерубцовой алопеции, преимущественно поражающая женщин и проявляющаяся диффузным выпадением волос через 2–3 мес после воздействия провоцирующего фактора с продолжительностью процесса около 6 мес. Данное состояние обусловлено патологическим переходом волосяных фолликулов из анагеновой в телогеновую фазу, что вызывает преждевременное выпадение волос. Среди триггерных факторов телогеновой алопеции выделяют снижение уровня ферритина, дефицит витамина В<sub>12</sub>, дисфункцию щитовидной железы (ЩЖ), системные заболевания, прием фармакологических препаратов, лихорадочные состояния, психоэмоциональный стресс, значительную потерю массы тела и послеродовый период [4].

Гнездная алопеция (АА) представляет собой наиболее распространенную форму иммуноопосредованной нерубцовой потери волос. Для заболевания характерны острое начало и непредсказуемое рецидивирующее течение, а также широкий спектр клинических проявлений, включая формирование очагов облысения на различных участках тела: локтях, кистях, бедрах, лице, включая зону ресниц, бровей и бороды [5]. До 66% случаев манифестируют в возрасте до 30 лет, тогда как лишь у 20% пациентов заболевание развивается после 40 лет. Манифестации АА часто предшествует воздействие стрессового фактора. Среди других триггерных факторов выделяют инфекционные процессы, токсические воздействия, генетическую предрасположенность и алиментарные факторы. Отмечается значительная коморбидность АА с другими патологическими состоя-

ниями, включая системную красную волчанку, аутоиммунную гемолитическую анемию, бронхиальную астму, атопический дерматит, витилиго, аллергический ринит и заболевания ЩЖ [5].

Помимо генетической предрасположенности, гормональных нарушений и аутоиммунных механизмов существенную роль в патогенезе алопеции играют нутритивные дефициты, в частности недостаточность цинка и селена. Согласно данным систематического обзора H. Almohanna и соавт. (2019 г.), дефицит цинка идентифицируется у 30–50% пациентов с телогеновой алопецией и АА, тогда как низкий уровень селена ассоциирован с повышенным риском развития диффузного выпадения волос ( $p<0,05$ ) [6]. Эпидемиологические наблюдения демонстрируют четкие географические различия: в регионах с обедненным содержанием селена и цинка в почвах (например, в отдельных провинциях Китая и странах Восточной Европы) распространенность алопеции на 20–40% превышает средние показатели [7]. Эти данные подтверждают гипотезу о ключевом участии микроэлементов в поддержании гомеостатических процессов волосяного фолликула.

АИТ представляет собой наиболее распространенную этиологическую причину развития гипотиреоза в регионах с достаточным уровнем потребления йода. Патогномоничными признаками заболевания являются лимфоцитарная инфильтрация паренхимы ЩЖ и продукция антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Существенный вклад в патогенез АИТ вносят оксидативный стресс и дефицит микроэлементов с антиоксидантными свойствами, среди которых ключевое значение отводится селену и цинку. Данные микроэлементы являются эссенциальными кофакторами ферментных систем, регулирующих метаболизм тиреоидных гормонов и обеспечивающих цитопротекцию против повреждения свободными радикалами.

Патогенетическая взаимосвязь между алопецией и АИТ, в особенности в контексте АА и АИТ, интерпретируется в рамках концепции системных аутоиммунных нарушений. Согласно данной концепции, дефекты иммунологической толерантности, оксидативный стресс и генетическая предрасположенность приводят к полиоргальному поражению, включающему различные органы-мишени. Оба заболевания характеризуются сходными иммунопатологическими механизмами и демонстрируют высокую частоту коморбидного течения, что находит подтверждение в клинической практике и эпидемиологических исследованиях.

Основу патогенеза АА составляют аутоиммунные реакции, направленные против клеток волосяного фолликула, в частности против кератиноцитов матрикса и наружного корневого влагалища. В физиологических условиях фолликул характеризуется состоянием «иммунной привилегии», которая обеспечивается супрессией экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I) и ограничением цитотоксической активности Т-лимфоцитов. При нарушении

данного механизма происходят активация CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и усиленная продукция провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-γ и интерлейкин-15, что инициирует каскад воспалительных реакций, приводящих к потере волос.

АИТ Хашимото характеризуется сходными иммунопатологическими механизмами: в его основе лежат Th1-опосредованные иммунные реакции, цитотокическое действие CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов на тиреоциты, а также выработка аутоантител – АТ-ТГ и АТ-ТПО. Интенсификация аутоиммунного процесса поддерживается провоспалительными цитокинами, включая интерферон-γ, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли α, что демонстрирует значительное сходство с иммунными механизмами, реализуемыми при АА [5].

### Генетическая и эпидемиологическая ассоциация

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повышенной распространенности аутоиммунной патологии ЩЖ среди пациентов с АА в сравнении с общей популяцией. Согласно данным различных исследований, позитивные титры АТ-ТПО или АТ-ТГ идентифицируются у 15–30% пациентов с АА. Соответственно, в когорте больных АИТ достоверно чаще регистрируются жалобы на истончение и повышенную ломкость волос, развиваются диффузная телогеновая алопеция, АА, замедление скорости роста волос, поредение латеральных участков бровей; при отягощенной наследственности может манифестирувать андрогенетическая алопеция. У части пациентов манифестация АИТ предшествует клиническому дебюту АА [8].

Генетические исследования выявляют перекрестные ассоциации с HLA-аллелями, в частности вариантами генов HLA-DR и HLA-DQ, участвующими в процессе презентации аутоантигенов Т-лимфоцитам. Полученные данные подтверждают концепцию общих иммуногенетических детерминант, предрасполагающих к развитию как АА, так и АИТ [5].

### Окислительный стресс

Ключевым звеном патогенеза обоих заболеваний выступает окислительный стресс – дисбаланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и функциональной активностью антиоксидантной системы. При АИТ избыточное образование АФК индуцирует повреждение тиреоцитов и потенцирует развитие аутоиммунного ответа. Аналогичным образом при АА аккумуляция АФК в клетках волосистой части головы приводит к деструкции фолликулярных структур и дисрегуляции цикла роста волос. Дефицит антиоксидантных микроэлементов, таких как селен и цинк, усугубляет данный процесс, способствуя интенсификации окислительного стресса и активации аутоиммунных реакций.

### Гормональные и метаболические связи

Гормоны ЩЖ играют фундаментальную роль в регуляции процессов роста и дифференцировки кератино-

цитов кожи и клеток волосистых фолликулов. Физиологические функции тиреоидных гормонов включают поддержание базового метаболизма и регуляцию тканевого дыхания: они потенцируют общую метаболическую активность, потребление кислорода и теплопродукцию на тканевом уровне. Установлено, что тиреотропин-рилизинг-гормон выступает стимулятором роста и пигментации волос; совместно с тиреотропным гормоном он является мощным активатором митохондриальной функции и регулятором экспрессии кератинов, в то время как трийодтиронин и тироксин непосредственно стимулируют рост волос, модулируя функциональную активность стволовых клеток дермального сосочка и пролонгируя фазу анагена. Учитывая многостороннее влияние тиреоидных гормонов на процессы роста и тканевой дифференцировки, метаболизм субстратов, витаминов и гормонов, потребление кислорода, белковый синтез и митотическую активность, их роль в формировании и поддержании цикла роста волос представляется исключительно важной.

Патология ЩЖ сопутствует более чем половине клинических случаев алопеции. При гипотиреозе, ассоциированном с АИТ, наблюдается снижение митотической активности клеток матрикса волосистого фолликула, что клинически проявляется истончением и повышенной ломкостью волос независимо от прямых аутоиммунных механизмов повреждения. В свою очередь, хроническое воспаление и системный оксидативный стресс, характерные для АА, могут потенцировать дополнительную активацию аутоиммунных процессов, включая тиреоидную аутоагрессию, формируя тем самым патогенетический порочный круг [9].

### Биологическая роль селена и цинка при АИТ и алопеции

#### Цинк

Цинк представляет собой эссенциальный микроэлемент, не синтезируемый эндогенно в организме, в связи с чем его поступление обеспечивается алиментарным путем. Физиологическая потребность в цинке составляет 12 мг/сут. Основными пищевыми источниками элемента служат морепродукты, мясные продукты, яйца, орехи и бобовые культуры. Развитие дефицита цинка может наблюдаться у пациентов, потребляющих значительное количество зерновых продуктов, содержащих фитаты – соединения, обладающие хелатирующими свойствами в отношении цинка, при одновременном недостаточном употреблении мяса, у лиц, находящихся на парентеральном питании, а также у младенцев, вскармливаемых искусственными смесями. К иным причинам цинковой недостаточности относятся нервная анорексия (обусловленная сниженным потреблением, повышенной экскрецией цинка и синдромом мальабсорбции на фоне злоупотребления слабительными средствами), воспалительные заболевания кишечника, состояние после шунтирующих операций на тонкой кишке и муковисцидоз. Алкоголизм, злокачественные новообразования, ожоговая болезнь, инфек-

ционные процессы и беременность способны индуцировать интенсификацию метаболизма и экскреции цинка.

Цинк выполняет функции важнейшего кофактора многочисленных ферментных систем, участвующих в синтезе ДНК, клеточной пролиферации, процессах кератинизации волос, иммунной регуляции, функционировании супероксиддисмутазы, обеспечении антиоксидантной защиты и поддержании стабильности клеточных мембран. Его дефицит приводит к нарушениям:

- активации сигнального пути Wnt/β-катенина, критического для поддержания фазы анагена [10];
- регуляции активности 5α-редуктазы, что обусловливает снижение уровня дигидротестостерона при андрогенетической алопеции;
- функции металлотионеинов, обеспечивающих защиту кератиноцитов от апоптоза [11];
- антиоксидантной защиты, что ведет к активации каспаз-3 и -9, инициирующих апоптоз кератиноцитов [6].

Показательно, что в исследовании пациентов с АА концентрация малонового диальдегида (маркера окислительного стресса) была вдвое выше на фоне дефицита цинка. Цинк необходим для функционирования металлотионеинов – белков, связывающих ионы тяжелых металлов и участвующих в формировании кератиновых фибрилл. При его недостаточности волосы приобретают повышенную ломкость, а доля телогеновых волос увеличивается до 40% по сравнению с физиологической нормой в 10% [12].

Дефицит цинка способен потенцировать как развитие алопеции, так и формирование дисбаланса тиреоидных гормонов [11]. Алопеция, в особенности АА, признана клиническим маркером цинковой недостаточности, при этом восстановление волосяного покрова наблюдается после коррекции его уровня. Выявлена выраженная корреляция между дефицитом цинка и степенью тяжести, а также хронизацией течения АА [13, 14]. Вместе с тем данные о взаимосвязи концентрации цинка с телогеновой и андрогенетической алопецией остаются противоречивыми. В исследовании с участием 40 пациентов с хронической телогеновой алопецией не обнаружено статистически значимых различий в уровне цинка по сравнению с контрольной группой. В противоположность этому, в работе, включавшей пациентов с тремя типами алопеции, была установлена сниженная концентрация цинка при телогеновой и очаговой формах [15]. Авторы рекомендуют проводить коррекцию дефицита при уровне цинка ниже 70 мкг/дл.

Цинк играет фундаментальную роль в метаболизме тиреоидных гормонов, в частности регулируя активность дейодиназ, синтез тиреотропин-рилизинг-гормона и тиреотропного гормона, модулируя структуру ключевых транскрипционных факторов, влияя на активность тиреоидной пероксидазы, конверсию тироксина в трийодтиронин и связывание гормонов с рецепторами, а также обеспечивая антиоксидантную защиту

[16]. Дефицит цинка ассоциирован с увеличением объема щитовидной железы, подавлением синтеза тиреоидных гормонов и развитием гипотиреоза [11, 17]. Однако установление четкой корреляции между уровнем цинка и титрами антител при АИТ не представлено в имеющихся исследованиях [11].

### Селен

Селен является эссенциальным микроэлементом, необходимым для биосинтеза более 35 функционально значимых белков. Дефицит селена наблюдается у детей с низкой массой тела при рождении и пациентов, находящихся на тотальном парентеральном питании. Его недостаточность также может развиваться у лиц, проживающих в регионах с обедненными селеном почвами. Рекомендуемая суточная норма потребления селена для возрастной группы от 14 лет и старше составляет 55 мкг. Содержание селена в различных пищевых продуктах, включая мясо, овощи и орехи, как правило, достаточно для покрытия суточной потребности. Потребление селена в дозах, превышающих 400 мкг/сут, может приводить к развитию токсических эффектов. Клинические проявления острой и хронической селеновой интоксикации включают диспептические расстройства, ломкость и изменение пигментации ногтевых пластинок, потерю волос, астенический синдром, повышенную раздражительность и характерный чесночный запах изо рта. Массовый случай токсического воздействия селена, связанный с приемом жидкой пищевой добавки, содержащей 200-кратное превышение заявленной концентрации элемента, привел к развитию массивной потери волос у большинства пострадавших [18].

Селен выступает структурным компонентом селенопротеинов – глутатионпероксидаз, тиоредоксинредуктаз и дейодиназ, которые осуществляют нейтрализацию перекисных соединений, уменьшают воспалительное повреждение клеток и оксидативный стресс [19]. При дефиците селена:

- уровень АФК возрастает в 3–5 раз, вызывая повреждение фолликулярных стволовых клеток и нарушая регенерацию фолликула [20];
- снижается экспрессия инсулиноподобного фактора роста-1 и фактора роста эндотелия сосудов – ключевых факторов роста, необходимых для поддержания фазы анагена;
- подавляется активность тиоредоксинредуктаз, регулирующих цикл роста волос [6];
- нарушается процесс восстановления тиоредоксина, приводящий к кумуляции поврежденных белковых структур;
- активируется ядерный фактор NF-кБ, потенцирующий воспалительные процессы в волоссяном фолликуле [21];
- нарушается конверсия тиреоидных гормонов (образование трийодтиронина из тироксина), что способствует развитию гипотиреоза и телогенового выпадения волос [19].

## Роль добавок селена и цинка в лечении АИТ и алопеции

### Роль добавок селена

Клинические исследования и метаанализы демонстрируют, что прием препаратов селена, предпочтительно в форме селенометионина в дозе 100–200 мкг/сут, способствует снижению уровня АТ-ТПО у пациентов с эутиреоидным, субклиническим или манифестным гипотиреозом. Данный эффект коррелирует с регрессом аутоиммунного процесса, уменьшением выраженности гипотиреоидных проявлений, нормализацией соотношения свободный тироксин/свободный трийодтиронин, снижением интенсивности оксидативного стресса и воспалительной реакции, улучшением ультразвуковой структуры паренхимы щитовидной железы и показателей качества жизни [22]. Европейские эндокринологи нередко назначают препараты селена пациентам с АИТ, несмотря на отсутствие формализованных клинических рекомендаций [22]. Достижение оптимальной индивидуальной концентрации селена в плазме крови коррелирует с полным насыщением селенопротеинов, в частности селенопротеина Р и глутатионпероксидазы. Однако дозирование селена требует строгого контроля, поскольку как дефицит, так и избыток элемента оказывают негативное влияние на организм. Длительный прием селена в дозах, превышающих 400 мкг/сут, ассоциирован с развитием селеноза, проявляющегося металлическим привкусом во рту, онихолизисом и выраженной потерей волос [23].

Продемонстрирована терапевтическая эффективность приема препаратов селена при андрогенетической алопеции [24]. В клиническом исследовании с участием пациенток с раком яичников, получавших химиотерапию, дополнительное назначение препаратов селена достоверно снижало интенсивность выпадения волос и выраженность гастроинтестинальных симптомов по сравнению с контрольной группой. Авторы заключили, что селен может рассматриваться в качестве адьювантного средства при проведении химиотерапии. Кроме того, прием добавок селена потенциально улучшает состояние волоссянного покрова посредством нормализации функционального статуса щитовидной железы [25].

### Роль добавок цинка

Терапевтическая эффективность препаратов цинка остается предметом дискуссий: в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (1981 г.) пероральный прием 220 мг глюконата цинка дважды в день на протяжении 3 мес не продемонстрировал значимого улучшения состояния пациентов с очаговой алопецией. В противоположность этому, в другом исследовании с участием 15 пациентов прием 50 мг глюконата цинка в течение 12 нед обусловил положительный клинический ответ у 9 пациентов [6].

Дефицит цинка документирован при гипотиреозе, однако прямые доказательства его влияния на снижение активности аутоиммунного процесса при АИТ

остаются ограниченными [17]. Специализированные крупномасштабные исследования с назначением цинка при АИТ и оценкой динамики аутоантител и клинических показателей практически отсутствуют. Цинк в данной клинической ситуации рассматривается преимущественно как поддерживающий фактор, особенно при коморбидном течении АИТ и алопеции. В частности, в клиническом случае у пациентки с гипотиреозом и выраженной диффузной алопецией монотерапия левотироксином не обеспечила достаточного восстановления волоссянного покрова; однако назначение препаратов цинка привело к значительному улучшению роста волос [17]. При подтвержденном дефиците цинка стандартно применяют дозировки 15–30 мг элементарного цинка в сутки на протяжении нескольких месяцев. Длительный прием высоких доз (свыше нескольких месяцев) требует мониторинга уровня меди и показателей периферической крови в связи с риском развития гипокупремии и анемии [17].

Одним из фармакологических препаратов селена, зарегистрированных на территории Российской Федерации, является Селцинк Плюс (производитель PRO.MED.CS), содержащий комплекс антиоксидантных компонентов: селен (0,05 мг), цинк (8 мг), β-каротин (4,8 мг), витамин Е (35 мг) и витамин С (200 мг). Селцинк Плюс характеризуется рядом существенных фармакологических преимуществ [26]. Входящий в его состав цинк обладает повышенной биодоступностью, обусловленной использованием органической соли в форме лактата. Кроме того, синергическое взаимодействие компонентов препарата, включающее комбинацию β-каротина и витамина Е с цинком и оптимальной, безопасной дозировкой селена, потенцирует совокупный антиоксидантный эффект препарата.

Диагностика дефицита селена и цинка требует обязательного лабораторного подтверждения. Оптимальная продолжительность терапии составляет 3–6 мес. Необходимо исключить самолечение, поскольку избыточное поступление данных микроэлементов сопряжено с потенциальными токсическими эффектами.

## Заключение

Современные клинические исследования и данные метаанализов подтверждают, что применение селенсодержащих добавок способствует снижению титров АТ-ТПО и уменьшению активности аутоиммунного процесса при АИТ, что потенциально улучшает гормональный статус и создает предпосылки для стабилизации состояния волоссянного покрова. Цинк, выступая ключевым элементом в метаболизме тиреоидных гормонов и процессах роста волос, демонстрирует значимое влияние на течение алопеции при наличии его дефицита, хотя его специфическое воздействие на аутоиммунные процессы изучено в меньшей степени по сравнению с селеном. При этом как селен, так и цинк проявляют терапевтическую эффективность преимущественно при лабораторно подтвержденном дефиците, тогда как необоснованное или избыточное при-

менение высоких доз может приводить к развитию токсических эффектов и даже усугублять выпадение волос.

Следовательно, оптимальной клинической стратегией является комплексный подход, включающий коррекцию тиреоидной дисфункции, оценку микроэлементного статуса, целенаправленную компенсацию выявленного дефицита и динамическое наблюдение за клиническими проявлениями. Таким образом, селен и цинк могут рассматриваться в качестве значимых адъювантных компонентов в терапии пациентов с АИТ и ассоциированной алопецией, однако их назначение

должно быть строго индивидуализировано и базироваться на данных лабораторной диагностики и четких клинических показаниях.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Funding sources.** This study had no external funding sources.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Дудинская Екатерина Наильевна** – д-р мед. наук, зав. лаб. возрастных метаболических и эндокринных нарушений объединенного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр», проф. каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dudinskaya\_en@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-7891-6850

Поступила в редакцию: 17.11.2025

Поступила после рецензирования: 20.11.2025

Принята к публикации: 20.11.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Ekaterina N. Dudinskaya** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.  
E-mail: dudinskaya\_en@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0001-7891-6850

Received: 17.11.2025

Revised: 20.11.2025

Accepted: 20.11.2025



# СЕЛЦИНК® ПЛЮС



Источник важных микроэлементов (Zn, Se) и витаминов (C, E и бета-каротина) для профилактики и дополнительной терапии эндокринопатий<sup>1-5</sup>

## Селцинк® Плюс без лактозы

Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг  
Вит. Е 35 мг | Бета-каротин 4,8 мг

PRO.MED.CS



[www.selzink.ru](http://www.selzink.ru)

1. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*, 2018; 20 (7): 63-68.  
2. С.Д. Косюра, Е.Н. Ливанцова, Ю.Р. Вареева и др. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк. *Лечебное дело* 1.2019 с 58-61.  
3. Ильин И.Ю., Добролюбова Ю.З. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология*, 2021; 2: 150-156.  
4. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология*, 2018; 20 (1): 35-38.  
5. Трухан Д.И. и др. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*, 2023;30(1-2).  
Уполномоченный представитель производителя: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; info@promedcs.ru



30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

PRO.MED.CS Praha a.s.



РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Обзор

# Фибрилляция предсердий: актуальные аспекты патогенеза и лечения

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной устойчивой сердечной аритмией во всем мире и связана со значительным повышением риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смертности от всех причин. Заболевания пародонта относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В начале XXI в. сформировалась концепция «пародонтальной медицины», рассматривающая взаимосвязи патологии пародонта с другими заболеваниями организма. В первой части обзора на основе проведенного поиска в информационной базе PubMed источников, опубликованных до 15.11.2025, рассмотрена взаимосвязь фибрилляции предсердий и патологии пародонта. Полученные данные свидетельствуют о наличии патогенетической связи, подтвержденной экспериментальными и клиническими исследованиями, патологии пародонта, прежде всего пародонтита, с развитием и прогрессированием фибрилляции предсердий. К возможным механизмам, связывающим пародонтит и фибрилляцию предсердий, относятся хроническая активация иммунной системы, провоспалительные цитокины, аутоиммунные реакции, фиброз предсердий и прямое воздействие пародонтопатогенов полости рта (например, *Porphyromonas gingivalis*) на ткань миокарда. Пародонтальная нехирургическая терапия и улучшение гигиены полости рта значительно снижает уровень воспалительных маркеров и риск развития и прогрессирования фибрилляции предсердий, что позволяет рассматривать патологию пародонта полости рта в качестве модифицируемого фактора риска. Во второй части обзора рассмотрены публикации 2025 г., посвященные вопросам медикаментозной антиаритмической терапии, подтверждающие актуальность ее безопасности.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, патология пародонта, пародонтит, системное воспаление, *Porphyromonas gingivalis*, коморбидность, безопасность антиаритмической терапии, амиодарон, пропафенон.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Рожкова М.Ю. Фибрилляция предсердий: актуальные аспекты патогенеза и лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (12): 106–114. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00738

Review

## Atrial fibrillation: current aspects of pathogenesis and treatment

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhкова

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
<sup>✉</sup>dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Atrial fibrillation is the most common sustained cardiac arrhythmia worldwide and is associated with a significantly increased risk of ischemic stroke, myocardial infarction, heart failure, and all-cause mortality. Periodontal disease is among the most common human diseases. At the beginning of the 21st century, the concept of "periodontal medicine" emerged, examining the relationship between periodontal pathology and other diseases. In the first part of this review, based on a search of the PubMed database of sources published before November 15, 2025, we examine the relationship between atrial fibrillation and periodontal pathology. The data obtained demonstrate a pathogenetic link, confirmed by experimental and clinical studies, between periodontal pathology, primarily periodontitis, and the development and progression of atrial fibrillation. Possible mechanisms linking periodontitis and atrial fibrillation are discussed. These include chronic immune activation, proinflammatory cytokines, autoimmune reactions, atrial fibrosis, and the direct effects of oral periodontal pathogens (e.g., *Porphyromonas gingivalis*) on myocardial tissue. Non-surgical periodontal therapy and improved oral hygiene significantly reduce the level of inflammatory markers and the risk of developing and progressing atrial fibrillation, allowing periodontal pathology and oral health to be considered a modifiable risk factor. The second part of the review examines publications from 2025 on drug-based antiarrhythmic therapy, confirming the relevance of its safety.

**Keywords:** atrial fibrillation, periodontal pathology, periodontitis, systemic inflammation, *Porphyromonas gingivalis*, comorbidity, safety of antiarrhythmic therapy, amiodarone, propafenone comorbidity.

**For citation:** Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu., Rozhкова M.Yu. Atrial fibrillation: current aspects of pathogenesis and treatment. Clinical review for general practice. 2025; 6 (12): 106–114 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00738

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой сердечной аритмии во всем мире и связана со значительным повышением риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и смертности от всех причин [1, 2]. Она создает значительную нагрузку на системы здравоохранения и ухудшает качество жизни пациентов [1–4]. Глобальное бремя ФП по-

стоянно увеличивается, что обусловлено старением населения, ростом распространенности артериальной гипертонии, ожирения и сахарного диабета (СД), а также с улучшением выявления бессимптомных или субклинических случаев [5, 6]. Несмотря на достижения в фармакологической и интервенционной терапии, ФП остается клинически сложной из-за ее вариабельности проявлений, ограниченного успеха в под-

держании синусового ритма и сложной стратификации риска тромбоэмболии [7, 8].

ФП – сложноорганизованная аритмия, механизмы развития которой многообразны и дополняют друг друга. Пусковым механизмом нарушения ритма сердца могут служить кардиальные и экстракардиальные патологии, приводящие к аритмогенной трансформации миокарда предсердий, инициации аритмии и запуску каскада электрических и нейрогуморальных изменений, которые способствуют его поддержанию [2]. Накапливающиеся данные подчеркивают роль системного воспаления в инициации и прогрессировании ФП. Эта связь опосредована структурным и электрическим ремоделированием предсердий, вызванным окислительным стрессом, пролиферацией миофибробластов и отложением внеклеточного матрикса [9–12].

Заболевания пародонта (гингивит, пародонтоз и пародонтит) затрагивают почти 50% взрослых во всем мире и занимают 6-е место среди наиболее распространенных заболеваний человека [13]. В 2021 г. патологией пародонта страдало приблизительно 951,3 млн человек, что соответствует стандартизированной по возрасту распространенности 17 011,6 на 100 тыс. населения [14, 15]. Пародонтит является хроническим стоматологическим заболеванием, характеризующимся воспалением опорных структур зуба и связанным с хроническим системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией. Американская академия пародонтологии характеризует пародонтит как воспалительное заболевание бактериального происхождения [16]. Заболевания пародонта рассматриваются фактором риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [17]. Среди них особое внимание уделяется сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), что позиционирует патологию пародонта как потенциально модифицируемый фактор риска, последствия которого выходят за рамки здоровья полости рта [18, 19].

В обзоре международной группы ученых отмечается, что в ряде исследований продемонстрирована потенциальная связь между заболеваниями пародонта и ССЗ [20]. В мексиканском обзоре отмечается, что многие исследования, включая систематические обзоры и метаанализы, предполагают важную связь между заболеваниями пародонта и ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, сердечной недостаточностью, ФП и заболеваниями периферических артерий. Ряд исследований демонстрируют взаимосвязь между тяжестью патологии пародонта, повышением уровня воспалительных маркеров и наличием атеросклероза [21]. Заболевания пародонта вызывают 19% увеличение риска ССЗ, и это увеличение относительного риска достигает 44% среди лиц в возрасте 65 лет и старше [13].

Слабо выраженное (низкоуровневое) системное воспаление способствует патогенезу ССЗ, включая ФП [22].

Являясь хроническим источником системного воспаления и бактериемии, пародонтит представляет собой вероятный фактор, способствующий патогенезу ФП. Пародонтальные патогены и воспалительные медиаторы могут транслоцироваться в системный кровоток, вызывая эндотелиальную дисфункцию, вегетативную дисрегуляцию и ремоделирование предсердий – механизмы, вовлеченные в развитие ФП [23]. Таким образом, вероятно существует биологическая и патофизиологическая взаимосвязь между патологией пародонта и развитием ФП.

Нами проведен поиск в информационной базе PubMed источников, опубликованных до 15.11.2025, в которых рассматривалась взаимосвязь ФП и патологии пародонта.

В американском систематическом обзоре и метаанализе [24] отмечено, что у пациентов с патологией пародонта риск ФП и трепетания предсердий значительно выше, чем у пациентов без патологии пародонта, с общим отношением шансов (OR) 1,33 (95% доверительный интервал – ДИ 1,29–1,38; I<sup>2</sup>=3,0%). У лиц со среднетяжелым и тяжелым пародонтитом риск развития ФП значительно выше, а у пациентов, уже страдающих ФП, наличие пародонтита связано с худшим прогнозом: более высоким риском рецидива аритмии, инсульта и сердечно-сосудистых событий [22].

### Патогенетические связи

В первую очередь отметим общность факторов риска пародонтита и ФП, а также ассоциированных клинических состояний, являющихся маркерами повышенного риска развития нарушения ритма сердца [2]. К ним относятся: возраст, артериальная гипертония, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, СД, метаболический синдром, нарушение функции щитовидной железы, курение, социально-экономический статус и ряд других [2, 22].

К возможным механизмам, связывающим пародонтит и ФП, относятся хроническая активация иммунной системы, провоспалительные цитокины [интерлейкин (ИЛ)-6, фактор некроза опухолей α и С-реактивный белок], аутоиммунные реакции, фиброз предсердий и прямое воздействие патогенов полости рта (например, *Porphyromonas gingivalis*) на ткань миокарда [22]. В обзоре мексиканских кардиологов [21] отмечается важная роль системного воспаления, которое запускает воспаление пародонта, в сочетании с повреждением, опосредованным антителами, которые перекрестно реагируют между патогенами пародонта и компонентами сосудистой стенки, и прямым повреждением интимы сосудов бактериями, попадающими в кровоток, способствует образованию и прогрессированию атероматозных бляшек.

В обзоре немецких стоматологов и кардиологов [25] выделено 5 основных механизмов взаимосвязи патологии пародонта и ФП:

- 1) низкоуровневая бактериемия, при которой бактерии полости рта попадают в кровоток через воспаленные участки полости рта и проникают в сердце;

2) системное воспаление, обусловленное медиаторами воспаления, которые высвобождаются из очагов воспаления в полости рта в кровоток, влияя на ремоделирование сердца;

3) аутоиммунные реакции против молекулярных структур, экспрессируемых в сердце, вызванные иммунным ответом хозяина на специфические компоненты патогенов полости рта;

4) потенциально аритмические эффекты, опосредованные активацией автономной нервной системы, вызванной воспалением в полости рта;

5) аритмические эффекты, вызванные специфическими бактериальными токсинами, которые продуцируются патогенными бактериями полости рта.

Авторы отмечают, что ряд исследований подтверждают участие всех пяти механизмов, что свидетельствует о потенциально сложном вкладе воспаления в полости рта в патогенез ФП.

Среди различных пародонтальных микроорганизмов *P. gingivalis* считается ключевым агентом, потенциально коррелирующим с системными заболеваниями, ввиду его выраженного влияния на системное воспаление. Японские ученые [26] отмечают, что транслокация *P. gingivalis* в предсердия является потенциальным путем, объясняющим причинно-следственную связь между пародонтитом и ФП. Транслокация *P. gingivalis* в левое предсердие коррелирует с клинической тяжестью пародонтита, что может усугубить фиброз предсердий и ФП. Иммуногистохимическое исследование [26] показало, что *P. gingivalis* также присутствует в ткани предсердий человека. Количество *P. gingivalis* в ткани предсердия человека положительно коррелировало с площадью эпителиальной поверхности пародонта [PESA] ( $\rho$  – коэффициент ранговой корреляции Спирмена = 0,35;  $p$ =0,004), площадью воспаленной поверхности пародонта [PISA] ( $\rho$ =0,52;  $p$ <0,0001) и степенью фиброза предсердия ( $\rho$ =0,38;  $p$ =0,002). Кроме того, *P. gingivalis* обладает некоторыми протромботическими эффектами [27].

В систематическом обзоре и метаанализе международной группы ученых [28] установлена строгая связь между инфекцией *P. gingivalis* и ФП: у пациентов с ФП наблюдались либо более высокие уровни антител к *P. gingivalis*, либо более высокая распространенность положительных сывороточных антител к *P. gingivalis*.

Двунаправленный и многофакторный менделевский рандомизационный анализ (MP), проведенный китайскими исследователями [29], с использованием данных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) по заболеваниям пародонта (87 497 случаев/259 234 контролей) из FinnGen и ФП (55 114 случаев/482 295 контролей) из AFGen показал, что заболевания пародонта связаны с повышенным риском ФП (OR 1,16; 95% ДИ 1,027–1,314,  $p$ =0,017).

Биоинформатический анализ, проведенный китайскими учеными [30], выявил потенциально общие гены и иммунные характеристики между ФП и пародонтитом. Среди дифференциально экспрессируемых генов

был идентифицирован 21 общий ген между ФП и пародонтитом. После оценки уровней экспрессии генов, ROC-кривых и анализа LASSO были идентифицированы четыре значимых гена между ФП и пародонтитом, а именно регулятор сигнализации G-белка 1 (RGS1), аннексин A6 (ANXA6), член 6 семейства 27 переносчиков растворенных веществ (SLC27A6) и фиколин 1 (FCN1). Дальнейшая проверка подтвердила, что RGS1 является оптимальным общим целевым геном для ФП и пародонтита, играющим центральную роль в связи между этими двумя заболеваниями. Анализ инфильтрации иммунных клеток показал, что нейтрофилы и Т-клетки играют важную роль в патогенезе обоих заболеваний. Ген RGS1 показал значительную положительную корреляцию с активированными CD4 Т-клетками памяти и гамма-дельта Т-клетками и отрицательную корреляцию с CD8 Т-клетками и регуляторными Т-клетками в обоих обучающих наборах. Более того, ген RGS1 положительно коррелировал с классическими провоспалительными цитокинами ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . В моделях пародонтита у крыс восприимчивость к ФП, фиброз предсердий и воспалительная инфильтрация были значительно повышены, а экспрессия RGS1 в ткани предсердий была повышена. Таким образом, иммунные и воспалительные реакции могут лежать в основе взаимодействия ФП и пародонтита [30].

В экспериментальной части исследования японских ученых [26] путь транслокации *P. gingivalis* из дентальной гранулемы в левое предсердие через кровеносную систему был продемонстрирован с помощью иммуногистохимического анализа и петлевой изотермической амплификации у мышей линии C57BL/6J, инфицированных *P. gingivalis*. У этих мышей наблюдалась более выраженная степень фиброза предсердий (21,9% против 16,3%;  $p$ =0,0003) и более высокая индуцируемость ФП (30,0% против 5,0%;  $p$ =0,04), чем у контрольных мышей. У мышей, инфицированных *P. gingivalis*, наблюдалась повышенная экспрессия галектина-3 и трансформирующего фактора роста бета-1 в левом предсердии.

В китайском экспериментальном исследовании [31] продемонстрировано, что пародонтит приводит к воспалительным реакциям в миокарде предсердий, что нарушает структурные и электрофизиологические свойства предсердий и способствует возникновению ФП. Так, у беспородных собак эффективный рефрактерный период предсердий (AERP) сократился, а индуцируемость ФП прогрессивно увеличилась в группе собак с пародонтитом. Была отмечена отрицательная корреляция между уровнями сывороточных воспалительных факторов и значениями AERP ( $p$ <0,05). Воспалительные клетки чаще встречались в предсердиях у собак с пародонтитом ( $p$ <0,001). Миолиз затронул некоторые предсердные кардиомиоциты у собак с пародонтитом.

Наличие патогенетической связи между ФП и патологией пародонта подтверждается рядом клинических исследований.

## Клинические исследования

В южнокорейском когортном исследовании (1 254 515 участников, медиана наблюдения составила 14,3 года) у 25 402 (2,02%) пациентов была зарегистрирована ФП [32]. В период наблюдения риск ФП был самым высоким в группе с хроническим пародонтитом, за которой следовали группы с развивающимся пародонтитом, с выздоровлением и без пародонтита ( $p$  для тренда  $<0,001$ ). Более того, выздоровление от пародонтита было связано со снижением риска ФП по сравнению с хроническим пародонтитом (отношение рисков – HR 0,97; 95% ДИ 0,94–0,99,  $p=0,045$ ). Развитие заболеваний пародонта было связано с повышенным риском ФП по сравнению с отсутствием заболеваний пародонта (HR 1,04; 95% ДИ 1,01–1,08,  $p=0,035$ ). Таким образом, лечение пародонтита может помочь предотвратить ФП.

В японском исследовании [33] рассматривалась взаимосвязь между пародонтитом и фиброзом предсердий путем изучения резецированных ушек левого предсердия (УЛП). Авторами обследованы 76 пациентов с ФП (55 с непароксизмальной формой ФП, 25 с регургитацией митрального клапана, 18 с тромбом в УЛП), которым была запланирована резекция УЛП во время операции на сердце. Пародонтологические маркеры: кровотечение при зондировании ( $R$  – коэффициент корреляции Пирсона равен 0,48;  $p<0,0001$ ), глубина зондирования пародонта  $\geq 4$  мм ( $R=0,26$ ;  $p=0,02$ ) и PISA ( $R=0,46$ ;  $p<0,0001$ ) положительно коррелировали с фиброзом предсердий. Среди пациентов с  $>10$  сохранившимися зубами PISA положительно и сильно коррелировала с фиброзом предсердий ( $R=0,57$ ;  $p<0,0001$ ). После корректировки по возрасту, продолжительности ФП, индексу массы тела, степени регургитации митрального клапана и баллу по шкале CHA2DS2-VASc (застойная сердечная недостаточность, гипертония, возраст, СД, перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака) PISA была значимо связана с фиброзом предсердий ( $\beta$ -распределение = 0,016;  $p=0,0002$ ).

В следующем проспективном нерандомизированном исследовании у 288 пациентов с ФП, которым была назначена первичная радиочастотная катетерная абляция (КА), изучалось, улучшает ли лечение заболеваний пародонта результаты абляции ФП [34]. В течение среднего периода наблюдения, составлявшего  $507\pm256$  дней, было зарегистрировано 70 (24%) рецидивов ФП. У пациентов с рецидивами ФП величина PISA была выше, чем у тех, у кого рецидивов не было ( $456,8\pm403,5$  против  $277,7\pm259,0$   $\text{мм}^2$ ,  $p=0,001$ ). Увеличение PISA, а также женский пол, продолжительность ФП и объем левого предсердия были статистически значимыми предикторами рецидива ФП (HR 2,308; 95% ДИ 1,234–4,315;  $p=0,009$ ). У пациентов с увеличением PISA, прошедших лечение пародонта, было отмечено значительно меньше рецидивов ФП ( $p=0,01$ , логранговый тест). Скорректированный HR пародонтологического лечения рецидива ФП составил 0,393 (95% ДИ, 0,215–0,719;  $p=0,002$ ).

В другом японском исследовании [35] показано, что наличие пародонтита связано с худшими клиническими результатами после КА при пароксизмальной ФП. В ходе исследования было обследовано 132 пациента (возраст  $62,2\pm10,6$  года; 72,7% мужчин), которым было проведено обследование пародонта и первая КА по поводу пароксизмальной ФП. Проведенный анализ кривой Каплана–Майера выявил худшую вероятность безрецидивной выживаемости после КА по поводу ФП в группе пациентов с пародонтитом, чем в группе без пародонтита (64,8% против 80,3% соответственно;  $p=0,024$ ) в течение медианного периода наблюдения 3,0 года (межквартильный размах: 1,1–6,4). Регрессионный анализ Кокса показал, что пародонтит является значимым предиктором рецидива аритмии (HR 2,063; 95% ДИ 1,018–4,182) после коррекции по возрасту и полу.

Южнокорейские кардиологи и стоматологи проанализировали банк данных Kosin University по эхокардиографии, электрокардиографии и пародонтиту за трехлетний период [36]. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия пародонтита. Данные о клинических событиях собирались в течение медианного периода в 18 мес. Среди 227 пациентов с ФП у 47 (20,7%) пациентов был пародонтит. Серьезные неблагоприятные сердечные события (MACE) отмечались значительно чаще у пациентов с пародонтитом по сравнению с пациентами без пародонтита ( $p<0,001$ ). Аритмии, включая ФП и другие нарушения ритма, наблюдались у 44 из 47 (93,6%) пациентов, что было значительно чаще, чем у пациентов без пародонтита ( $p<0,001$ ). В однофакторном анализе возраст, показатель по шкале CHA2DS2-VASc, индекс объема левого предсердия и пародонтит были значимо связаны с аритмическими эпизодами и MACE, включая кровотечения, тромбоэмбolicкие события, аритмические события и смертность. В многомерном анализе индекс объема левого предсердия ( $p=0,005$ ) и пародонтит ( $p<0,001$ ) были независимыми факторами риска аритмических событий и пародонтита ( $p<0,001$ ) для MACE при долгосрочном наблюдении.

В еще одном южнокорейском общенациональном популяционном когортном исследовании [37] (393 745 пациентов с патологией пародонта и 393 745 пациентов без патологии пародонта) частота возникновения фибрилляции или трепетания предсердий составила 200 на 105 лет в группе с патологией пародонта и 181 на 105 лет в группе без патологии пародонта (коэффициент заболеваемости составил 1,10; 95% ДИ 1,06–1,14). После корректировки с учетом возможных факторов, влияющих на результаты, отмечен повышенный риск развития ФП или трепетания предсердий в группе с патологией пародонта по сравнению с контрольной группой (HR 1,31; 95% ДИ 1,25–1,36).

Британские кардиологи и стоматологи провели совместное ретроспективное когортное исследование с использованием TriNetX, глобальной федеративной исследовательской сети в области здравоохранения паци-

ентов в возрасте  $\geq 18$  лет с диагнозом СД 2-го типа после начала инсулинотерапии [38]. Через три года в когорте больных пародонтитом отмечен более высокий риск ФП (относительный риск – RR 1,141; 95% ДИ 1,08–1,205;  $p<0,0001$ ), трепетания предсердий (RR 1,21; 95% ДИ 1,1–1,331;  $p<0,0001$ ), инсульта (RR 1,264; 95% ДИ 1,189–1,344;  $p<0,0001$ ), инфаркта миокарда (RR 1,151; 95% ДИ 1,084–1,222;  $p<0,0001$ ), инфекционного эндо-кардита (RR 1,83; 95% ДИ 1,627–2,059;  $p<0,0001$ ).

В ряде клинических исследований подтверждено участие в развитии ФП пародонтопатогена *P. gingivalis*. Так, в японском исследовании [39] сывороточные антитела к *P. gingivalis* были достоверно связаны с ФП у пациентов с острым ишемическим инсультом (в целом критерий  $\chi^2$  Пирсона – 35,5, R – коэффициент корреляции Пирсона – 0,18,  $n=209$ ,  $p<0,0001$ ; антитела к *P. gingivalis* OR 4,36; 95% ДИ 1,71–12,10,  $p=0,0017$ ). В другом японском исследовании [40] у пациентов с ФП наблюдалась более высокая частота положительных титров сывороточных антител к *P. gingivalis* (FimA тип III) и *P. gingivalis* (FimA тип V), чем у пациентов без ФП (59,0% против 39,3%,  $p=0,004$  и 58,2% против 40,2%,  $p=0,009$  соответственно).

В поперечном японском исследовании [41] был обследован 3091 пациент в возрасте 60–79 лет, которые входили в подгруппу когортного исследования Университета Уонума, из них 56 (1,8%) имели ФП в анамнезе. Распространенность ФП была значительно выше у участников с более высоким уровнем антител к *P. gingivalis*, чем у участников с более низким уровнем антител (3,0% против 1,4%;  $p=0,005$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у участников с более высоким уровнем антител к *P. gingivalis* риск развития ФП был в два раза выше (OR 2,13; 95% ДИ 1,23–3,69). Анализ с использованием ограниченного кубического сплайна выявил нелинейную связь между уровнем антител к *P. gingivalis* и наличием ФП в анамнезе.

Еще в одном японском исследовании изучалась взаимосвязь между поздним рецидивом ФП после радиочастотной катетерной абляции (РЧКА) и титрами сывороточных антител IgG к *P. gingivalis* [42]. В исследование было включено 596 пациентов с ФП (средний возраст  $64,9 \pm 10,0$  года; 69% мужчин; 61% с пароксизмальной ФП), которым был выполнен первый сеанс РЧКА. Пациенты тщательно обследовались на предмет позднего рецидива в течение среднего периода наблюдения  $17,1 \pm 14,5$  мес. Титры антител IgG в сыворотке крови к *P. gingivalis* (типы I–IV) определялись методом иммуноферментного анализа. В ходе исследования установлено, что титр сывороточных антител против *P. gingivalis* типа IV был связан с поздним рецидивом (OR 1,937; 95% ДИ 1,301–2,884;  $p=0,002$ ). Многомерный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что высокий титр сывороточных антител против *P. gingivalis* типа IV независимо предсказывал поздний рецидив (пароксизмальная ФП: скорректированное OR 1,569; 95% ДИ 1,010–2,427;  $p=0,04$ ; непароксизмальная ФП: скорректированное OR 1,909; 95% ДИ

1,213–3,005;  $p=0,004$ ). Таким образом, прослеживается связь пародонтита с поздним рецидивом ФП после РЧКА, а *P. gingivalis* типа IV может быть патогенным фактором рецидива ФП после РЧКА [42].

В следующем исследовании этой группы ученых [27] 569 пациентов с ФП – кандидатов на абляцию были разделены на 2 группы на основании данных чреспищеводной эхокардиографии и наличия спонтанного эхокардиографического контрастирования (СЭК) – группа с неплотным СЭК (513 пациентов) и группа с плотным СЭК (56 пациентов). Многофакторный регрессионный анализ показал, что высокие значения титров сывороточных антител *P. gingivalis* типов II и IV были независимо связаны с плотным СЭК (тип II: скорректированное OR 2,220; 95% ДИ 1,062–4,643;  $p=0,02$ ; и тип IV: скорректированное OR 3,169; 95% ДИ 1,058–6,657;  $p=0,002$ ). Результаты показали, что *P. gingivalis* типов II и IV связаны с плотным СЭК ушка левого предсердия среди пациентов с ФП, которые получают соответствующую антикоагулянтную терапию.

В стоматологической когорте американского исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) при обследовании 5958 участников без предшествующей ФП, у 754 из них была выявлена ФП [43]. Тяжелая форма пародонтита была связана с ФП как по результатам однофакторного анализа (грубое HR 1,54; 95% ДИ 1,26–1,87), так и многофакторного анализа (скорректированное HR 1,31; 95% ДИ 1,06–1,62). Анализ опосредования показал, что ФП опосредует связь между пародонтитом и инсультом. В основной когорте ARIC 9666 участников без предшествующей ФП были обследованы на предмет обращения за стоматологической помощью, у 1558 из них была выявлена ФП. По сравнению с эпизодическими пользователями, у регулярных пользователей стоматологических услуг наблюдался более низкий риск ФП при однофакторном (грубое HR, 0,82, 95% ДИ, 0,74–0,90) и многофакторном (скорректированное HR, 0,88, 95% ДИ, 0,78–0,99) анализе [43].

Немецкое исследование (5634 участников с полными данными об их пародонтальном статусе и ФП) продемонстрировало значимую связь между распространностью ФП и повышенным уровнем индекса зубного налета [PI] (OR 1,22, 95% ДИ 1,1–1,35,  $p<0,001$ ). Пациенты, чистившие зубы не реже двух раз в день, имели более низкую распространность ФП по сравнению с теми, кто чистил зубы только один раз в день [44]. Схожие результаты продемонстрированы и в двух южнокорейских исследованиях. В южнокорейском общенациональном популяционном когортном исследовании (28 909 человек в возрасте 60 лет и старше без анамнеза сердечной аритмии) в течение периода наблюдения, составлявшего  $4,6 \pm 1,1$  года, у 478 (2,8%) участников развилась ФП [45]. В группе, подвергшейся воздействию (проводилась стоматологическая чистка зубов и процедура удаления зубного камня не реже 1 раза в год в течение 3 лет подряд), частота возникновения ФП была ниже, чем в группе, не подвергавшейся воздействию (2,2% против 3,0%;  $p=0,017$ ). После корректировки по

возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям в многофакторном анализе удаление зубного камня было связано со снижением риска ФП (HR 0,671; 95% ДИ 0,524–0,859;  $p=0,002$ ). В группе, подвергшейся воздействию, при проведении удаления зубного камня на 1 процедуру в год чаще риск развития ФП был еще ниже (HR 0,340; 95% ДИ 0,247–0,489;  $p<0,001$ ). В другом когортном исследовании (161 286 участников) в течение медианного периода наблюдения в 10,5 года было зарегистрировано 4911 (3,0%) случаев ФП и 7971 (4,9%) случаев сердечной недостаточности [46]. В многофакторном анализе частая чистка зубов ( $\geq 3$  раз/день) была достоверно связана с ослабленным риском фибрилляции предсердий (HR 0,90; 95% ДИ 0,83–0,98) и сердечной недостаточности (HR 0,88; 95% ДИ 0,82–0,94).

В китайском систематическом обзоре (8 клинических исследований с участием 4 328 355 пациентов) продемонстрировано, что патология пародонта и другие нарушения здоровья полости рта могут быть связаны с впервые выявленной ФП [47]. Частота ФП у пациентов с тяжелой формой пародонтита составила около 16,3%. Регулярный уход за полостью рта и частая чистка зубов могут снизить частоту возникновения фибрилляции предсердий.

В недавно опубликованном систематическом обзоре китайских стоматологов [23] оценивалась связь между патологией пародонта и риском развития ФП. Авторами был проведен всесторонний поиск литературы в базах данных MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеке по состоянию на сентябрь 2025 г. В исследование были включены обсервационные исследования, соответствующие критериям PICOS (взрослые с/без патологии пародонта, воздействие пародонтита, исход ФП). Качество исследований оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава (NOS). Были проанализированы четыре высококачественных исследования ( $NOS\geq 6$ ). Все исследования, рассмотренные выше в нашем обзоре [32, 36, 37, 43], продемонстрировали устойчивую связь между патологией пародонта и повышенным риском ФП со скорректированным HR от 1,03 до 1,31. Тяжелый пародонтит продемонстрировал более сильную связь с ФП (HR 1,31; 95% ДИ 1,06–1,62), в то время как ремиссия пародонтита снижала риск (HR 1,00; 95% ДИ 0,97–1,04). С точки зрения механизма, системное воспаление, связанное с патологией пародонта (например, повышенный уровень С-реактивного белка), и транслокация пародонтопатогена (например, *P. gingivalis*) были вовлечены в ремоделирование предсердий. Регулярный уход за зубами был связан со снижением частоты ФП. Результаты исследования подчеркивают, что патология пародонта, прежде всего пародонтит, является модифицируемым фактором риска, что подтверждает потенциал пародонтологических вмешательств для профилактики ФП.

## Пародонтальная терапия

В итальянском обзоре [48] отмечено, что накопленные клинические данные свидетельствуют о том, что

пародонтальная нехирургическая терапия может снижать уровень маркеров системного воспаления и, таким образом, играть роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ, что подтверждает ее потенциал не только для поддержания здоровья полости рта, но и для модификации кардиоваскулярных факторов риска. В таиландском систематическом обзоре [49] отмечается, что улучшение здоровья полости рта потенциально снижает частоту возникновения ФП. В редакционной статье в журнале *Nature Reviews Cardiology* [50] подчеркивается, что лечение заболеваний пародонта может не только снизить риск развития ФП, но и частоту рецидивов ФП у пациентов, перенесших РЧКА. Это свидетельствует о том, что патология пародонта является модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования ФП. Профилактика пародонтита, регулярные посещения стоматолога для профессионального удаления зубного камня и частая чистка зубов – это мероприятия по охране здоровья полости рта, способствующие защите от ФП.

Научные данные, приведенные в обзоре [23, 32, 34, 44–47] свидетельствуют о том, что лечение заболеваний пародонта (скейлинг, пародонтальная нехирургическая терапия, улучшение гигиены полости рта) значительно снижает уровень воспалительных маркеров и риск развития ФП [22]. Следовательно, укрепление здоровья полости рта может и должно быть частью первичной профилактики ФП, а пародонтальная нехирургическая терапия важным адьювантным компонентом в лечении уже возникшей ФП.

## Лечение фибрилляции предсердий

Вопросы лекарственного и интервенционного противоаритмического лечения подробно освещены в Федеральных клинических рекомендациях [2]. Вместе с тем надо отметить, что различные аспекты лечения ФП продолжают активно изучаться. Так, по запросу «treatment of atrial fibrillation» на 27.11.2025 в базе PubMed только за последний год найдено 5170 источников. В Федеральных клинических рекомендациях [2] отмечается, что аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты антиаритмических препаратов встречаются довольно часто и выбор антиаритмического препарата должна определять его безопасность, а не эффективность. По запросу «safety of antiarrhythmic therapy» на 27.11.2025 в базе PubMed только за последний год найдено 340 источников.

Рассмотрим ряд публикаций 2025 г., посвященных вопросам безопасности антиаритмической терапии. В израильско-американском исследовании [51] авторами проведен ретроспективный анализ данных FAERS (системы отчетности о нежелательных явлениях) FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами в США) с 2003 по 2024 г. Сообщения, в которых основным подозреваемым антиаритмическим препаратом был амиодарон, сравнивались с сообщениями о других антиаритмических препаратах. Анализ диспропорциональности позволил оценить отношение шансов

отчетности (ROR) для предопределенных нежелательных явлений у взрослых (<75 лет) и пожилых людей ( $\geq 75$  лет). Из 9196 сообщений FAERS об амиодароне 4129 (44,9%) касались пожилых людей. Гипертиреоз (ROR 39,1; 95% ДИ 25–61 и ROR 23,4; 95% ДИ 11–49,8) и гипотиреоз (ROR 36,9; 95% ДИ 15,2–89,8 и ROR 24,5; 95% ДИ 11,5–52,1) были значительно повышены у пациентов, принимающих амиодарон, как среди взрослых, так и среди пожилых людей соответственно. Также были повышены показатели лекарственного поражения печени и периферической нейропатии без значимой взаимосвязи с возрастом. Интерстициальное заболевание легких в целом чаще регистрировалось у пациентов, принимавших амиодарон, причем значительно чаще – у пожилых людей (ROR 11,4; 95% ДИ 6,9–18,6 против 4,9; 95% ДИ 3,4–7,0;  $p=0,007$ ). Брадикардия также чаще регистрировалась у пожилых людей по сравнению с взрослыми (ROR 1,6; 95% ДИ 1,3–2 против 1,0; 95% ДИ 0,8–1,3;  $p=0,003$ ). Пикуэтная тахикардия (torsades de pointes)/удлинение интервала QT регистрировались реже в обеих возрастных группах. Результаты исследования подтверждают необходимость тщательного мониторинга этих нежелательных явлений, особенно у пожилых пациентов.

В систематическом обзоре и метаанализе канадские ученые [52] рассмотрели риск кровотечения при одновременном применении амиодарона и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Авторами был проведен систематический поиск исследований, опубликованных в период с 1 января 2009 г. по 26 июня 2024 г. в MEDLINE через PubMed, Embase и CENTRAL. Включенные исследования сравнивали массивные кровотечения у пациентов, одновременно принимавших амиодарон и ПОАК, с пациентами, принимавшими ПОАК без амиодарона. Авторами было найдено девять исследований, включавших 124 813 пациентов, принимавших амиодарон/ПОАК, и 314 074 пациента, принимавших ПОАК. Среди пациентов, принимающих ПОАК, наблюдалось статистически значимое увеличение частоты крупных кровотечений при одновременном применении амиодарона (OR 1,22; 95% ДИ 1,03–1,44;  $p=0,02$ ). Повышение риска кровотечения при совместном приеме ПОАК и амиодарона отмечено в более ранних исследованиях. В канадском исследовании (86 679 пациентов с ФП, принимавших ПОАК) авторы выявили 2766 (3,2%) случаев госпитализации с сильным кровотечением [53]. Среди пожилых пациентов с ФП, принимающих ПОАК, вероятность возникновения большого кровотечения при использовании амиодарона увеличивалась на 53% (корректированное OR 1,53; 95% ДИ 1,24–1,89;  $p<0,001$ ). В тайваньском общегосударственном когортном исследовании (78 805 пациентов с ФП, принимающих ПОАК, из которых 24 142 принимали амиодарон, 8631 принимал пропафенон, 2784 принимали дронедарон, 297 принимали флекаинид, 177 принимали сotalол и 42 772 принимали только ПОАК) [54]. У пациентов, одновременно принимавших ПОАК с амиодароном, наблюдался повышен-

ный риск возникновения крупных кровотечений по сравнению с соответствующими пациентами, принимавшими только ПОАК (HR 1,13; 95% ДИ 1,04–1,23;  $p=0,0044$ ). Для пропафенона и дронедарона существенной разницы в риске кровотечений не было обнаружено.

В отечественном обзоре 2025 г. [55] анализируются аспекты эффективности и безопасности антиаритмических средств в терапии ФП. Авторами рассмотрены межлекарственные взаимодействия антиаритмических препаратов с другими лекарственными препаратами, с первоочередным акцентом на антикоагулянты, изложены принципы выбора оптимальной антиаритмической терапии для предотвращения повторных эпизодов ФП, купирования пароксизмов аритмии, а также контроля частоты сердечных сокращений. Авторы отмечают, что, несмотря на распространенную практику инициации антиаритмической терапии при ФП с использованием амиодарона, при отсутствии выраженной органической патологии сердца предпочтение следует отдать препарату IC класса пропафенону [55]. Препарата эффективен не только для купирования пароксизмов аритмии, но и для поддержания синусового ритма. Пропафенон характеризуется быстрым началом действия при внутривенном введении, а также возможностью самостоятельного купирования пароксизма ФП пациентом в амбулаторных условиях, что реализуется посредством стратегии «таблетка в кармане». Примечательно, что пропафенон, в сравнении с амиодароном, имеет меньший потенциал межлекарственных взаимодействий, опосредованных системой цитохрома P450 и транспортным белком Р-гликопротеином, что обеспечивает возможность длительного применения препарата с минимальным риском изменения его клинических свойств при одновременном использовании антикоагулянтов и других лекарственных средств. Пропафенон, в отличие от амиодарона и сotalола, не вызывает значимого удлинения интервала QT, что значительно снижает риск возникновения проаритмических эффектов, в частности полиморфной желудочковой тахикардии [55].

Неблагоприятные сердечные исходы, связанные с применением пропафенона и амиодарона, у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью рассмотрены в тайваньском популяционном когортном исследовании (21 705 пациентов, из них 7235 пациентов, принимавших пропафенон и 14 470 пациентов, принимавших амиодарон) [56]. По сравнению с амиодароном, пропафенон ассоциировался со значительно более низким риском комбинированного проаритмического исхода (корректированное HR 0,52; 95% ДИ 0,42–0,64;  $p<0,001$ ). Пациенты, принимавшие пропафенон, также имели более низкий риск смерти от аритмии по сравнению с пациентами, принимавшими амиодарон (корректированное HR 0,22; 95% ДИ 0,08–0,65;  $p=0,006$ ). Анализ подгрупп и анализ чувствительности выявили схожие тенденции в пользу пропафенона. В заключение авторы отмечают, что применение пропафенона

не было связано с повышенным риском проаритмии и смертности по сравнению с амиодароном у пациентов с ФП и сердечной недостаточностью. Необходимы проспективные исследования, чтобы определить, следует ли однозначно избегать применения пропафенона у данной категории пациентов [56].

В Федеральных клинических рекомендациях [2] указано, что пероральные антиаритмические препараты, класс IC, могут быть использованы для восстановления синусового ритма (стратегия «таблетка в кармане»). Подробно стратегия «таблетка в кармане» рассмотрена в обзорной статье отечественных аритмологов [57]. Авторы отмечают, что стратегия купирования пароксизмов ФП, включающая применение нагрузочной дозы таблетированных препаратов (стратегия «таблетка в кармане»), становится все более популярной в рутинной клинической практике. Преимущества стратегии «таблетка в кармане» состоят в быстром и безопасном восстановлении синусового ритма, в том числе самостоятельно пациентом, что позволяет уменьшить стоимость затрат на медицинское обслуживание и значительно улучшить качество жизни больных. Препаратором выбора стратегии «таблетка в кармане» является антиаритмический препарат 1С класса пропафенон (Пропанорм®). Применение этого препарата изучено у пациентов с широким спектром заболеваний, он показал высокую эффективность

и безопасность для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий в многочисленных клинических исследованиях. Быстрый антиаритмический эффект и наличие двух лекарственных форм, пероральной и инфузионной, позволяет применять пропафенон (Пропанорм®) на всех этапах медицинской помощи: в стационаре, в амбулаторных условиях, врачами скорой помощи, а также самостоятельно пациентами [57].

При длительном приеме пропафенона (Пропанорм®) для профилактики рецидивов ФП используют следующие схемы лечения:

- 1) начинать прием препарата следует с минимальной суточной дозы по 150 мг пропафенона 3 раза в день;
- 2) при появлении рецидивов аритмии возможно увеличение дозы до 300 мг пропафенона 2 раза в день;
- 3) у больных с избыточной массой тела или при частых длительных пароксизмах ФП максимальная суточная доза может достигать 900 мг, в таком случае желательно назначать по 300 мг пропафенона 3 раза в день [58].

## Заключение

Учитывая многообразие факторов риска и ассоциированных клинических состояний, лечение пациентов с ФП требует мультидисциплинарного подхода и должно быть направлено в том числе на коррекцию факторов риска и сопутствующей патологии [58]. Современная концепция

**Помогает  
восстановить и сохранить  
синусовый ритм сердца!**



## ПРОПАНОРМ® (ПРОПАФЕНОН)

- Препарат выбора для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов без выраженных органических изменений сердца<sup>1,2</sup>
- Антиаритмик, разрешенный к применению для самостоятельного купирования аритмий\* (стратегия «таблетка в кармане»)<sup>1-3</sup>, позволяет самостоятельно купировать пароксизм в домашних условиях\*\*



[www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

PRO.MED.CS

\* МНН пропафенон.

\*\* При первом приеме необходимо принимать препарат под контролем врача.

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. 2017, 2020.

3. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.СС»,  
115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1.  
Тел./факс: (495) 679-07-03, (985) 993-04-15; [info@promedcs.ru](mailto:info@promedcs.ru)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

динамического наблюдения и лечения пациентов с ФП представлена в рамках схемы AF-CARE, где С – коморбидность и контроль факторов риска, А – предотвращение инсульта и тромбоэмболии, R – уменьшение симптомов за счет контроля частоты и ритма, Е – оценка и динамическая переоценка [59, 60].

Значительным изменением рекомендаций ESC/EACTS (2024) является новый акцент на коморбидность и контроль факторов риска для снижения рецидива и прогрессирования ФП [59, 60]. Рассмотренная в первой части обзора связь развития и прогрессирования ФП с патологией пародонта, прежде всего с пародонтитом, позволяет считать сопутствующую патологию пародонта в качестве еще одного важного ассоциированного клинического состояния и маркера повышенного риска развития нарушения ритма сердца, что предполагает целесообразность ее диагностики и коррекции в рамках «управления коморбидными патологиями и факторами риска» (comorbidity and risk factor management – С). Приведенные во второй части обзора данные исследований и публикаций 2025 г. подтверждают актуальность безопасности медикаментозной терапии в рамках профилактики инсульта и тромбоэмбологических осложнений (avoid

stroke and thromboembolism – А), уменьшения симптомов аритмии путем контроля частоты сердечных сокращений или ритма (reduce symptoms by rate and rhythm control – R) и регулярного динамического наблюдения (evaluation and dynamic reassessment – Е).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Вклад авторов.** Концепция статьи – Д.И. Трухан. Написание текста – Д.И. Трухан. Обзор литературы – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова. Анализ материала – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан, М.Ю. Рожкова. Редактирование – Д.И. Трухан. Утверждение окончательного варианта статьи – Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов.

**Contribution of authors.** Concept of the article – Dmitry I. Trukhan. Text development – Dmitry I. Trukhan. Literature review – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhкова. Material analysis – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larissa Yu. Trukhan, Maria Yu. Rozhкова. Editing – Dmitry I. Trukhan. Approval of the final version of the article – Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Сулимов Анатолий Филиппович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru; ORCID: 0009-0004-3249-3425

**Трухан Лариса Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru. ORCID 0000-0002-4721-6605

**Рожкова Мария Юрьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Поступила в редакцию: 30.11.2025

Поступила после рецензирования: 03.12.2025

Принята к публикации: 04.12.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Dmitry I. Trukhan** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

**Anatoly F. Sulimov** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru; ORCID: 0009-0004-3249-3425

**Larisa Yu. Trukhan** – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

**Maria Yu. Rozhкова** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: marroj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7695-149X

Received: 30.11.2025

Revised: 03.12.2025

Accepted: 04.12.2025



Клинический случай

# Обострение хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов, не связанное с плановым удалением зуба

И.К. Луцкая<sup>1</sup>✉, И.Г. Заборовский<sup>2</sup>, Е.А. Банникова<sup>3</sup>, Т.Б. Людчик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;

<sup>2</sup> УЗ «10-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> УЗ «8-я городская клиническая стоматологическая поликлиника», Минск, Республика Беларусь

✉lutskaja@mail.ru

## Аннотация

В ряде случаев бывает затруднительно отличить результат осложнений после проведенного оперативного вмешательства от обострения заболеваний в области головы и шеи.

**Целью** исследования является дифференциальная диагностика возможных осложнений вследствие планового удаления зуба и самостоятельных заболеваний, совпавших по времени со стоматологическим вмешательством.

**Материалы и методы.** Представлен клинический разбор случая планового удаления зуба в сочетании с обострением хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов.

**Результаты и заключение.** Тщательное клиническое обследование пациента с использованием современных эффективных методов диагностики позволило подтвердить наличие хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов. Установлено, что плановое удаление зуба не является причиной обострения хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** воспалительное заболевание глаз, воспаление ЛОР-органов, удаление зуба.

**Для цитирования:** Луцкая И.К., Заборовский И.Г., Банникова Е.А., Людчик Т.Б. Обострение хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов, не связанное с плановым удалением зуба. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 115–118. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00739

## Clinical Case

# Exacerbation of chronic eye and ent diseases not related to planned tooth extraction

Irina K. Lutskaya<sup>1</sup>✉, Igor G. Zabarouski<sup>2</sup>, Elena A. Bannikova<sup>3</sup>, Tatyana B. Ljudchik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup> 10<sup>th</sup> City Hospital, Minsk, Belarus;

<sup>3</sup> 8<sup>th</sup> City Clinical Dental Clinic, Minsk, Belarus

✉lutskaja@mail.ru

## Abstract

In some cases, differential diagnostics of complications and exacerbations of diseases in the head-neck area is difficult.

**The aim** of the study is differential diagnostics of possible complications due to planned tooth extraction, and independent diseases that coincided in time with dental intervention.

**Materials and methods** of the study – a specific clinical case of exacerbation of an eye disease, which coincided with a planned operation to remove a wisdom tooth.

**Results and conclusion.** A thorough clinical examination of the patient using modern effective diagnostic methods allowed us to confirm the presence of chronic eye and ENT diseases. It was established that planned tooth extraction is not the cause of exacerbation of chronic diseases.

**Keywords:** inflammatory eye disease, inflammation of ENT organs, tooth extraction.

**For citation:** Lutskaya I.K., Zabarouski I.G., Bannikova E.A., Ljudchik T.B. Exacerbation of chronic eye and ent diseases not related to planned tooth extraction. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 115–118 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00739

## Введение

По данным литературы, осложнения после стоматологических вмешательств могут развиваться в разных тканях организма, требуя дополнительных методов обследования и консультаций смежных специалистов [1]. Наиболее частыми манипуляциями стоматолога-хирурга являются экстракции зубов. После прекращения действия анестетика в ране появляется незначительная, реже – выраженная боль, что встречается при осложнненном удалении зуба. При наличии выраженного воспаления возможна кровоточивость из лунки. Иногда (в 2,7–10% случаев) после экстракции зуба раз-

вивается альвеолит – воспаление десны [2]. Более серьезную проблему представляют сочетанные травмы челюстей, актуальные для специалистов разного профиля: челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов, ЛОР-врачей, нейрохирургов. Однако если после травмы или сложных оперативных вмешательств патологические повреждения могут вовлекать различные структуры, включая мягкие ткани, кость, нервные образования (возможны осложнения в виде нейрогенных расстройств в области иннервации тройничного нерва), то операция по удалению зуба крайне редко приводит к серьезным нарушениям в области головы и шеи. Более

того, патологические процессы в окружающих или отдаленно расположенных органах не обязательно являются связанны с хирургическим воздействием в месте расположения зубов [3, 4]. В ряде случаев диагностический поиск сопутствующей патологии бывает затруднен вследствие желания пациента скрыть имеющиеся хронические заболевания. Дифференциальную диагностику одонтогенных или самостоятельных заболеваний, в том числе таких воспалительных процессов, как синуситы, осуществляют не только оториноларингологи, но и челюстно-лицевые хирурги [1, 2]. Тщательный сбор анамнеза, использование современных методов обследования позволяют отграничить самостоятельно протекающие процессы от осложнений оперативного вмешательства по удалению зубов. Широкое применение находят рентгенологические методы: ко-нусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), ортопантомография, – позволяющие качественно определить состояние костных структур, наличие изменений в синусах (фронтальных, гайморовых пазухах).

В офтальмологии, кроме стандартных методов базовой диагностики, используются фоторегистрация сетчатки, в том числе с аутофлюоресцентным фильтром, флюоресцентная ангиография сетчатки, компьютерная периметрия, а также оптическая когерентная ангиография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва, предпочтительно с аутофлюоресценцией. На основании данных указанных исследований применяется техника микроимпульсного лазерного воздействия, использующая передачу энергии в виде серии ультракоротких микросекундных импульсов и гарантирующая отсутствие коагуляционного некроза структур глазного дна за счет уменьшения повреждающего действия лазера на клетки-мишени [5, 6]. Установлено, что микроимпульсная лазерная терапия стимулирует продукцию ряда биологически активных веществ, улучшающих насосную функцию клеток ретинального пигментного эпителия и транспортную функцию мембранны Бруха, усиливая отток субретинальной жидкости, а также активирует ряд внутриклеточных восстановительных факторов роста, участвующих в процессе заживления патологического очага как на уровне ретинального пигментного эпителия, так и на уровне хориоиди [6, 7].

**Целью** настоящего исследования являлась дифференциальная диагностика возможных осложнений вследствие планового удаления зуба и самостоятельных заболеваний, совпавших по времени со стоматологическим вмешательством.

## Материалы и методы

Представлен клинический разбор случая планового удаления зуба в сочетании с обострением хронических заболеваний глаз и ЛОР-органов.

Опрос и обследование пациента выполнены стоматологом, челюстно-лицевым хирургом, неврологом, офтальмологом, оториноларингологом в соответствии с протоколами, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Выполнены рентгенологические исследования (ОКТ, КЛКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с описанием их результатов специалистами.

В процессе обслуживания пациента получены следующие результаты лабораторных исследований.

Общий анализ мочи: реакция – 6, относительная плотность – 1030, белок – нет, глюкоза – нет, кетоновые тела – нет, билирубин – нет, плоский эпителий – единичный, лейкоциты – 1–2 в поле зрения.

Общий анализ крови: лейкоциты –  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ ; эритроциты –  $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин – 150 г/л; гематокрит – 41%; тромбоциты –  $215 \times 10^9/\text{л}$ ; MCV – 83 фл; MCH – 30 пг; MCHC – 362 г/л; RDW-SD – 12,7 фл; RDW-CV – 12,9%; MPV – 9,2 фл; PCT – 0,2%; PDW – 9,5 фл. Лейкоцитарная формула: эозинофилы – 3,3%; нейтрофилы сегментоядерные – 55,3%; моноциты – 11,6%; лимфоциты – 29,6%; базофилы – 0,2%; СОЭ – 13 мм/ч.

## Результаты и обсуждение

В течение 4 мес пациент свыше 20 раз обращался за медицинской помощью и обследованием в различные медицинские учреждения. Сведения об анамнезе заболеваний не считал нужным предоставлять для врачей любого профиля.

Пациент Б., 1988 г.р., 11.01.2025 обратился на прием к врачу – стоматологу-хирургу с просьбой о консультации по поводу неполного прорезывания «зуба мудрости» на нижней челюсти слева. В медицинской карте письменно было оформлено согласие пациента на сложное медицинское вмешательство. На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Объективно: лицо симметрично. Кожные покровы без элементов поражения. Красная кайма губ физиологической окраски, регионарные лимфатические узлы безболезненны, не увеличены, подвижны, эластичны. Движения в височно-нижнечелюстном суставе равномерны, безболезненны, синхронны с обеих сторон. Прикус нейтральный, зубы правильной анатомической формы. Слизистая оболочки рта физиологической окраски. Маргинальная десна бледно-розовая, зубодесневое прикрепление не нарушено. Локальный статус: коронка 3.8 частично прорезалась медиальными буграми, имеет язычный наклон, перкуссия безболезненная, слизистая оболочка вокруг зуба незначительно гиперемирована, пальпация чувствительная. Рентгенологическое исследование (ортопантомография) подтвердило дистальное положение зуба, язычный наклон коронки, нарушений костных структур не обнаруживается. Выставлен диагноз: ретинированный зуб 3.8. Поскольку острый воспалительный процесс отсутствует, по поводу удаления зуба назначена плановая операция, которая была проведена 23.01.2025 в соответствии с клиническим протоколом.

Под мандибулярной и инфильтрационной анестезией раствором ультракаина 6,0 мл отслоен угловой слизисто-надкостничный лоскут в области зуба 3.8. Аппаратом Woodpecker удалена наружная кортикальная пластина, элеватором извлечен зуб 3.8. Использованы губка и жгутик альвостаз, выполнен гемостаз. Швы наложены нитью ПГА 3-0. Холод местно. Рекомендовано: кларитромицин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день – 5 дней, кетанов по 1 таблетке до 2 раз в день, лоратадин 10 мг по 1 таблетке на ночь, метрогил дента гель местно 2 раза в день. Снять швы через 10–12 дней.

Через три дня пациент обратился с жалобами на незначительные периодические ноющие боли в области удаленного зуба 3.8. Объективно: незначительная асимметрия лица за счет коллатерального отека щечной области слева, жгутик в ране сохранен, швы состоятельны, воспалительных явлений нет, пальпация альвеолярного отростка в области удаленного зуба 3.8 незначительно чувствительна, перкуссия зуба 3.7 безболезненная. Рекомендовано: лечение продолжить.

03.02.2025 – жалоб на боли в области раны нет. Объективно: лицо симметрично. Лунка удаленного зуба 3.8 без признаков воспаления, швы состоятельны, жгутик сохранен. Пальпация альвеолярного отростка незначительно болезненная. Слизистая оболочка боковых поверхностей языка незначительно гиперемирована, чистая, чувствительность нижней губы и подбородка слева не изменена, без патологических особенностей. Швы сняты, турунда удалена.

Пациент проконсультирован челюстно-лицевым хирургом с выполнением КЛКТ-исследования. В заключении указано, что была проведена плановая операция – удаление ретинированного зуба 3.8. Манипуляция проведена без осложнений. Назначена соответствующая противовоспалительная терапия. Лунка удаленного зуба 3.8 заживала без особенностей, воспалительных явлений не было. Проводились перевязки, швы сняты в срок. При КЛКТ не выявлено патологических изменений костных структур.

Спустя 2 нед пациент самостоятельно обратился на прием к врачу-офтальмологу с жалобами на пелену, нечеткость зрения левого глаза, которые беспокоили в течение двух дней. Изменения в самочувствии связывает с проведенными стоматологическими вмешательствами. Объективное обследование показало, что конъюнктива левого глаза не изменена, роговица прозрачная, сферична. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка не изменена, пигментная кайма сохранена. Зрачок 5 мм, круглый. Глазное дно обоих глаз: диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, контуры четкие, сосуды в пределах возрастной нормы, сетчатка в пределах видимости прилежит. В макулярной зоне рефлекс искажен. Острота зрения правого глаза 1,0, левого глаза 0,7 с коррекцией цилиндр +0,75 диоптрии, ось 0 градусов = 1,0. Проведены автотректометрия, осмотр глазного дна левого глаза с широким зрачком. Выставлен диагноз: подозрение на центральную серозную хориоретинопатию левого глаза. Рекомендовано: очковая коррекция, ОКТ макулярной зоны, явка в кабинет неотложной офтальмологической помощи после обследований 17.02.2025.

Заключение на основании ОКТ макулярной зоны: правый глаз – структура слоев сохранена; левый глаз – профиль фовеа слажен, отек нейроэпителия сетчатки, тенденция к истончению нейроэпителия сетчатки по макулярным картам. В соответствии с объективной картиной выставлен диагноз: центральная серозная хориоретинопатия левого глаза. Друзы ДЗН правого глаза. Периферический дырчатый разрыв на левом глазу, лазеркоагулированный. Пациенту рекомендовано: глазные капли Диклофенак 0,1% по 2 капли 3 раза в день в левый глаз – 1 мес; поливитамины с лютеином по 1 таб-

летке 1 раз в день – 1 мес; контрольное ОКТ макулярной зоны левого глаза через 1 мес. В процессе динамического наблюдения выполнялась коррекция лечения. Назначались глазные капли Неванак 0,1% 5 мл по 1 капле 3 раза в день – 1 мес; глазные капли Дексаметазон 0,1% 5 мл по 1 капле 4 раза в день – 1 нед, далее по 1 капле 3 раза в день – 1 нед, далее по 1 капле 2 раза в день – 1 нед под контролем внутриглазного давления; Лоратадин 10 мг по 1 таблетке на ночь – 14 дней; контроль через 7 дней.

Кроме того, пациенту была проведена микроимпульсная лазерная терапия левого глаза (577 нм, 5% рабочий цикл). В ходе и после операции осложнений не обнаружено.

23.02.2025 с жалобами на заложенность в левом ухе, головокружение пациент осмотрен врачом-неврологом (артериальное давление – 120/80 мм рт. ст.). Выставлен предварительный диагноз: ретробульбарный неврит слева? Демиелинизирующее заболевание ЦНС? По результатам МРТ-исследования головного мозга в альвеолярном кармане правой верхнечелюстной пазухи выявлены кистозно-полипозные изменения размером до 14 мм, утолщение слизистой оболочки в альвеолярном кармане до 11 мм, а также утолщение слизистой оболочки лобной пазухи и ячеек решетчатой кости. МР-картина – без признаков очаговых изменений или объемных образований вещества головного мозга.

Исследование методом КЛКТ околоносовых пазух (ОНП) выявило изменения в обеих верхнечелюстных пазухах по типу кистозно-гиперпластического синусита, затенение левой лобной пазухи на 1/2, субтотальное затемнение ячеек решетчатого лабиринта, смещение носовой перегородки. Очагов развития одонтогенной инфекции в костной ткани не обнаружено.

По совокупности полученных результатов основных и дополнительных методов исследования оториноларингологом выставлен диагноз: острый левосторонний фронтальный, двусторонний этмоидальный синусит. Хронический двусторонний кистозно-гиперпластический верхнечелюстной синусит, вне обострения. Смещение носовой перегородки. Хронический гипертрофический ринит. Дисфункция слуховой трубы слева. Адгезивный отит слева, вне обострения. Рекомендовано: наблюдение врача-оториноларинголога, врача общей практики, врача-офтальмолога, врача-невролога. Мегасеф 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день – 7 дней; АЦЦ Лонг 600 мг 1 раз в день – 7 дней; промывание носа солевыми растворами; Назонекс в нос по 2 дозы в каждый носовой ход 2 раза в день – 14 дней, затем 1 доза 2 раза в день до окончания флакона; сосудосуживающие капли в нос 3 раза в день; самопродувание ушей по 10 повторений 3–4 раза в день; КЛКТ/КТ ОНП через 10–14 дней с повторной консультацией врача-оториноларинголога.

При очередном посещении пациентом офтальмолога, с его слов, отрицательной динамики не наблюдается. Объективная картина не изменилась. Подтверждается диагноз: центральная серозная хориоретинопатия левого глаза. Отек сетчатки левого глаза. Друзы ДЗН правого глаза.

Справочно: согласно данным обследований базы АИС «Клиника», 05.09.2018 пациент Б. первично обратился

на прием к врачу-офтальмологу с жалобами на снижение зрения на левом глазу. Были выполнены: авторефрактометрия, осмотр глазного дна с фундус-линзой, визометрия, бесконтактная тонометрия, биомикроскопия. Выставлен диагноз: друзы ДЗН. Витреохориоретинальная периферическая дистрофия сетчатки обоих глаз. Центральная серозная хориоретинопатия левого глаза. Состояние после лазеркоагуляции дырчатого разрыва сетчатки левого глаза (2016). Рекомендовано: Оптика по 1 капсуле 1 раз в день, длительно; сосудистая терапия 2 раза в год по месту жительства; контроль артериального давления, уровня гликемии, внутриглазного давления; глазные капли Неванак по 1 капле 3 раза в день в левый глаз – 2 мес; контрольный осмотр через 2 мес.

Результаты осмотра в динамике 10.10.2018 врачом-офтальмологом: состояние с положительной динамикой на фоне проведенного консервативного лечения. В период с 2019 по 2024 г. пациент на прием повторно не обращался.

Результаты МРТ головного мозга от 03.03.2025: МР-картина без признаков очаговых изменений или объемных образований вещества головного мозга.

## Выводы

1. Удаление ретинированного «зуба мудрости» на нижней челюсти слева проведено в соответствии с требованиями клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с нарушением прорезывания зубов, перикоронитом», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.05.2023 №66. Выполнена плановая операция – экстракция зуба 3.8 с затрудненным прорезыванием. Манипуляция проведена под местным обезболиванием без осложнений. Назначена соответствующая противовоспалительная терапия. Лунка удаленного зуба 3.8 заживала без особенностей, воспалительных явлений не было. Проводились перевязки, швы сняты в срок.

2. Заболевание глаз первично выявлено в 2018 г. Обследование, проведенное офтальмологом, позволило установить диагноз: друзы ДЗН правого глаза. Витреохориоретинальная периферическая дистрофия сет-

чатки обоих глаз. Центральная серозная хориоретинопатия левого глаза. Заболевание имеет хронический характер течения с периодами обострения и ремиссии, сопровождается отеком сетчатки, образованием центральных скотом, снижением остроты зрения.

Результаты детального обследования позволили сделать заключение о том, что заболевание глаза не связано с удалением зуба.

3. Обследование и лечение патологии ЛОР-органов выполнялось в полном объеме с соблюдением требований клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)», а также клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническим синуситом». По данным КЛКТ ОНП подтвердился левосторонний фронтальный, двусторонний этмоидальный синусит. Хронический двусторонний кистозно-гиперпластический верхнечелюстной синусит, вне обострения. Смешенная носовая перегородка. Хронический гипертрофический ринит. Дисфункция слуховой трубы слева. Адгезивный отит слева. Выявленные заболевания носят хронический характер, вне стадии обострения.

4. Учитывая анатомо-топографические особенности расположения зуба 3.8 (на нижней челюсти), исключение признаков воспаления лунки после проведенной операции удаления зуба в ходе динамического наблюдения, отсутствие чувства онемения нижней губы на стороне удаления, данные инструментальных исследований, КЛКТ, осмотров врачей-специалистов, можно утверждать, что взаимосвязи возникших заболеваний с фактом удаления зуба не имеется.

5. Тщательный диагностический поиск позволяет четко отграничить возможные осложнения часто выполняемой операции по удалению зуба от самостоятельных заболеваний смежных органов в области головы и шеи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Луцкая Ирина Константиновна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапевтической стоматологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: lutskaja@mail.ru

**Заборовский Игорь Генрихович** – канд. мед. наук, зав. отделением лазерной микрохирургии УЗ «10-я городская клиническая больница»

**Баникова Елена Анатольевна** – зам. гл. врача по мед. части, УЗ «8-я городская клиническая стоматологическая поликлиника»

**Людчик Татьяна Борисовна** – канд. мед. наук, доц. каф. челюстно-лицевой хирургии и пластической хирургии лица с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию: 12.06.2025

Поступила после рецензирования: 30.06.2025

Принята к публикации: 03.07.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Irina K. Lutskaya** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Prof., Belarusian State Medical University. E-mail: lutskaja@mail.ru

**Igor G. Zaborowski** – Cand. Sci. (Med.), 10th City Clinical Hospital

**Elena A. Bannikova** – Deputy Chief Doctor, 8th City Clinical Dental Polyclinic

**Tatyana B. Ijudchik** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belarusian State Medical University

Received: 12.06.2025

Revised: 30.06.2025

Accepted: 03.07.2025



Оригинальная статья

# Эффективность и безопасность бовгидруронидазы азоксимера в терапии хронического эндометрита: результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования Life Cradle

В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, М.Р. Оразов<sup>1✉</sup>, Л.М. Михалева<sup>2,3</sup>, Е.С. Силантьева<sup>4</sup>, Р.Е. Орехов<sup>1</sup>, И.А. Муллина<sup>5</sup>, Р.Ю. Митрелис<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

<sup>2</sup>НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына, Государственный научный центр Российской Федерации – ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Клинический госпиталь «Лапино» ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия;

<sup>5</sup>ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность использования бовгидруронидазы азоксимера (БА) 3000 МЕ в терапии хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток с бесплодием маточного происхождения.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные открытого независимого сравнительного рандомизированного клинического исследования с участием 160 женщин с ХЭ и бесплодием. В зависимости от наличия (И+) или отсутствия (И-) внутриматочной доказанной/значимой инфекции пациентки были разделены на две когорты по 80 человек. Все участницы получали курс физиотерапии (ФТ), пациентки с наличием доказанного/значимого инфекта в полости матки получали антибиотическую терапию (АМТ). Дополнительно внутри когорт пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения или неполучения БА.

**Результаты.** Во всех группах отмечено снижение числа плазматических клеток CD138<sup>+</sup>, однако добавление БА к базисной терапии обеспечило достоверно высокую эффективность терапии: в когорте И+ плазматические клетки CD138<sup>+</sup> отсутствовали у 77,5% пациенток против 2,5% в контрольной группе ( $p<0,001$ ), в когорте И- – у 30% против 0% ( $p<0,001$ ). Комплексная терапия с использованием БА значительно снижает выраженность дисменореи, улучшает гистероскопическую и морфологическую картину ХЭ. На это указывают достоверное снижение интенсивности лимфоидной инфильтрации и очагового фиброза стромы эндометрия, регуляция уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров (CD138, CD20, CD56, VEGF, фактора некроза опухоли α, MUC1) и повышение маточного кровотока по данным допплерометрии ( $p<0,001$ ). Нежелательные явления, в том числе и аллергические реакции, связанные с использованием БА, в ходе исследования не зарегистрированы.

**Заключение.** Установлена высокая эффективность и безопасность бовгидруронидазы азоксимера в комплексной терапии ХЭ.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, комплексная терапия, CD138<sup>+</sup>, бовгидруронидаза азоксимер, воспалительные заболевания органов малого таза.

**Для цитирования:** Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., Муллина И.А., Митрелис Р.Ю. Эффективность и безопасность бовгидруронидазы азоксимера в терапии хронического эндометрита: результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования Life Cradle. Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (12): 119–134. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00740

Original Article

## Efficacy and safety of bovhyaluronidase azoximer in treatment of chronic endometritis: the Life Cradle open-label comparative randomized controlled trial results

Viktor E. Radzinsky<sup>1</sup>, Mekan R. Orazov<sup>1✉</sup>, Lyudmila M. Mikhaleva<sup>2,3</sup>, Elena S. Silantyeva<sup>4</sup>, Roman E. Orekhov<sup>1</sup>, Irina A. Mullina<sup>5</sup>, Rina Yu. Mitrelis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Avtsyn Scientific Research Institute of Human Morphology, State Scientific Center of the Russian Federation – Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Lapino Clinical Hospital, Mother and Child Group, Moscow Region, Russia;

<sup>5</sup>Semashko Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

## Abstract

**Aim.** To assess efficacy and safety of using bovhyaluronidase azoximer (BA) 3000 IU for therapy of chronic endometritis (CE) in patients with the uterine factor infertility.

**Methods.** The data of the open-label independent comparative randomized clinical trial involving 160 women with CE and infertility were analyzed. Patients were divided into two cohorts, 80 individuals each, depending on the presence (I+) or absence (I-) of a proven/significant intrauterine infection. All the participants were through the physical therapy (PT) course; patients with the proven/significant causative contagium present in the uterine cavity received antimicrobial therapy (AMT). Patients were further randomized within the cohorts at a ratio of 1:1 to receive or not receive BA.

**Results.** The decrease in the CD138<sup>+</sup> plasma cell counts was reported for all groups, but basic therapy supplementation with BA ensured the significantly high therapy efficacy: in the I+ cohort, there were no CD138<sup>+</sup> plasma cells in 77.5% of patients vs. 2.5% in the control group ( $p < 0.001$ ), while in the I- cohort there were no CD138<sup>+</sup> plasma cells in 30% vs. 0% ( $p < 0.001$ ). The combination therapy involving the use of BA significantly decreased the dysmenorrhea severity, improved the CE hysteroscopic and morphological patterns. This is suggested by the significantly decreased intensity of lymphoid infiltration and focal fibrosis of the endometrial stroma, regulation of the immunohistochemistry marker (CD138, CD20, CD56, VEGF, tumor necrosis factor  $\alpha$ , MUC1) expression, and the increased blood flow based on the Doppler data ( $p < 0.001$ ). No adverse events, including allergy associated with the use of BA, were recorded during the trial.

**Conclusion.** High efficacy and safety of bovine hyaluronidase azoximer in combination therapy of CE were determined.

**Keywords:** chronic endometritis, combination therapy, CD138<sup>+</sup>, bovine hyaluronidase azoximer, pelvic inflammatory disease.

**For citation:** Radzinsky V.E., Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Silantyeva E.S., Orekhov R.E., Mullina I.A., Mitrelis R.Yu. Efficacy and safety of bovine hyaluronidase azoximer in treatment of chronic endometritis: the Life Cradle open-label comparative randomized controlled trial results. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 119–134 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00740

## Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) представляет собой клинико-морфологический синдром, характеризующийся развитием множественных вторичных морфофункциональных изменений эндометрия в результате персистирующего аномального воспаления. Ключевыми морфологическими детерминантами ХЭ являются нарушения циклической биотрансформации и рецептивности [1].

Установлена высокая распространенность ХЭ у пациенток репродуктивного возраста [2]. Его клиническое и социальное значение не может быть переоценено, так как данное заболевание ассоциировано с бесплодием маточного происхождения, привычным невынашиванием и неблагоприятными исходами беременности, повторными неудачами имплантации при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) [3–7]. Высокая частота ХЭ – от 45 до 70% – отмечена у женщин с привычным невынашиванием беременности [1]. ХЭ выявляется у 14–40% женщин с бесплодием и повторными неудачами имплантации [5, 6, 8, 9]. Установлена связь ХЭ с неблагоприятными исходами беременности, включая преждевременные роды, преэкламсию и осложнения у новорожденных [4–6, 10]. В ходе ЭКО также установлена высокая распространенность ХЭ – 30% [11]. Исследования демонстрируют, что у 57,8% пациенток с тремя и более потерями беременности диагноз ХЭ верифицируется при гистероскопии и иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании [12]. После терапии ХЭ частота наступления клинической беременности увеличивается в 3,64 раза, а успешного ее течения – в 5,33 раза по сравнению с нелеченным или рецидивирующим заболеванием [12].

Основной причиной ХЭ считается нарушение микробиома эндометрия, вызванное такими патогенами, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma/Ureaplasma* [13–17]. Развитие ХЭ, как и любых воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), происходит в результате восходящей урогенитальной инфекции бактериальной или вирусной природы [1, 2]. В последние годы обсуждается роль не только инфекционных, но и неинфекционных факторов, включая иммунные нарушения и

локальный дисбиоз [13–15, 18]. Лечение ХЭ при доказанном/потенциально значимом инфекте может включать антибактериальную терапию, эффективность которой подтверждена в ряде исследований, однако существует нерешенная проблема антибиотикорезистентности [4, 19, 20]. Установлена высокая эффективность антибактериальной терапии, которая достигает 60–94% [4, 19, 20], однако рост антибиотикорезистентности на фоне необоснованного использования антимикробных средств требует индивидуализации терапии и поиска новых подходов (иммуномодуляторы, регенеративные методы и физические факторы) [16, 19–22]. Несмотря на успехи в понимании патогенеза и терапии, вопросы оптимизации тактики ведения пациенток с ХЭ остаются нерешенными [13, 14, 16].

В связи с этим исследовательский интерес представляет бовиагуаронидаза азоксимер (препарат Лонгидаза®) – конъюгат гиагуаронидазы с азоксимером бромидом. Препарат обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и выраженным противовиброзным действием, а также разрушает биопленки микроорганизмов, повышая эффективность и биодоступность антибактериальной терапии [23].

Представляет научный интерес расширенная оценка эффективности и безопасности бовиагуаронидазы азоксимера в клиническом исследовании высокого уровня доказательности, предусматривающем комплексную диагностику ХЭ согласно актуальным подходам.

## Материалы и методы

Выполнено открытое независимое сравнительное рандомизированное клиническое исследование с целью оценки клинико-морфологической эффективности и безопасности использования бовиагуаронидазы азоксимера (3000 МЕ) в комплексной терапии ХЭ у пациенток, страдающих бесплодием маточного происхождения.

**Критерии отбора пациенток.** В исследование включали пациенток в возрасте 18–45 лет на момент подписания информированного согласия с диагнозами «Женское бесплодие маточного происхождения» (код по МКБ N97.2) в сочетании с двумя и более неудачами имплантации в анамнезе и «Хронический эндометрит» (код по МКБ N71).

**Рис. 1. Распределение пациенток по группам в ходе исследования.**

Fig. 1. Distribution of patients by groups during the study.



Дополнительными анамнестическими критериями отбора пациенток были:

- указания на неэффективность предшествующей антимикробной терапии в связи с ВЗОМТ и/или ХЭ (2 и более курсов антибиотикотерапии);
- указания на отсутствие предшествующей антимикробной терапии в течение 180 дней до предполагаемой даты начала исследуемого лечения.

Пациентки не подлежали включению в исследование при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

- гнойный воспалительный процесс в органах малого таза;
- наличие инфекций, передаваемых половым путем;
- ВИЧ-инфекция;
- наличие внутриматочных пролиферативных болезней по данным гистероскопии;
- онкологические заболевания;
- оперативные вмешательства органов малого таза, перенесенные в течение 3 мес до включения в исследование;
- фактический прием или показания к приему препаратов гормональной терапии, фуросемида, бензодиазепина, фенитоина, адреналина.

**Скрининговый период** (период до назначения исследуемой терапии) предусматривал сбор акушерско-гинекологического, фармакотерапевтического, хирургического анамнеза, сбор и оценку жалоб, включая оценку выраженности дисменореи по 10-балльной Визуально-аналоговой шкале (ВАШ), гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) матки с допплерографией, гистероскопию с Пайпель-биопсией эндометрия на 7–11 и 19–21-й дни менструального цикла и последующим патоморфологическим и ИГХ исследованием биоптатов эндометрия, а также исследование микрофлоры матки (тест Фемофлор).

**Ход исследования.** После завершения скринингового периода осуществлялась рандомизация пациенток методом случайных чисел в формате фиксированной рандомизации с размером блока 4 и стратификацией по факту наличия доказанного или причинно-значимого инфекта в полости матки с формированием 2 когорт по данному признаку. В каждой когорте путем рандомизации были сформированы по одной группе экспериментального лечения и одной контрольной группе, всего сформировано четыре группы в соотношении 1:1:1:1 (рис. 1).

Все пациентки получали следующую базисную терапию:

- пациентки изучаемой когорты с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки как этиологического фактора воспалительного процесса в эндометрии в качестве базисной терапии получали антимикробную терапию с использованием группы тетрапициклинов в комбинации с 5-нитроимидазолами в стандартной схеме, в сочетании с физиотерапией (интерференционные токи/электрофорез с гальваническими токами №20–30);
- пациентки изучаемой когорты без причинно-значимого инфекта как этиологического фактора воспалительного процесса в эндометрии в качестве базисной терапии получали только физиотерапию (интерференционные токи/электрофорез с гальваническими токами №20–30).

В каждой из когорт пациенткам основных групп в дополнение к базисной терапии была назначена исследуемая терапия: лиофилизат бовигалуронидазы азоксимера для приготовления раствора для инъекций в дозе 3000 МЕ внутримышечно по 1 инъекции 1 раз в три дня в течение 28 дней (всего 10 инъекций).

Таким образом, в исследовании было сформировано 4 группы женщин, получавших:

- 1) антимикробную терапию, физиотерапию и бовигалуронидазы азоксимер (АМТ+ФТ+БА);
- 2) антимикробную терапию и физиотерапию (АМТ+ФТ);
- 3) физиотерапию и бовигалуронидазы азоксимер (ФТ+БА);
- 4) исключительно физиотерапию (ФТ).

По завершении исследуемой терапии в срок от 30 до 44 дней от даты ее начала осуществлялось повторное обследование пациенток с выполнением гинекологического осмотра, оценкой жалоб, включая оценку выраженности дисменореи по ВАШ и записей Дневника пациентки (в первую фазу менструального цикла), УЗИ органов малого таза с допплерометрией, гистероскопии с Пайпель-биопсией эндометрия на 7–11 и 19–21-й дни менструального цикла и последующим патоморфологическим и ИГХ исследованиями биоптатов.

Для ИГХ-анализа эндометрия использовали антитела к CD138, CD56 и CD20, а также к молекулам MUC1, HOXA-10, TGF-β, VEGF и фактора некроза опухоли (ФНО)-α производства DAKO.

**Электронные системы исследования.** Распределение пациенток по группам и последующая регистрация медицинских данных осуществлялись на электронной ИРК-платформе в системе Visual Stat Expert версии 2.0 (ООО «Кейстат»). Рандомизационные коды были сгенерированы с использованием программного обеспечения The R Project for Statistical Computing (<https://www.r-project.org>) версии  $\geq 4.3.2$ , пакет `blockrand`.

**Конечные точки исследования.** Первичная конечная точка исследования: изменение числа плазматических клеток CD138<sup>+</sup> в эндометрии в пролиферативной фазе менструального цикла после лечения по сравнению с исходным уровнем.

В качестве вторичных конечных точек были использованы:

- По результатам ИГХ окрашивания биоптатов эндометрия:

- изменение числа клеток CD138<sup>+</sup> в эндометрии (секреторная фаза);

- изменение числа клеток CD56<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup> в эндометрии (пролиферативная и секреторная фазы);

- изменение уровня экспрессии MUC1 в эндометрии (секреторная фаза);

- изменение уровня экспрессии HOXA-10, TGF- $\beta$ , VEGF, ФНО- $\alpha$  в эндометрии (пролиферативная и секреторная фазы);

- динамика экспрессии клеток CD138<sup>+</sup> по сравнению с исходными данными.

- По результатам гистероскопии: признаки гиперемии эндометрия, отека стромы, обнаруженные участки гипертроированной слизистой, микрополипы.

- По результатам патоморфологического исследования биоптатов эндометрия: признаки отека стромы, лимфоидной инфильтрации, очагового фиброза стромы.

- По результатам УЗИ: неоднородная структура эндометрия, с повышенной эхогенностью, М-эхо.

- По результатам допплерометрии субэндометриальных сосудов (маточной, дуговой, радиальной, базальной, спиральной артерий): изменение максимальной скорости кровотока, индекса резистентности, индекса пульсации.

- Оценка выраженности дисменореи по ВАШ.

- Время купирования дисменореи.

Все изменения параметров оценивали после лечения по сравнению с исходным уровнем.

Критерии оценки безопасности были следующими:

- общая частота нежелательных явлений;

- частота нежелательных явлений, связанных с использованием исследуемого продукта (нежелательные лекарственные реакции, НЛР);

- переносимость исследуемого продукта, частота НЛР, развитие которых потребовало отмены исследуемого препарата.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения R (<https://www.r-project.org>) версии 4.5.2.

По количественным показателям группы сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных посредством критерия Шапиро–Уилка. Для внутригрупповых сравнений количественных показателей до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента или критерий знаковых рангов Уилкоксона.

Для категориальных показателей сравнение групп проводили при помощи критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ), в случае бинарных переменных применяли поправку Йетса. Если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты были меньше 5, вместо  $\chi^2$  использовали точный критерий Фишера. Внутригрупповое сравнение по категориальным показателям проводили с использованием критерия Мак–Немара или Мадански (в зависимости от количества уровней оцениваемых показателей).

Для анализа времени до наступления события использовали метод Каплана–Мейера, рассчитывали медиану времени до события и 95% доверительный интервал (ДИ). Используя модель пропорциональных рисков Кокса оценивали отношение шансов и 95% ДИ. Значимость различий между группами оценивали с помощью лог-ранк теста.

## Результаты и их обсуждение

По итогам скрининговых обследований предусмотренное протоколом лечение и наблюдение прошли 160 пациенток – по 40 пациенток в каждой группе. Все пациентки завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом, а их данные были включены в статистический анализ эффективности и безопасности. Комплаентность пациенток к процедурам исследования (соблюдение графика процедур, соответствие лечения назначенному по протоколу) составила 100% в обеих когортах.

Исходные характеристики пациенток когорты с причинно-значимым инфектом в полости матки представлены в табл. 1.

При базовом физикальном осмотре наружных половых органов отклонения у пациенток не выявлялись. Какие-либо специфические жалобы у пациенток отсутствовали, за исключением дисменореи, которая была характерна для половины исследуемой популяции (55% основной и 52,5% контрольной групп). Одновременно пациентки с дисменореей отмечали слабо выраженный или умеренный характер боли при менструациях.

По результатам теста Фемофлор у пациенток была выявлена смешанная бактериальная флора с преобладанием энтеробактерий, стрептококков и стафилококков (табл. 2).

Исходные характеристики пациенток когорты без причинно-значимого инфекта в полости матки представлены в табл. 3.

Среди клинически значимых сопутствующих (хронических) заболеваний у 1 пациентки основной группы отмечены диспептические расстройства, не связанные

**Таблица 1. Исходные демографические и клинико-анамнестические характеристики групп в когорте пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в матке**

Table 1. Baseline demographic and clinical-anamnestic characteristics of the groups in the cohort of patients with the causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты оценки		Сравнение групп, <i>p</i>
	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	
Возраст, лет <sup>1</sup>	34,62±3,83	33,88±2,54	0,738
Возраст менархе, полных лет <sup>1</sup>	12,57±1,01	12,97±1,35	0,034*
Возраст начала половой жизни, полных лет <sup>1</sup>	18,43±1,17	18,02±0,86	0,121
Средняя длительность менструации, дней <sup>1</sup>	5,10±0,78	5,05±0,93	0,677
Средняя продолжительность менструального цикла, дней <sup>1</sup>	29,00±1,60	29,15±1,86	0,522
Объем кровопотери при менструации <sup>2</sup>	Скудно	25 (62,50%)	0,498
	Умеренно	15 (37,50%)	
	Обильно	0 (0,00%)	
Количество предшествующих беременностей <sup>3</sup>	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 1,00)	0,955
Исходы предшествующих беременностей <sup>4</sup>	N	25	1,000
	Выкидыши	9 (36,00%) NOE=10	
	Искусственный аборт	19 (76,00%) NOE=21	
	Роды	5 (20,00%) NOE=5	
Возраст (лет) на момент постановки диагноза «Хронический эндометрит» <sup>5</sup>	32,67 (30,54; 36,53), min=25,16, max=43,49	32,62 (30,93; 34,38), min=27,87, max=41,06	0,355
Возраст на момент постановки диагноза «Женское бесплодие маточного происхождения» <sup>5</sup> (лет)	32,44 (30,77; 36,40), min=27,88, max=40,60	32,58 (30,95; 33,80), min=26,15, max=39,93	0,256
Количество предыдущих неудач имплантации <sup>5</sup>	2,00 (2,00; 3,00), min=2, max=6	2,00 (2,00; 3,00), min=2, max=5	0,259

Примечание. АМТ+ФТ+БА – группа, получавшая антимикробную терапию, физиотерапию и бовгигалуронидазы азоксимер (экспериментальная); АМТ+ФТ – группа, получавшая антимикробную терапию и физиотерапию (контрольная); \*различия между группами статистически значимы; <sup>1</sup>данные представлены как  $M \pm SD$ ; <sup>2</sup>данные представлены как  $n (P)$ , где  $n$  – число пациенток с признаком,  $P$  – доля пациенток с признаком в группе (%); <sup>3</sup>данные представлены как  $Me (Q1; Q3)$ ; <sup>4</sup>данные представлены следующим образом:  $N$  – общее число пациенток с предшествующей беременностью, исходы описаны как  $n (P)$ , где  $n$  – количество пациенток с как минимум одним исходом в анамнезе,  $P$  – доля от общего числа пациенток с предшествующей беременностью (%), NOE – общее количество событий в группе; <sup>5</sup>данные представлены как  $Me (Q1; Q3)$ ,  $min$  – минимальный показатель в группе,  $max$  – максимальный показатель в группе.

с приемом каких-либо лекарственных препаратов; по 1 пациентке контрольной группы имели хронический гастрит ( $n=1$ ) и хронический панкреатит ( $n=1$ ). Установлена высокая частота встречаемости дисменореи – 72,5 и 67,5% пациенток основной и контрольной групп соответственно.

### Анализ первичной конечной точки

При анализе динамики числа  $CD138^+$  позитивных клеток по данным ИГХ исследования, установили, что во всех группах наблюдалась морфологическая эффективность после проведенного курса лечения.

В когорте с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки морфологическая эффективность с полноценной элиминацией  $CD138^+$  плазматических клеток в пролиферативную фазу цикла была достоверно выше у пациенток, получивших комплексную терапию с использованием бовгигалуронидазы азоксимера (77,5% против 2,5% в группе контроля,  $p<0,001$ ). Аналогичная закономерность по данному параметру наблюдалась в когорте без наличия причинно-значимого инфекта в полости матки (30% против 0%,  $p<0,001$ ).

В целом снижение количества плазматических клеток  $CD138^+$  на фоне бовгигалуронидазы азоксимера было более выраженным у участниц без наличия инфекта и достигало статистически значимой разницы с группой контроля (97,5% против 77,5% соответственно,  $p=0,014$ ). Также в группе ФТ+БА была выше морфологическая эффективность (достигших целевого уровня  $CD138<5$  ед/п.зр: 82,5% против 52,5% в группе ФТ,  $p=0,008$ ). Достигнутые показатели эффективности сохранялись и в секреторную фазу цикла в обеих когортах (табл. 4, рис. 2 и 3).

### Оценка эффективности по вторичным конечным точкам у пациенток когорты с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки

**Динамика интенсивности болевого синдрома и частоты жалоб на дисменорею у пациенток изучаемой когорты.** После лечения пациентки изучаемых когорт значительно реже сообщали о дисменорее, чем до него. При этом болевые ощущения во время менструации у пациенток снижались от цикла к циклу. Меди-

**Таблица 2. Характеристика патогенов, диагностированных у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в матке**  
 Table 2. Characteristics of pathogens diagnosed in patients with the causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты оценки		Сравнение групп, <i>p</i>
	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	
<i>Сем. Enterobacteriaceae</i>	32 (80,00%)	29 (72,50%)	0,599
<i>Streptococcus spp.</i>	31 (77,50%)	23 (57,50%)	0,095
<i>Staphylococcus spp.</i>	32 (80,00%)	32 (80,00%)	1,000
<i>Mobiluncus spp. + Corynebacterium spp.</i>	3 (7,50%)	3 (7,50%)	1,000

Примечание. Данные представлены как *n* (P), где *n* – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%).

**Таблица 3. Исходные демографические и клинико-анамнестические характеристики групп в когорте пациенток без наличия причинно-значимого инфекта в матке**

Table 3. Baseline demographic and clinical-anamnestic characteristics of the groups in the cohort of patients without any causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты оценки		Сравнение групп, <i>p</i>
	ФТ+БА	ФТ	
Возраст, лет <sup>1</sup>	33,90±3,00	33,85±3,38	0,719
Возраст менархе, полных лет <sup>1</sup>	12,68±0,86	12,85±0,95	0,333
Возраст начала половой жизни, полных лет <sup>1</sup>	18,10±1,48	18,65±1,58	0,029*
Средняя длительность менструации, дней <sup>1</sup>	4,95±0,64	4,92±0,80	0,781
Средняя продолжительность менструального цикла, дней <sup>1</sup>	28,55±1,36	28,85±1,23	0,661
Объем кровопотери при менструации <sup>2</sup>	Скудно	24 (60,00%)	1,000
	Умеренно	16 (40,00%)	
	Обильно	0 (0,00%)	
Количество предшествующих беременностей <sup>3</sup>	1,00 (0,75; 1,00)	1,00 (0,00; 1,25)	0,424
Исходы предшествующих беременностей <sup>4</sup>	N	30	0,709
	Выкидыш	10 (33,33%) NOE=10	
	Искусственный аборт	21 (70,00%) NOE=21	
	Роды	6 (20,00%) NOE=6	
Возраст (лет) на момент постановки диагноза «Хронический эндометрит» <sup>5</sup>	32,50 (30,59; 34,56), min=27,41, max=42,23	31,88 (30,23; 33,60), min=25,07, max=42,25	0,402
Возраст (лет) на момент постановки диагноза «Женское бесплодие маточного происхождения» <sup>5</sup>	32,10 (30,22; 33,97), min=26,23, max=40,34	31,78 (30,08; 34,05), min=26,48, max=38,37	0,817
Количество предыдущих неудач имплантации <sup>5</sup>	3,00 (2,00; 3,00), min=2, max=5	2,50 (2,00; 3,00), min=2, max=5	0,618

Примечание. ФТ+БА – группа, получавшая физиотерапию и бовиагулуронидазы азоксимер (экспериментальная); ФТ – группа, получавшая физиотерапию (контрольная); \*различия групп статистически значимы; <sup>1</sup>данные представлены как  $M \pm SD$ ; <sup>2</sup>данные представлены как *n* (P), где *n* – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%); <sup>3</sup>данные представлены как Me (Q1; Q3); <sup>4</sup>данные представлены следующим образом: N – общее число пациенток с предшествующей беременностью, исходы описаны как *n* (P), где *n* – количество пациенток с как минимум одним исходом в анамнезе, P – доля от общего числа пациенток с предшествующей беременностью (%), NOE – общее количество событий в группе; <sup>5</sup>данные представлены как Me (Q1; Q3), min – минимальный показатель в группе, max – максимальный показатель в группе.

анное время до улучшения профиля менструаций на основании данных дневников составило 4 нед без существенной разницы между группами (табл. 5).

Позитивная динамика наблюдалась и по результатам оценки выраженности дисменореи по ВАШ. Если до лечения выраженная боль была зарегистрирована значимо больше в основной группе (*p*=0,031), то следует констатировать, что и обе схемы терапии привели к полному купированию болевого синдрома. Однако было установлено более выраженное снижение интенсивности боли в группе АМТ+ФТ+БА по сравнению с АМТ+ФТ (медиана -3 и -2 балла соответственно, *p*=0,024); табл. 6.

**Оценка результатов гистероскопического исследования после терапии.** При базовом обследовании до лечения частота признаков воспаления эндометрия (гиперемия, кровоточивость, гипертрофия слизистой, микрополипы, отек стромы) была сопоставима между группами в обе фазы менструального цикла. После курса терапии у всех женщин в пролиферативную фазу отмечено значимое снижение числа патологических находок (*p*<0,05). В группе АМТ+ФТ+БА наблюдалось более выраженное уменьшение интенсивности гиперемии, кровоточивости и регресс микрополипов. При этом аналогичные показатели гистероско-

**Таблица 4. Изменение числа CD138+ ПК по данным иммуногистохимического анализа после курса лечения во всех группах исследования**

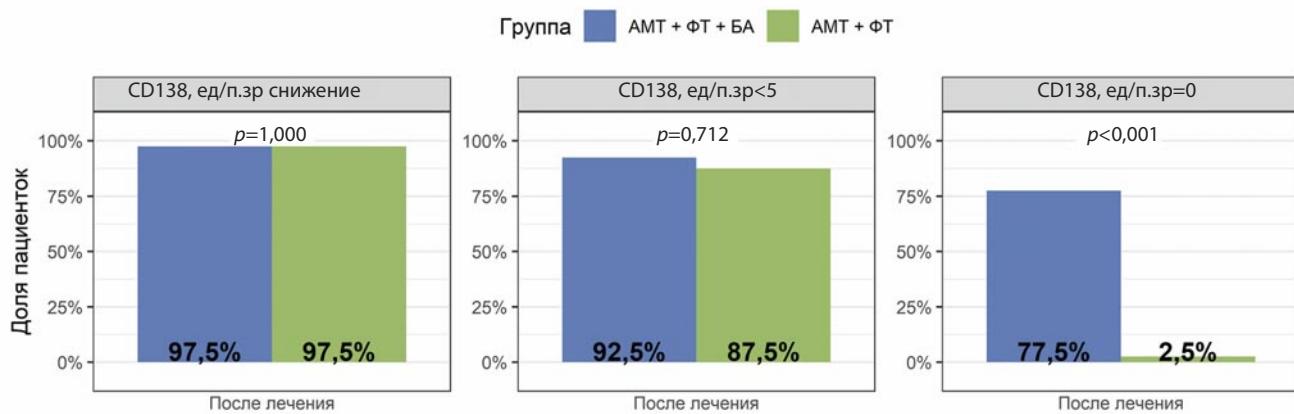
Table 4. Changes in the number of PC CD138+ based on the immunohistochemistry analysis data after the treatment course in all the studied groups

Параметр	АМТ + ФТ + БА	АМТ + ФТ	p	ФТ + БА	ФТ	p
<b>Иммуногистохимическое исследование, 7–11-й день менструального цикла</b>						
CD138, ед./п.зр., до лечения	6,42±0,93 6 (6; 7)	6,2±1,09 6 (5; 7)	0,407	6,9±1,01 7 (6; 8)	6,53±0,96 6 (6; 7)	0,098
CD138, ед./п.зр., после лечения	0,78±1,7 0 (0; 0)	2±1,78 1 (1; 3)	<0,001**	2±2,31 1 (0; 4)	4,45±2 4 (3; 6)	<0,001**
CD138, ед./п.зр., изменение	-5,65±1,92 -6 (-7; -5)	-4,2±1,95 -5 (-6; -3,75)	<0,001**	-4,9±2,25 -6 (-6; -3,5)	-2,08±2,03 -2 (-4; -1)	<0,001**
CD138, ед./п.зр., снижение	39 (97,5%)	39 (97,5%)	1,000	39 (97,5%)	31 (77,5%)	0,014**
CD138, ед./п.зр. <5	37 (92,5%)	35 (87,5%)	0,712	33 (82,5%)	21 (52,5%)	0,008**
CD138, ед./п.зр. = 0	31 (77,5%)	1 (2,5%)	<0,001**	12 (30%)	0 (0%)	<0,001**
<b>Иммуногистохимическое исследование, 19–21-й день менструального цикла</b>						
CD138, ед./п.зр., до лечения	8,12±0,61 8 (8; 8,25)	7,95±0,99 8 (8; 8,25)	0,590	8,25±0,67 8 (8; 9)	8,12±0,82 8 (8; 9)	0,449
CD138, ед./п.зр., после лечения	1,62±1,93 1 (1; 1)	2,9±1,85 2 (2; 4)	<0,001**	2,9±2,62 1,5 (1; 5)	5,35±2,18 5 (4; 7)	<0,001**
CD138, ед./п.зр., изменение	-6,5±1,96 -7 (-8; -6)	-5,05±2,18 -6 (-6; -4)	<0,001**	-5,35±2,43 -6 (-7; -3,75)	-2,78±2,24 -2,5 (-5; -1)	<0,001**
CD138, ед./п.зр., снижение	40 (100%)	38 (95%)	0,494	38 (95%)	35 (87,5%)	0,432
CD138, ед./п.зр. <5	36 (90%)	32 (80%)	0,348	28 (70%)	16 (40%)	0,013**
CD138, ед./п.зр. = 0	6 (15%)	0 (0%)	0,026**	0 (0%)	0 (0%)	1,000

Примечание. \*\* различия групп статистически значимы; данные представлены как  $M \pm CO$  и  $Me$  (Q1; Q3) или  $n$  (P), где  $n$  – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%)

**Рис. 2. Изменение экспрессии CD138 по данным ИГХ-анализа после курса лечения в когорте пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в матке на 7–11-й дни менструального цикла.**

Fig. 2. Changes in CD138 expression based on the IHC analysis data after the treatment course in the cohort of patients with the causative contagium in the uterus on days 7–11 of menstrual cycle.



пии в секреторную фазу цикла значимо не изменились в динамике. Не установлено статистически значимых межгрупповых различий после лечения ни на 7–11-й, ни на 19–21-й дни менструального цикла (табл. 7).

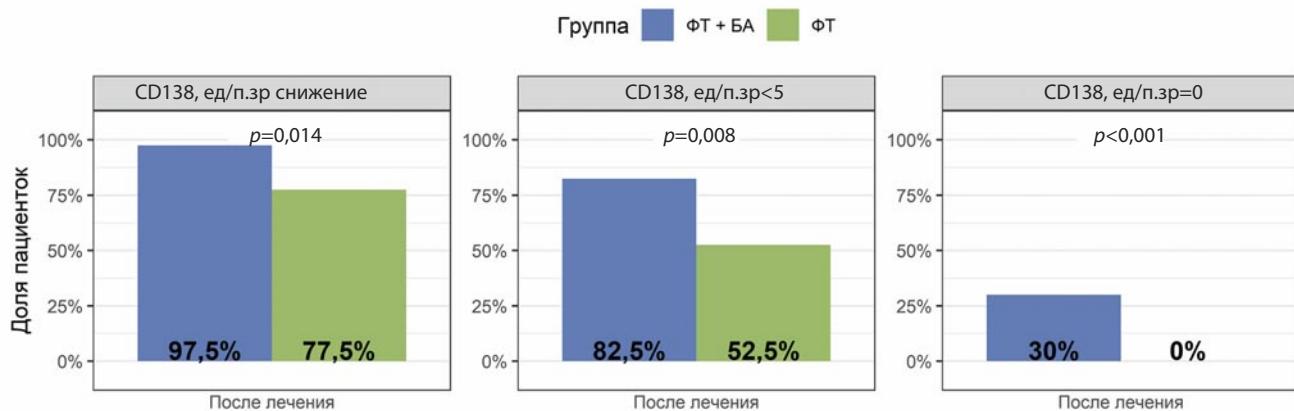
**Оценка результатов морфологического исследования после терапии.** Патоморфологическое исследование образцов эндометрия, полученных при гистероскопии до начала терапии, показало сопоставимую частоту воспалительных изменений в обеих группах: отек стромы выявлялся у 7,5% пациенток, лимфоидная инфильтрация – в 85% случаев, а очаговый фиброз стромы регистрировался примерно у каждой 5-й женщины. После курса терапии отмечено уменьшение

выраженности морфологических признаков воспаления в обеих группах, однако динамика была более интенсивной у пациенток, получавших комбинированную терапию с использованием бовгидуронидазы азоксимира. Как в пролиферативную, так и в секреторную фазы цикла регрессировал отек стромы в обеих группах, частота лимфоидной инфильтрации снизилась до 10% в основной группе и до 15–17,5% в контрольной. Во всех случаях отмечены значимые внутригрупповые изменения, хотя межгрупповые различия после лечения не достигли существенной разницы.

**Оценка результатов ИГХ исследования после терапии.** До начала лечения показатели ИГХ

**Рис. 3. Изменение экспрессии CD138 по данным ИГХ-анализа после курса лечения в когорте пациенток без причинно-значимого инфекта в матке на 7–11-й день менструального цикла.**

Fig. 3. Changes in CD138 expression based on the IHC analysis data after the treatment course in the cohort of patients without any causative contagium in the uterus on days 7–11 of menstrual cycle.

**Таблица 5. Анализ времени до купирования дисменореи у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки**  
Table 5. Analysis of the time to dysmenorrhea jugulation in patients with the causative contagium in the uterus

Группа	Медианное время до улучшения [95% ДИ]	Отношение шансов [95% ДИ]	Сравнение групп, <i>p</i>
АМТ+ФТ+БА	28 [27–32]		
АМТ+ФТ	29 [26–35]	0,64 [0,32–1,27]	0,180

**Таблица 6. Динамика выраженности менструального болевого синдрома у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки**  
Table 6. Dynamic changes in menstrual pain syndrome severity in patients with the causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты		АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	Сравнение групп, <i>p</i>
	До лечения	После лечения			
Интенсивность боли по 10-балльной ВАШ	5 (2; 5)	0 (0; 0)	4 (0; 5)	0 (0; 0)	0,031**
	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,745
	-3 (-5; -2) *	-2 (-4; 0) *	-2 (-4; 0) *	-2 (-4; 0) *	0,024**

\*Различия с исходным уровнем статистически значимы, *p* < 0,001; \*\*различия групп статистически значимы; данные представлены как Мe (Q1; Q3).

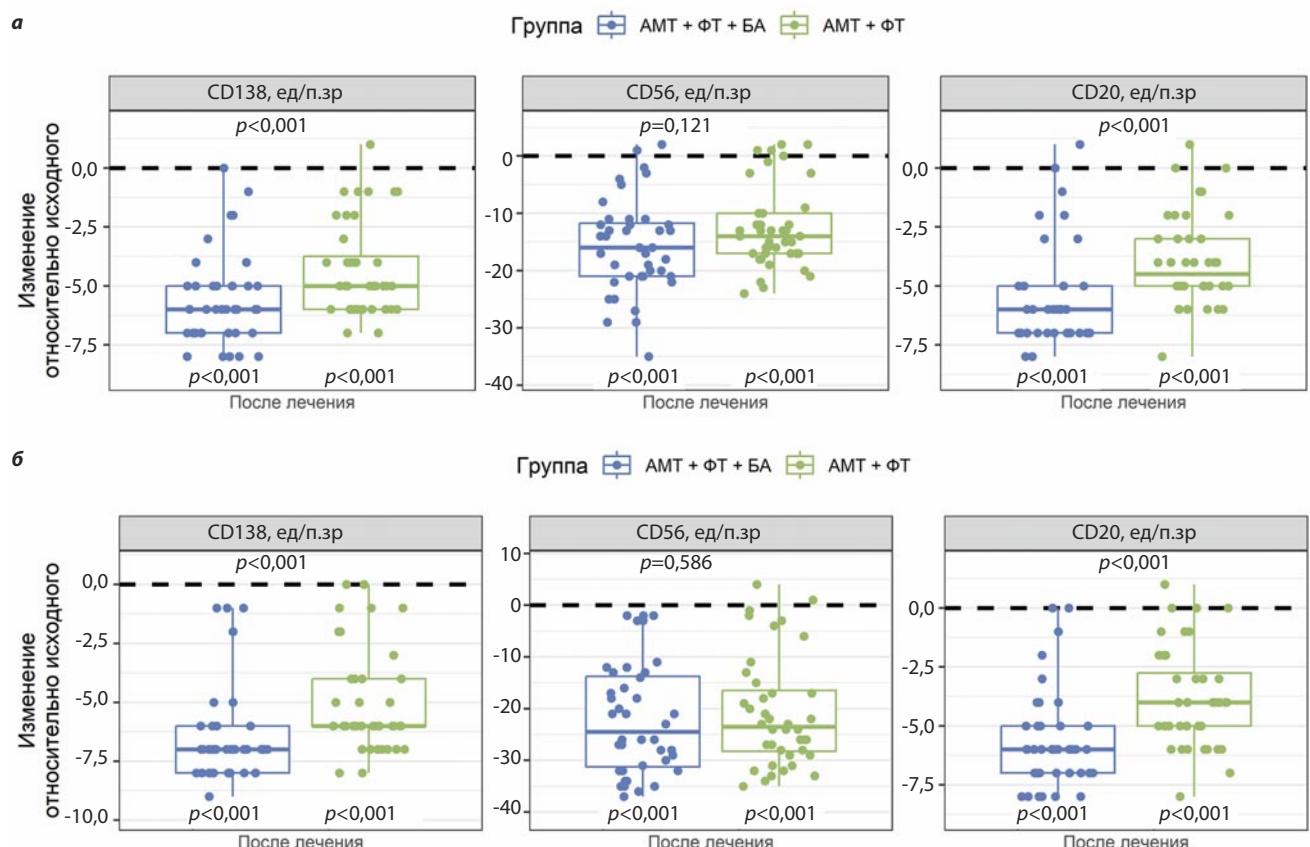
**Таблица 7. Результаты гистероскопического исследования в динамике у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки**  
Table 7. Results of follow-up hysteroscopy for patients with the causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты до лечения			Результаты после лечения		
	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	<i>p</i>	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	<i>p</i>
<b>Результаты гистероскопического исследования на 7–11-й день менструального цикла</b>						
Кровоточивость	7 (17,5%)	10 (25%)	0,586	0 (0%)	2 (5%)	0,494
Участки гипертрофированной слизистой	4 (10%)	11 (27,5%)	0,083	0 (0%)	1 (2,5%)	1,000
Отец стромы	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Гиперемия	Всего	24 (60%)	20 (50%)	0,500	4 (10%) *	2 (5%) *
	Диффузная	9 (37,5%)	12 (60%)	0,225	1 (25%)	1 (50%)
	Очаговая	15 (62,5%)	8 (40%)		3 (75%)	1 (50%)
Микрополипы эндометрия	Всего	17 (42,5%)	14 (35%)	0,647	2 (5%) *	4 (10%) *
	Единичные	12 (70,6%)	10 (71,4%)	1,000	2 (100%)	3 (75%)
	Множественные	5 (29,4%)	4 (28,6%)		0 (0%)	1 (25%)
<b>Результаты гистероскопического исследования на 19–21-й день менструального цикла</b>						
Гиперемия	0 (0%)	2 (5%)	0,494	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Кровоточивость	1 (2,5%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Участки гипертрофированной слизистой	1 (2,5%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Микрополипы эндометрия	0 (0%)	1 (2,5%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Отец стромы	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000

\*Различия с исходным уровнем статистически значимы; данные представлены как *n* (P), где *n* – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%).

**Рис. 4. Изменение экспрессии CD138, CD56 и CD20 по данным ИГХ-анализа после курса лечения в когорте пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в матке на 7–11-й (а) и 19–21-й (б) дни менструального цикла.**

Fig. 4. Changes in the CD138, CD56, and CD20 expression based on the IHC analysis data after the treatment course in the cohort of patients with the causative contagium in the uterus on days 7–11 (a) and 19–21 (b) of menstrual cycle.



профиля в обеих группах были сопоставимыми. Экспрессия маркеров CD138, CD56 и CD20, а также молекул MUC1, HOXA-10, TGF- $\beta$ , VEGF и ФНО- $\alpha$  не имела статистически значимых различий между пациентками двух групп как в пролиферативную, так и в секреторную фазу цикла. После лечения по результатам ИГХ исследования в основной группе зафиксирована статистически значимо более выраженная положительная динамика по сравнению с группой АМТ+ФТ: достоверное снижение количества плазмоцитов (CD138) и В-лимфоцитов (CD20) было более значительным в основной группе ( $p<0,001$ , по сравнению с контролем). Снижение количества NK-клеток (CD56) также было более выраженным в группе получавшей лиофилизат бовгидалуронидазы азоксимера ( $p<0,05$ ); рис. 4. В секреторную фазу цикла в группе АМТ+ФТ+БА отмечено статистически значимое повышение экспрессии MUC1 ( $p<0,001$ ). Кроме того, в основной группе зарегистрировано более значимое снижение экспрессии VEGF (на 7–11-й день) и ФНО- $\alpha$  (в обе фазы цикла), что указывает на более эффективное подавление локального воспаления.

**Оценка результатов УЗИ после терапии.** Результаты УЗИ показали положительную динамику в обеих группах после лечения. Достоверно снизилась частота таких ультразвуковых признаков, как неоднородная структура и повышенная эхогенность эндометрия, однако статистически значимых межгрупповых различий по

анализируемым параметрам выявлено не было. Анализ параметров допплерометрии маточных артерий выявил статистически значимое улучшение показателей перфузии эндометрия после лечения в обеих группах. При этом в группе АМТ+ФТ+БА зафиксировано более выраженное, по сравнению с группой АМТ+ФТ, статистически значимое снижение максимальной скорости кровотока в маточной артерии ( $p=0,013$ ) и индекса резистентности в спиральных артериях ( $p=0,021$ ) (табл. 8, рис. 5 и 6).

#### Оценка эффективности по вторичным конечным точкам у пациенток когорты без причинно-значимого инфекта в полости матки

**Динамика интенсивности болевого синдрома и частоты жалоб на дисменорею у пациенток изучаемой когорты.** На фоне курса лекарственной терапии все пациентки без причинно-значимого инфекта в полости матки отметили уменьшение выраженности дисменореи. При этом болевые ощущения во время менструации у пациенток снижались от цикла к циклу. Медианное время до улучшения профиля менструаций на основании данных дневников составило 30 дней у женщин в основной группе и 35 дней у участниц контрольной группы (отношение шансов 0,36, 95% ДИ 0,16–0,79). Таким образом, разница значений между группами оказалась достоверной ( $p<0,009$ ), что говорит о более быстрой регуляции менструального цикла

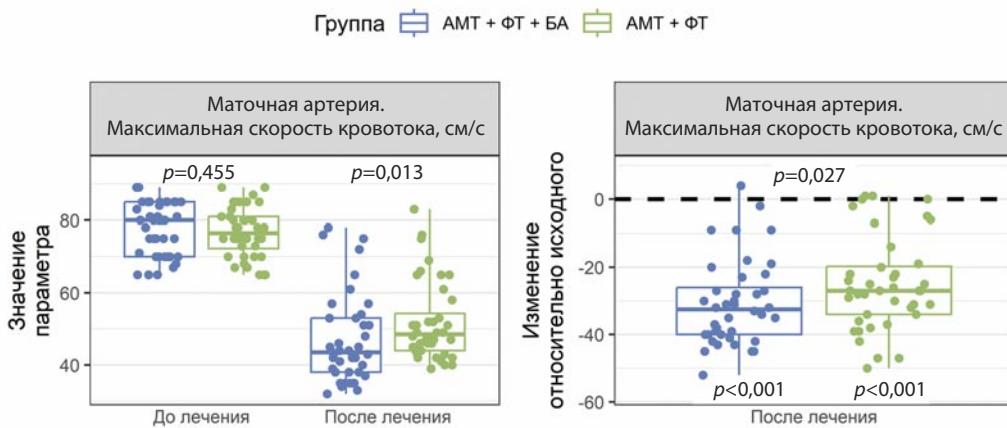
**Таблица 8. Результаты УЗИ с допплерометрией у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки**  
Table 8. Doppler ultrasound results of patients with the causative contagium in the uterus

Параметр	Результаты до лечения			Результаты после лечения			
	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	p	АМТ+ФТ+БА	АМТ+ФТ	p	
Толщина эндометрия, мм	4 (3; 4)	4 (3; 4)	0,586	4 (4; 5)*	5 (4; 7)*	0,103	
Неоднородность структуры эндометрия	13 (32,5%)	14 (35%)	1,000	2 (5%)*	3 (7,5%)*	1,000	
Повышенная эхогенность эндометрия	11 (27,5%)	13 (32,5%)	0,807	0 (0%)*	2 (5%)*	0,474	
Маточная артерия	MCK	80 (70; 85)	76,5 (72,2; 81)	0,455	43,5 (38; 53)*	48,5 (44; 54,2)*	0,013**
	IR	0,9 (0,85; 0,92)	0,9 (0,86; 0,92)	0,575	0,82 (0,81; 0,83)*	0,82 (0,82; 0,83)*	0,635
	IP	2,8 (2,75; 2,9)	2,8 (2,8; 2,9)	0,678	2 (1,8; 2,2)*	2,1 (1,8; 2,3)*	0,568
Дуговая артерия	MCK	12 (11; 12)	12 (11; 12)	0,848	15 (13; 17,2)*	14 (11; 16)*	0,076
	IR	0,8 (0,8; 0,8)	0,8 (0,8; 0,8)	1,000	0,69 (0,68; 0,71)*	0,71 (0,69; 0,71)*	0,126
	IP	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	0,635	1,6 (1,48; 1,8)*	1,6 (1,5; 1,9)*	0,520
Радиальная артерия	MCK	8 (8; 9)	8 (8; 9)	0,160	11 (9; 12)*	10 (9; 11)*	0,262
	IR	0,7 (0,7; 0,8)	0,8 (0,7; 0,8)	0,124	0,61 (0,59; 0,62)*	0,6 (0,59; 0,62)*	0,696
	IP	2 (1,87; 2,1)	2 (1,9; 2)	0,703	1,4 (1,2; 1,5)*	1,5 (1,3; 1,52)*	0,098
Базальная артерия	MCK	7 (7; 8)	7 (7; 7,25)	0,435	9 (8; 10)*	8,5 (7; 9,25)*	0,162
	IR	0,68 (0,65; 0,71)	0,68 (0,68; 0,7)	0,969	0,56 (0,54; 0,57)*	0,57 (0,54; 0,58)*	0,570
	IP	1,8 (1,6; 1,8)	1,8 (1,6; 1,8)	0,772	1,15 (1; 1,2)*	1,2 (1,1; 1,3)*	0,206
Сpirальная артерия	MCK	6 (6; 6)	6 (5; 6)	0,135	8 (7; 8)*	7 (6,75; 8)*	0,235
	IR	0,6 (0,6; 0,7)	0,6 (0,6; 0,7)	0,952	0,49 (0,48; 0,51)*	0,5 (0,49; 0,52)*	0,021**
	IP	1,5 (1,4; 1,6)	1,5 (1,4; 1,6)	0,803	0,9 (0,8; 1)*	0,9 (0,9; 1,1)*	0,139

Примечание. IR – индекс резистентности; IP – индекс пульсации; MCK – максимальная скорость кровотока, см/с; \*различия с исходным уровнем статистически значимы; \*\*различия групп статистически значимы; данные представлены как Me (Q1; Q3) или как n (P), где n – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%).

**Рис. 5. Динамика максимальной скорости кровотока в маточной артерии (см/с) при проведении УЗИ с допплерометрией у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки.**

Fig. 5. Dynamic changes in the maximum uterine artery blood flow (cm/s) when using Doppler ultrasound in patients with the causative contagium in the uterine cavity.



на фоне использования бовгидуронидазы азоксимера в сочетании с физиотерапией (табл. 9).

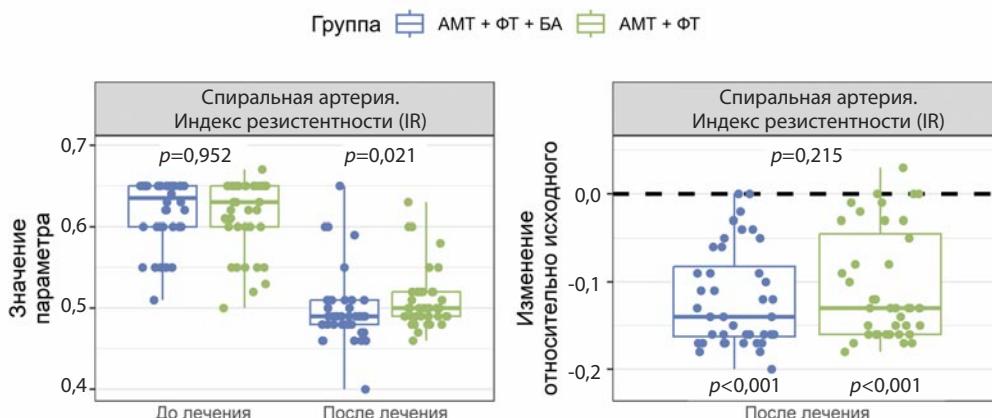
Пациентки с дисменореей отмечали слабо выраженный или умеренный характер интенсивности боли при менструациях. Позитивная динамика наблюдалась и по результатам оценки выраженности менструальных болей по ВАШ, при этом значительно более существенное

снижение боли было установлено в группе ФТ+БА по сравнению с АМТ+ФТ – медиана составила -4 балла по сравнению с -1,5 в группе ФТ ( $p=0,009$ ) (табл. 10).

**Оценка результатов гистероскопического исследования после терапии.** При базовом гистероскопическом обследовании основные патологические находки (кровоточивость, участки гипертрофии,

**Рис. 6. Динамика индекса резистентности спиральной артерии при проведении УЗИ с допплерометрией у пациенток с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки.**

Fig. 6. Dynamic changes in the spiral artery resistance index when using Doppler ultrasound in patients with the causative contagium in the uterine cavity.



**Таблица 9. Базовые параметры оценки выраженности дисменореи в когорте пациенток без причинно-значимого инфекта в полости матки**

Table 9. Basic parameters to assess dysmenorrhea severity in the cohort of patients without any causative contagium in the uterine cavity

Группа	Медианное время до улучшения [95% ДИ]	Отношение шансов [95% ДИ]	Сравнение групп, <i>p</i>
ФТ+БА	30 [28 – NA]	0,36 [0,16–0,79]	0,009*
ФТ	35 [34 – NA]		

Примечание. NA – не достигнуто; \*различия групп статистически значимы.

**Таблица 10. Динамика выраженности менструального болевого синдрома у пациенток без причинно-значимого инфекта в полости матки**

Table 10. Dynamic changes in menstrual pain syndrome severity in patients without any causative contagium in the uterine cavity

Параметр	Результаты	ФТ+БА	ФТ	Сравнение групп, <i>p</i>
Уровень боли по 10-балльной ВАШ	До лечения	4 (1; 5)	4 (0,75; 5)	0,334
	После лечения	0 (0; 1)	0,5 (0; 3)	0,028
	Изменение	-4 (-4; -0,75)*	-1,5 (-2,25; 0)*	0,009**

\*Различия с исходным уровнем статистически значимы, *p*<0,001; \*\*различия групп статистически значимы; данные представлены как Me (Q1; Q3).

отек стромы, микрополипы) визуализировались исключительно в пролиферативную фазу менструального цикла. После лечения в обеих группах отмечена положительная динамика, выражавшаяся в снижении частоты встречаемости всех гистероскопических признаков. При этом в основной группе значительно снизилась частота таких гистероскопических признаков, как гиперемия в пролиферативную фазу менструального цикла (с 55% до 17,5%), по сравнению с контрольной группой (с 62,5% до 40%), различие между группами после лечения стало статистически значимым (*p*=0,047) (табл. 11).

**Оценка результатов морфологического исследования после терапии.** По данным патоморфологического исследования исходно в группе ФТ+БА достоверно чаще регистрировался очаговый фиброз стромы (42,5% против 15%, *p*=0,013), однако после терапии этот показатель в группе ФТ+БА снизился до 12,5%, и межгрупповые различия нивелировались. На фоне проведенного лечения в основной группе наблюдалось

статистически значимое снижение частоты лимфоидной инфильтрации (с 87,5 до 22,5%) по сравнению с контрольной группой (с 87,5 до 55%, *p*=0,005) в пролиферативную фазу цикла. Также было выявлено статистически значимое уменьшение лимфоидной инфильтрации в секреторную фазу цикла у пациенток экспериментальной группы (с 90 до 22,5%) по сравнению с участниками контрольной группы (с 87,5 до 52,5%, *p*=0,010).

**Оценка результатов ИГХ после терапии.** На фоне лечения в группе, получавшей бовгиялуронидазы азоксимер, в пролиферативную фазу менструального цикла зафиксировано более выраженное снижение: количества плазмоцитов CD138 (*p*<0,001); NK-клеток CD56 (*p*<0,001); В-лимфоцитов CD20 (*p*<0,001); рис. 7; экспрессии провоспалительного цитокина VEGF (*p*<0,001) – по сравнению с женщинами контрольной группы. В секреторную фазу цикла в основной группе отмечено: более значимое снижение CD138, CD56 и CD20 (*p*<0,001); увеличение экспрессии MUC1 (*p*<0,001); более выраженное снижение экспрессии

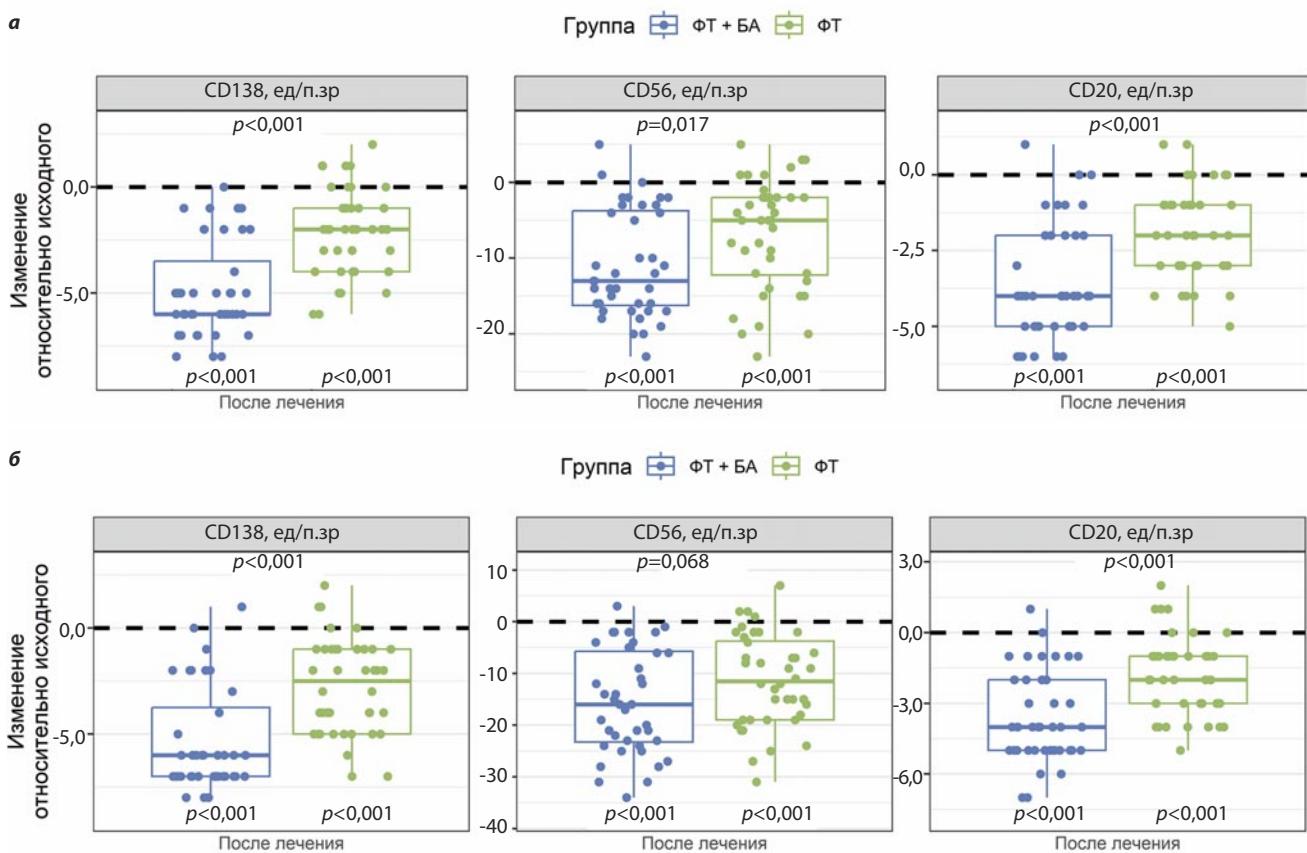
**Таблица 11. Результаты гистероскопического исследования в динамике у пациенток без причинно-значимого инфекта в матке**  
Table 11. Results of follow-up hysteroscopy for patients without any causative contagium present in the uterus

Параметр	Результаты до лечения			Результаты после лечения		
	ФТ+БА	ФТ	p	ФТ+БА	ФТ	p
<i>Результаты гистероскопического исследования на 7–11-й день менструального цикла</i>						
Кровоточивость	10 (25%)	8 (20%)	0,790	2 (5%)	3 (7,5%)	1,000
Участки гипертроированной слизистой	6 (15%)	6 (15%)	1,000	2 (5%)	1 (2,5%)	1,000
Отек стромы	1 (2,5%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Гиперемия	Всего	22 (55%)	25 (62,5%)	0,650	7 (17,5%)*	16 (40%)*
	Диффузная	15 (68,2%)	11 (44%)	0,143	1 (14,3%)	3 (18,8%)
	Очаговая	7 (31,8%)	14 (56%)		6 (85,7%)	13 (81,2%)
Микро полипы эндометрия	Всего	11 (27,5%)	13 (32,5%)	0,808	3 (7,5%) *	8 (20%)
	Единичные	9 (81,8%)	11 (84,6%)	1,000	2 (66,7%)	8 (100%)
	Множественные	2 (18,2%)	2 (15,4%)		1 (33,3%)	0 (0%)
<i>Результаты гистероскопического исследования на 19–21-й день менструального цикла</i>						
Гиперемия	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Кровоточивость	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Участки гипертроированной слизистой	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Микрополипы эндометрия	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Отек стромы	0 (0%)	0 (0%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	1,000

\*Различия между группами статистически значимы, \*\*различия по сравнению с исходными значениями статистически значимы; данные представлены как n (P), где n – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%).

**Рис. 7. Изменение экспрессии CD138, CD52 и CD20 по данным ИГХ исследования после курса лечения в когорте пациенток без причинно-значимого инфекта в матке на 7–11-й (а) и 19–21-й (б) дни менструального цикла.**

Fig. 7. Changes in the CD138, CD52, and CD20 expression based on the IHC analysis data after the treatment course in the cohort of patients without any causative contagium in the uterus on days 7–11 (a) and 19–21 (b) of menstrual cycle.



**Таблица 12. Результаты УЗИ органов малого таза с допплерометрией у женщин с ХЭ без причинно-значимого инфекта в полости матки**

Table 12. Pelvic Doppler ultrasound results for women with CE having no causative contagium in the uterine cavity

Параметр	Результаты до лечения			Результаты после лечения		
	ФТ+БА	ФТ	p	ФТ+БА	ФТ	p
Толщина эндометрия, мм	4 (3; 4)	4 (3; 4,25)	0,130	4 (4; 5)*	4 (4; 7)*	0,399
Неоднородность структуры эндометрия	19 (47,5%)	13 (32,5%)	0,254	6 (15%)*	10 (25%)	0,402
Повышенная эхогенность эндометрия	15 (37,5%)	10 (25%)	0,335	4 (10%)*	5 (12,5%)	1,000
Маточная артерия	MCK	76 (72; 81)	76 (72; 80)	0,954	49,5 (42,8; 66)*	65 (56,2; 69,5)*
	IR	0,9 (0,84; 0,91)	0,9 (0,9; 0,9)	0,276	0,82 (0,82; 0,83)*	0,85 (0,82; 0,89)*
	IP	2,8 (2,6; 2,82)	2,8 (2,58; 2,8)	0,642	2,1 (1,8; 2,3)*	2,5 (2,18; 2,7)*
Дуговая артерия	MCK	12 (12; 13)	12 (12; 13)	0,596	14,5 (12,8; 16,2)*	13 (11; 14)
	IR	0,8 (0,8; 0,8)	0,8 (0,8; 0,8)	0,771	0,7 (0,69; 0,74)*	0,75 (0,72; 0,8)*
	IP	2,3 (2,2; 2,4)	2,3 (2,2; 2,4)	0,536	1,8 (1,5; 2)*	2,1 (1,8; 2,2)*
Радиальная артерия	MCK	8 (8; 9)	8 (7,75; 9)	0,577	11 (9; 12,25)*	9 (8; 10)*
	IR	0,75 (0,71; 0,75)	0,7 (0,7; 0,8)	0,345	0,6 (0,6; 0,7)*	0,7 (0,6; 0,7)*
	IP	1,95 (1,8; 2,02)	1,9 (1,8; 2)	0,739	1,4 (1,3; 1,63)*	1,75 (1,5; 1,9)*
Базальная артерия	MCK	7 (7; 7)	7 (7; 8)	0,691	9 (7,75; 10)*	7 (7; 8)*
	IR	0,68 (0,65; 0,7)	0,68 (0,65; 0,69)	0,484	0,57 (0,56; 0,58)*	0,6 (0,58; 0,66)*
	IP	1,7 (1,6; 1,8)	1,7 (1,5; 1,8)	0,551	1,1 (1,08; 1,5)*	1,5 (1,3; 1,6)*
Сpirальная артерия	MCK	6 (5; 6)	6 (6; 6)	0,071	7 (6; 8)*	6 (6; 7)*
	IR	0,6 (0,6; 0,7)	0,6 (0,6; 0,6)	0,477	0,5 (0,49; 0,55)*	0,58 (0,51; 0,6)*
	IP	1,5 (1,4; 1,6)	1,5 (1,4; 1,6)	0,612	0,9 (0,9; 1,3)*	1,3 (1,1; 1,4)*

Примечание. IR – индекс резистентности; IP – индекс пульсации; МСК – максимальная скорость кровотока, см/с; \*различия с исходным уровнем статистически значимы; \*\*различия групп статистически значимы; данные представлены как Me (Q1; Q3) или как n (P), где n – число пациенток с признаком, P – доля пациенток с признаком в группе (%).

прессии VEGF ( $p<0,001$ ) – по сравнению с результатами контрольной группы.

**Оценка результатов УЗИ после терапии.** Результаты УЗИ органов малого таза с допплерометрией у пациенток с ХЭ без инфекта выявили статистически значимое улучшение параметров маточного кровотока в экспериментальной группе на фоне терапии. В то время как ультразвуковые параметры эндометрия (толщина, неоднородность структуры, эхогенность) сопоставимо улучшились в обеих группах, анализ гемодинамики показал существенные различия. В группе ФТ+БА установлено достоверное: снижение индексов резистентности и пульсации в маточной ( $p=0,002$ ;  $p=0,003$ ), дуговой ( $p=0,003$ ;  $p=0,006$ ), базальной ( $p=0,014$ ;  $p<0,001$ ) и спиральной ( $p=0,004$ ;  $p=0,001$ ) артериях; более значимое увеличение максимальной систолической скорости в дуговых ( $p=0,002$ ), радиальных ( $p<0,001$ ), базальных ( $p=0,004$ ) и спиральных ( $p=0,016$ ) артериях – по сравнению с группой ФТ (табл. 12, рис. 8 и 9).

### Результаты оценки безопасности

Во всех четырех группах не зафиксировано нежелательных явлений, связанных с исследуемым препаратом, включая серьезные. Однако в ходе исследования у двух пациенток были зарегистрированы головные боли, не связанные с приемом препарата.

### Обсуждение результатов

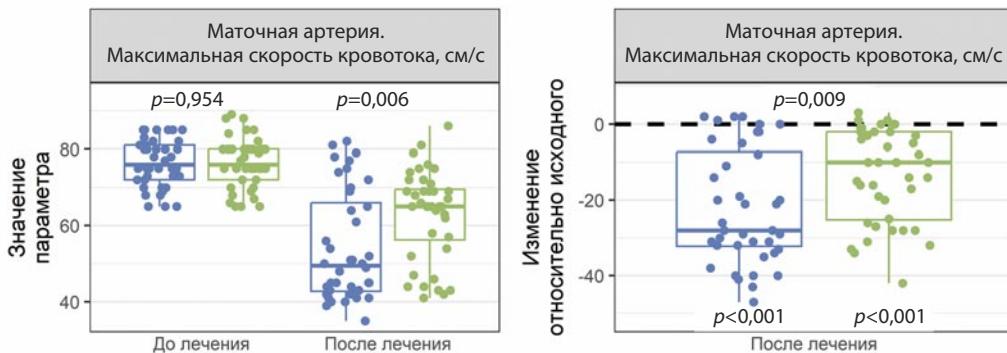
Таким образом, результаты динамической оценки включенных в исследование пациенток валидны для использования согласно поставленной исследовательской цели оценки эффективности и безопасности бовгигалуронидазы азоксимера для лечения ХЭ у пациенток, страдающих бесплодием маточного происхождения. Одновременно выполненное исследование представляет собой методологически уникальный для исследуемого препарата комплексный подход к оценке его эффективности, который позволяет оценить не только специфичные для ХЭ диагностические параметры, но и характеристики, ассоциированные с имплантационной состоятельностью эндометрия.

При анализе динамики числа CD138<sup>+</sup> клеток по данным ИГХ исследования (первичная конечная точка) установили, что во всех группах наблюдалось улучшение после проведенного курса лечения. При этом дополнение базисной терапии лиофилизатом бовгигалуронидазы азоксимера приводило как к статистически достоверному, так и клинически значимому усилиению эффективности в обеих когортах. Ранее В.Е. Локшин и соавт. (2023 г.) также продемонстрировали, что подавляющее воздействие на экспрессию клеток CD138<sup>+</sup> по результатам использования терапевтических схем с включением бовгигалуронидазы азоксимера регистри-

**Рис. 8. Динамика максимальной скорости кровотока в маточной артерии (см/с) при проведении УЗИ с допплерометрией у пациенток без причинно-значимого инфекта в полости матки.**

Fig. 8. Dynamic changes in the maximum uterine artery blood flow (cm/s) when using Doppler ultrasound in patients without any causative contagium in the uterine cavity

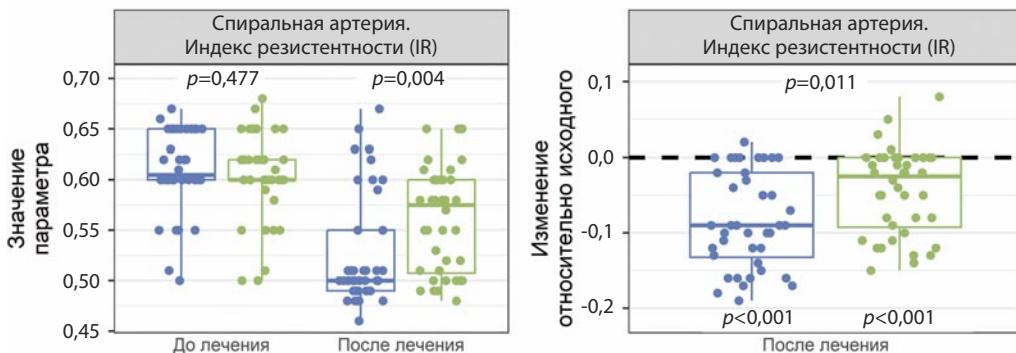
Группа  



**Рис. 9. Динамика индекса резистентности спиральной артерии при проведении УЗИ с допплерометрией у пациенток без причинно-значимого инфекта в полости матки.**

Fig. 9. Dynamic changes in the spiral artery resistance index when using Doppler ultrasound in patients without any causative contagium in the uterine cavity.

Группа  



ровалось значительно чаще, чем без бовгигалуронидазы азоксимера [11]. В настоящем исследовании доля женщин когорты с наличием причинно-значимого инфекта в полости матки, в эндометрии которых по результатам лечения не регистрировались плазматические клетки, достигла 77,5% в основной и 2,5% в контрольной группах соответственно ( $p<0,001$ ). Эффективность лечения в целом в когорте с отсутствием причинно-значимого инфекта в полости матки, получавшей в качестве базисного лечения только физиотерапию, было значимо ниже. Тем не менее и в этой когорте терапия лиофилизатом бовгигалуронидазы азоксимера позволила добиться клинически значимого снижения числа плазматических клеток до менее 5 в поле зрения (ключевой диагностический критерий) у 70% пациенток, тогда как в контрольной группе данный параметр был зарегистрирован у 40% ( $p<0,001$ ).

Бовгигалуронидаза азоксимер представляет собой тетастикулярную гигалуронидазу, отличительной особенностью которой, по сравнению с тканевыми гигалуронидазами, является способность метаболизировать низкомолекулярную гигалуроновую кислоту, накапливающуюся в очагах хронического воспаления и ответствен-

ную за запуск каскада провоспалительных реакций [23–26]. Это приводит к более выраженному снижению уровней провоспалительных цитокинов и пролиферации иммунокомпетентных клеток (в том числе В-лимфоцитов и NK-клеток), что убедительно продемонстрировали результаты ИГХ-анализа биоптатов эндометрия. Так, в обеих когортах добавление бовгигалуронидазы азоксимера к базисной терапии характеризовалось достоверно более низкой степенью экспрессии CD20 и CD56. Также было достигнуто значимое снижение экспрессии ФНО- $\alpha$ .

Снижение концентрации низкомолекулярной гигалуроновой кислоты также влияет на активность процессов фиброзообразования, предотвращая активацию фибробластов и фибробласт-миофибробластный переход. Это ведет к снижению продукции компонентов межклеточного матрикса и уменьшению степени выраженности фиброзирования [24, 27], что соотносится с данными уменьшения индекса резистентности спиральных артерий, полученными в ходе допплерометрического исследования.

В свою очередь, уменьшение выраженности лимфоидной инфильтрации ткани сопровождается снижением



# 20 лет вместе ЛОНГИДАЗА®

ЛОНГИДАЗА®  
фермент направленного  
действия для лечения ВЗОМТ

Начинает работать с 1 дня,  
действует комплексно<sup>1,2</sup>:

- ◆ разрушает биопленки
- ◆ снижает количество  
рецидивов в 6 раз



<sup>1</sup>ОХЛП. Инструкция к применению препарата Лонгидаза®.  
№ 009588 от 04.04.2025.

<sup>2</sup>Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В. и др.  
Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза  
у женщин репродуктивного возраста. Врач. 2022; 33 (8): 62–66.  
<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-13>.

 *Petrovax*

ООО «НПО Петровакс Фарм»  
142143, Московская область,  
г. Подольск, с.Покров, Сосновая ул., д. 1.  
тел./факс: +7(495)730-75-45/60,  
email: [info@petrovax.ru](mailto:info@petrovax.ru),  
[www.petrovax.ru](http://www.petrovax.ru)

LG.A.010.004 15122025

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

уровня ее васкуляризации за счет уменьшения рекрутинга мононуклеаров и соответствующего замедления ангиогенеза в связи со снижением продукции стимулирующих его факторов [23, 24]. В подтверждение этого тезиса в рамках настоящего исследования было показано достоверное более выраженное снижение экспрессии VEGF в группах с бовгигалуронидазы азоксимером.

Таким образом, полученный клинический результат в группах с включением лиофилизата бовгигалуронидазы азоксимера в терапевтическую схему лечения ХЭ опроверг положительным влиянием исследуемого препарата на гуморальный иммунитет и выраженными противовоспалительными и противофиброзными свойствами.

Важным аспектом терапевтического вмешательства при ХЭ является этиотропная антибиотикотерапия, однако ее эффективность в настоящее время неоднозначна [4, 19, 20]. Известно, что воздействие антибиотиков способно провоцировать формирование биопленок. Примечательно, что данный процесс регулируется, прямо или косвенно, сигнальной системой c-di-GMP. Это делает c-di-GMP ключевым регулятором, который управляет переходом бактерий от планктонного к биопленочному образу жизни, что, в свою очередь, определяет характер инфекции – острой или хронической [28]. Включение в терапию методов, разрушающих биопленки, способствует увеличению эффективности антибактериальной терапии. Доказано, что бовгигалуронидаза азоксимер повышает биодоступность antimикробной терапии: благодаря проявлению гигалуронидазной активности фермент разрушает гигалуроновую кислоту, входящую в состав матрикса и оболочки биопленки [26, 29]. Это в, свою очередь, увеличивает эффективность antimикробных средств в ситуации ан-

тибиотикорезистентности и повышает шанс на достижение искомого клинического эффекта, что и было продемонстрировано в настоящем исследовании.

## Заключение

На основании результатов проведенного исследования было установлено, что на фоне комплексной терапии ХЭ с использованием лиофилизата бовгигалуронидазы азоксимера в дозе 3000 МЕ по схеме 1 раз в 3 дня в течение 1 мес происходит:

- значимое снижение выраженности дисменореи с купированием боли уже в первом цикле после завершения лечения;
- значительное улучшение циркуляции кровеносных сосудов матки (по данным УЗИ с допплерографией);
- снижение, по данным гистероскопии, числа патологических находок, характерных для ХЭ, до 4 раз по сравнению с уровнем до лечения;
- редукция воспалительных морфологических признаков ХЭ вплоть до их полного купирования;
- выраженное снижение маркеров ХЭ, ассоциированных с патологическим лимфоцитарным ответом, в том числе способность приводить к исчезновению плазматических клеток у 2/3 пациенток на фоне приема antimикробных средств в сочетании с физиотерапией, у 1/3 пациенток – при лечении в сочетании с физиотерапией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Радзинский Виктор Евсеевич** – заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: оооо-ооо2-7428-0469

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: оооо-ооо2-5342-8129

**Михалева Людмила Михайловна** – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой ДЗМ». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: оооо-ооо3-2052-914X

**Силантьева Елена Сергеевна** – д-р мед. наук, зам. глав. врача, Клинический госпиталь «Лапино» ГК «Мать и Дитя». E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: оооо-ооо2-7667-3231

**Орехов Роман Евгеньевич** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, ФГАОУ ВО «РУДН им. Патрика Лумумбы». E-mail: romanorekhov@ya.ru

**Муллина Ирина Александровна** – канд. мед. наук, акушер-гинеколог гинекологического отделения, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко». E-mail: 211irina2111@gmail.com

**Митрелис Рина Юрьевна** – аспирант каф. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: abelyarrin@yandex.ru

Поступила в редакцию: 29.11.2025  
Поступила после рецензирования: 03.12.2025  
Принята к публикации: 04.12.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Viktor E. Radzinsky** – Honored Scientist of the Russian Federation, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: оооо-ооо2-7428-0469

**Mekan R. Orazov** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: оооо-ооо2-5342-8129

**Lyudmila M. Mikhaleva** – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Dir. Avtsyn Scientific Research Institute of Human Morphology; City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: оооо-ооо3-2052-914X

**Elena S. Silantyeva** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, Lapino Clinical Hospital, Mother and Child Group. E-mail: essdoktor@yandex.ru; ORCID: оооо-ооо2-7667-3231

**Roman E. Orekhov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhov@ya.ru

**Irina A. Mulkina** – Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynecologist, Semashko Russian Railways-Medicine Clinical Hospital. E-mail: 211irina2111@gmail.com

**Rina Yu. Mitrelis** – Graduate Student, Avtsyn Scientific Research Institute of Human Morphology. E-mail: abelyarrin@yandex.ru

Received: 29.11.2025  
Revised: 03.12.2025  
Accepted: 04.12.2025



# XX ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ. ЭНДОМЕТРИОЗ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ГИНЕКОЛОГИИ

20–23 января  
**2026**

Москва, ул. Академика Опарина, 4  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

## В рамках научной программы

- Пленарные заседания по различным аспектам репродуктивной медицины
- Международный курс эндоскопии в гинекологии
- Прямая трансляция операций из Центра и зарубежных клиник
- Мастер-классы под руководством лидеров мировой медицины
- Специальные сессии по использованию роботических и 3D-технологий, искусственного интеллекта в репродуктивной медицине
- Конкурс молодых учёных

## Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Российское общество эндометриоза
- Общество репродуктивной медицины и хирургии
- Российский Университет Медицины Минздрава России

## Руководители конгресса



**Г.Т. Сухих**

Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России»,  
академик РАН, профессор



**Л.В. Адамян**

Заместитель директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
главный внештатный специалист Минздрава России по гинекологии, заведующий кафедрой акушерства,  
гинекологии и репродуктивной медицины Российской Университета Медицины Минздрава России,  
академик РАН, профессор

В программе – инновационные исследования и практические решения с применением искусственного интеллекта в репродуктологии, генетике, иммунологии и экстракорпоральном оплодотворении у женщин при эндометриозе, онкофертильности, невынашивании беременности, преждевременной недостаточности яичников, спаечных процессах. Обзоры последних достижений в области 3D-визуализации, робототехники и космической медицине. Особое внимание будет уделено эндометриозу как междисциплинарной проблеме.

К участию приглашены более 70 знаковых экспертов, ведущих мировых учёных, хирургов, эмбриологов, генетиков, специалистов по ВРТ, которые представлят новейшие данные и эффективные международные практики:

M. Abrau (Бразилия), S. Angioni (Италия), T. Anderson (США), K. L. Annderson (Италия), B. Arabin (Германия), J. Arruda (Бразилия), Pere N. Barri (Испания), Z. Ben-Rafael (Израиль), S. Berga (США), J. Bigatti (Италия), S. Bettocchi (Италия), J. Carugno (США), V. Cela (Италия), A. Di Giovanni (Италия), G.C. Di Renzo (Италия), A.D. Ebert (Германия), T. Falcone (США), P. Felice (Италия), M. Friedman (Израиль), A. Gargiulo (США), A. Genazzani (Италия), S.-W. Guo (Китай), J. Gilabert-Estelles (Испания), J. Hamou (Франция), M. Jamal (США), K. Kawamura (Япония), H. Kenichiro (Япония), Ch. Köhler (Германия), Ph. Koninckx (Бельгия), A. Watrelot (Франция), A. Wattiez (ОАЭ), D. Valsky (Израиль), A. Vereczkey (Венгрия), M. Winter (США), D. Luciano (США), J. Marescaux (Франция), M. Malzoni (Италия), D. Marin (США), S. Marnitz (Германия), L. Mencaglia (Италия), M. Munro (США), F. Naftolin (США), C. Nezhat (США), Yo. Ota (Япония), I. Ota (Япония), N. Pluchino (Швейцария), Sh. Puntambekar (Индия), R. Resad (США), A. Romeo (Италия), T. Seçkin (США), T. Singer (США), O. Shawki (Египет), T. Simonchini (Италия), A. Stepanian (США), M. Surrey (США), H. Taylor (США), Y. Tevfik (Турция), H.-R. Tinneberg (Германия), R. Tozzi (Италия), N.R. Treff (США), A. Ussia (Италия), R. Xiangyan (Китай).

**Формат проведения:** очно, бесплатно, необходима регистрация  
**БАЛЛЫ НМО ПРИ ОЧНОМ УЧАСТИИ**

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



Официальный сайт  
конгресса



Сайт  
ООО «МЕДИ Экспо»

Реклама



Письмо в редакцию

# Концептуальные подходы к лечению нейрохирургической патологии (на примерах хронических субдуральных гематом и тяжелых ушибов мозга)

Л.Б. Лихтерман<sup>1</sup>✉, В.А. Охлопков<sup>1</sup>, А.Д. Кравчук<sup>1</sup>, Б.Л. Лихтерман<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

✉Likhterman@nsi.ru

**Аннотация**

**Введение.** Общая тенденция развития современной нейрохирургии характеризуется ранней визуализацией очаговой патологии мозга, концептуальными подходами к тактике лечения и минимизацией самих оперативных вмешательств.

**Цель.** Разработать новые парадигмы лечения хронических субдуральных гематом (ХСГ) и очаговых ушибов мозга тяжелой степени.

**Материалы и методы.** Верифицированные наблюдения ХСГ (765 наблюдений) и тяжелых ушибов мозга (170 наблюдений). Использовались нейровизуализационные методы: магнитно-резонансная и компьютерная томография в динамике, включая ближайший и отдаленный периоды.

**Результаты.** Установлено, что основным фактором существования и периодического увеличения ХСГ является гиперфибринолиз содержимого полости гематом (в 6–60 раз выше, чем в периферической крови тех же больных), что способствует геморрагиям из новообразованных уродливых сосудов капсулы. На этом основании вместо радикальной операции предложена минимально инвазивная хирургия (кратковременное дренирование), обеспечивающая полное рассасывание капсулы и ее содержимого с хорошими клиническими результатами в 94,7% и десятикратным снижением летальных исходов (до 1,2%). Сформулирована концепция саногенеза тяжелого ушиба мозга. Основываясь на ней, определены показания к консервативному лечению этой категории пострадавших. При сравнении результатов лечения сопоставимых групп пострадавших с тяжелыми ушибами мозга хорошее восстановление было статистически чаще у леченных консервативно, чем у оперированных (52,5% против 28,2%), а грубая инвалидизация, напротив, оказалась в группе леченных консервативно достоверно ниже (9% против 20,6%); летальность также наблюдалась ниже у леченных консервативно (5,1% против 13,0%).

**Заключение.** Представляется, мы привели убедительные примеры, когда благодаря разработанным нами научным концептуальным подходам удалось добиться лучших результатов лечения, чем при действиях по здравому смыслу. Этот опыт следует распространить на другие противоречивые ситуации в выборе тактики лечения нейрохирургической патологии головного мозга.

**Ключевые слова:** саногенез, врачебная этика, исходы черепно-мозговой травмы, концептуальный подход, хроническая субдуральная гематома, очаговые ушибы мозга.

**Для цитирования:** Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А., Кравчук А.Д., Лихтерман Б.Л. Концептуальные подходы к лечению нейрохирургической патологии (на примерах хронических субдуральных гематом и тяжелых ушибов мозга). Клинический разбор в общей медицине. 2025; 6 (12): 136–140. DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00741

Letter

## Conceptual approaches to the treatment of neurosurgical pathology (based on examples of chronic subdural hematomas and severe brain contusions)

Leonid B. Likhterman<sup>1</sup>✉, Vladimir A. Okhlopkov<sup>1</sup>, Alexander D. Kravchuk<sup>1</sup>, Boleslav L. Lichterman<sup>2</sup><sup>1</sup> Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia;<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉Likhterman@nsi.ru

**Abstract**

**Introduction.** General development tendency for modern neurosurgery is characterized by neuroimaging of focal brain damage at an early stage, choice of conceptual approaches to treatment tactics and minimization of operative interventions themselves.

**Objective:** to develop new treatment paradigm for chronic subdural haematoma, severe focal brain damage.

**Material and methods.** Verified observations of chronic subdural haematoma (765 cases) and severe brain damage (170 cases) entered the study. The following neuroimaging modalities were used: MRI and CT in dynamics, including early and delayed periods.

**Results.** It was estimated that the main factor for existence and periodical development of CSH was hyperfibrinolysis of hematoma contents (which was 6–60 time higher than in the peripheral blood of similar patients), thus provoking (stimulating) hemorrhage from newly formed abnormal CSH capsule vessels. Considering that, minimally invasive surgery (short-term drainage) was proposed instead of radical surgery, thus ensuring complete resorption of haematoma and its capsule with good clinical recovery in 94.7% of cases and ten-fold decrease of lethal outcomes (up to 1.2%). The concept of sanogenesis was formulated for severe focal brain damage, based on which indications for conservative treatment of this group of patients were determined. The comparative analysis of treatment outcomes in groups of severe brain damage showed that good recovery was statistically more frequent in cases of conservative and not operative treatment (52.5% versus 28.2%). On the contrary, severe disability and lethality were statistically lower in the conservative group of patients than in the operative one (9% versus 20.6% and 5.1% versus 13.0% correspondingly).

**Conclusion.** In our opinion, our results seem convincing; we managed to achieve better results of treatment when acting by the developed conceptual approaches and not by common sense. We suppose that our experience is a good example to be used in other conflicting situations considering the choice of treatment tactics in patients with neurosurgical brain pathology.

**Keywords:** sanogenesis, medical ethics, head injury outcomes, conceptual approach, chronic subdural haematoma, focal brain damage.

**For citation:** Likhterman L.B., Okhlopkov V.A., Kravchuk A.D., Licherman B.L. Conceptual approaches to the treatment of neurosurgical pathology (based on examples of chronic subdural hematomas and severe brain contusions). *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 136–140 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00741

## Введение

Существуют разные подходы к решению медицинской задачи (рис. 1) [1]. Они могут быть: 1) линейными (т.е. простыми, очевидными и часто эффективными) и 2) концептуальными (т.е. сложными, требующими специальных исследований, но способные круто изменить ситуацию).

## Хронические субдуральные гематомы

По здравому смыслу при хронических субдуральных гематомах (ХСГ) четко решается проблема их радикального лечения – одномоментное полное удаление лежащего поверхности «кровяного мешка» вместе с его содержимым и капсулой через широкую трепанацию (линейный подход). Так поступали на протяжении многих десятилетий, да и сегодня – нередкость [2–6].

Однако длительно сдавленный хронической гематомой мозг, особенно у пожилых и стариков, не может быстро расправиться. И это создает реальную угрозу коллапса мозга и различных осложнений – от напряженной пневмоцефалии до повторных кровоизлияний. Летальность при радикальном методе лечения ХСГ достигает 12–18% [7–12].

Проведенные нами исследования доказали, что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение ХСГ, является гиперфибринолиз внутригематомной среды. Он обусловлен накоплением в полости гематомы продуктов деградации фибринна, превышающих в 6–60 раз аналогичные показатели в периферической крови у тех же больных. При гиперфибринолизе различные, часто незначительные, внешние и внутренние факторы легко провоцируют макро- и/или микрокровоизлияния из неполноценных сосудов капсулы хронической гематомы (рис. 2) [9, 13, 14].

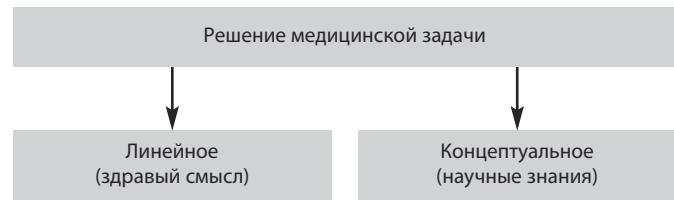
Поэтому, как показали наблюдения, эвакуировать хроническую гематому и ее капсулу не следует. Мы выдвинули новую парадигму лечения ХСГ. Вместо трепанации черепа с одномоментным удалением целиком ХСГ достаточно минимально инвазивного изменения внутригематомной среды, что запускает процесс саногенеза гематомы и ее капсулы.

Как показал опыт, обычно клиническое состояние больных улучшается уже в первые сутки после дренирования. Полная резорбция хронической гематомы вместе с капсулой происходит в течение 1,0–2,5 мес [7, 9, 15].

Результаты концептуального подхода превзошли ожидания: в 94,7% – хорошее восстановление, в 4,1% – повторные операции. На репрезентативном материале (765 верифицированных наблюдений ХСГ) смертность сократилась на порядок (1,2% против 12–18%); тяжелые

**Рис. 1. Подходы к решению медицинской задачи.**

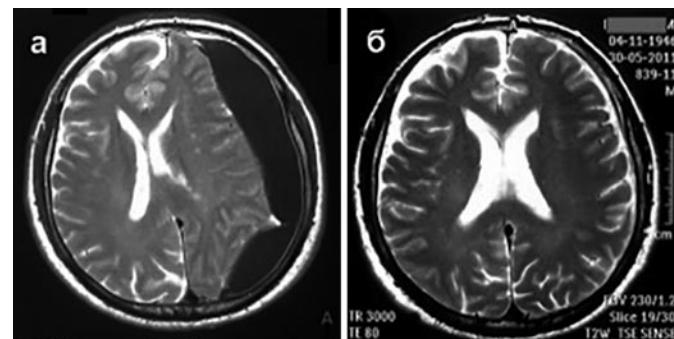
*Fig. 1. Medical decision making.*



**Рис. 2. Макропарипилляры наружной капсулы ХСГ.**

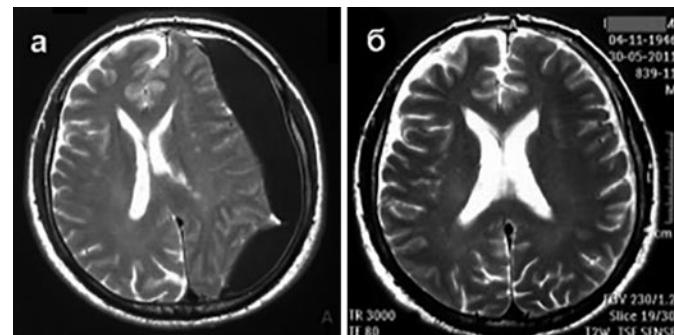
**Окраска – гематоксилин-эозин; ув. 200.**

*Fig. 2. Macrocappillaries of the external CSH capsule (hematoxylin-eosin, x200).*



**Рис. 3. МРТ-динамика левосторонней ХСГ у 67-летнего больного: МРТ от 10.03.2011: а – аксиальный срез, режим Т2 – видна обширная ХСГ в левой лобной и теменной областях и ее наружная капсула; б – спустя 2,5 мес после закрытого наружного дренирования гематомы; ХСГ исчезла, срединные структуры не смещены, конвекситальные субарахноидальные щели хорошо определяются с обеих сторон.**

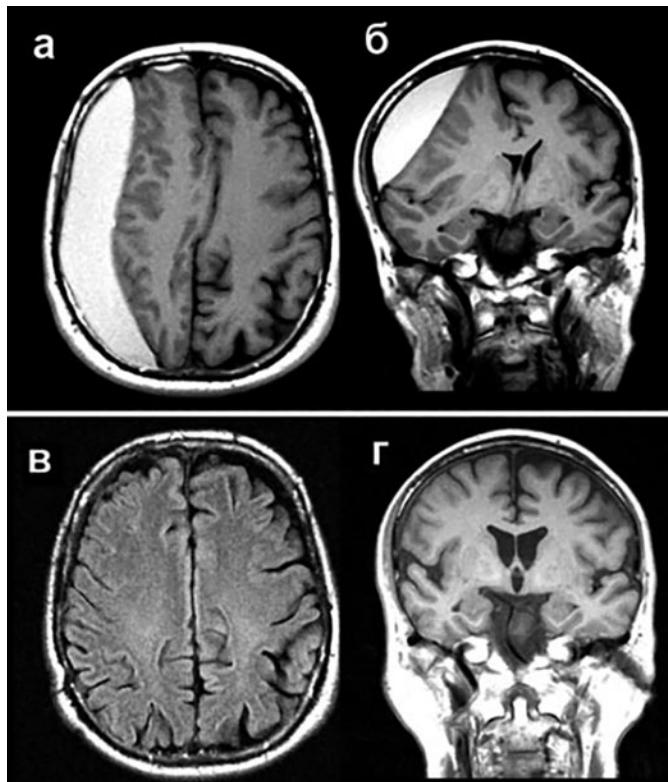
*Fig. 3. MRI dynamics of left-sided CSH in a 67 y.o. patient: MRI dated 10.03.2011: a – axial scan, T2 image – extensive hematoma in the left frontal and parietal regions with its external capsule is visible; b – 2.5 months after closed external drainage of hematoma; hematoma has disappeared, midline structures are not displaced, convexal subarachnoid spaces are clearly defined on both sides.*



осложнения, обусловленные коллапсом мозга, исчезли. Длительный катамнез (свыше 10 лет) и методы нейроризуализации подтвердили эффективность и надежность новой парадигмы лечения ХСГ (рис. 3–5) [7, 9, 16–19].

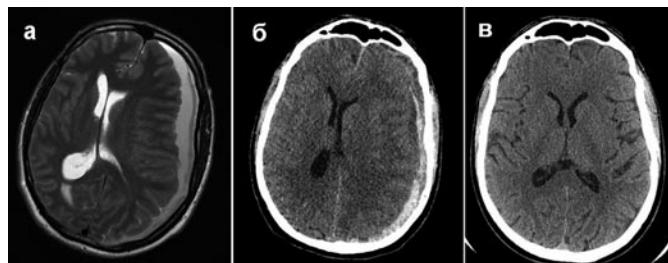
**Рис. 4. МРТ-динамика при ХСГ у 64-летнего больного. Аксиальный и фронтальный срезы (T1): а, б – до операции (22.04.2018): видна обширная гиперденсивная ХСГ лобно-теменно-затылочной области справа; смещение срединных структур влево на 11 мм; в, г – спустя 14 мес (27.07.2019) после закрытого наружного дренирования гематомы; полная резорбция гематомы и капсулы; стойкое клиническое выздоровление.**

Fig. 4. MRI-dynamics of CSH in a 67-y.o. patient. Axial and frontal scans (T1 image). a, b – before surgery (22.04.2018): a vast hyper-dense CSH of fronto-parieto-occipital area on the right is visualized; 11-mm midline shifting to the left; c, d – 14 months (27.07.2019) after closed external hematoma drainage; complete resorption of hematoma and its capsule; stable clinical recovery.



**Рис. 5. Динамика левосторонней ХСГ у 54-летнего пострадавшего: а – МРТ (T2), аксиальный срез, до операции; б – КТ, аксиальный срез, до операции; в – КТ, аксиальный срез, через 2 мес после закрытого наружного дренирования; полная резорбция гематомы и ее капсулы.**

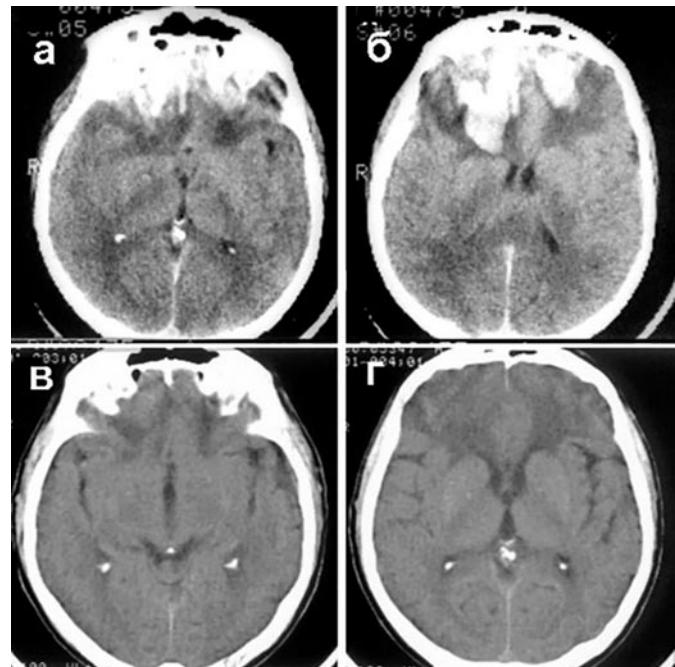
Fig. 5. Dynamics of CSH in a 54-y.o. patient. a – MRI (T2), axial scan, before surgery; b – CT, axial scan, before surgery; c – CT, axial scan, 2 months after closed external hematoma drainage; complete resorption of hematoma and its capsule.



Иная картина в тех клиниках, где до сих пор придерживаются радикальной хирургии ХСГ. Например, у польских коллег по данным 2019 г. [6] показатели и летальных исходов, и повторных операций на сопоставимом числе (480) наблюдений ХСГ оказались гораздо выше (15,6 и 18,7% соответственно).

**Рис. 6. КТ-динамика ушиба мозга тяжелой степени. Пострадавший К., 70 лет. Консервативное лечение. Клиническое выздоровление. а, б – 4-е сутки после ЧМТ; в, г – 31-е сутки.**

Fig. 6. CT dynamics of severe brain contusion. Patient K., 70 y.o. Conservative treatment. Clinical recovery. a, b – 4 days after head injury; c, d – 31 days after head injury.



Надо сказать, что наш концептуальный подход к лечению ХСГ – не единственный. В последние годы появился и успешно развивается в России, прежде всего в нейрохирургическом Институте им. А.Л. Поленова, новый концептуальный подход, основанный на роли капсулы ХСГ в поддержании существования гематомы [20–22]. Эндоваскулярное выключение средней оболочечной артерии приводит к постепенной (через 3–6 мес) неинвазивной резорбции капсулы ХСГ, лишенной кровоснабжения [23–25]. Эндоваскулярное лечение с успехом применяется при компенсированном состоянии больных. Ахиллесовой пятой метода является его дороговизна (свыше 300 тыс. руб. стоят проводники, катетеры, контрастные вещества), не сопоставимая с таковой при дренировании. В связи с длительностью процесса восстановления применение эндоваскулярного метода лечения ХСГ резко ограничено, в острых ситуациях недопустимо.

Полагаем, что в настоящее время, кроме особых случаев, прибегать к радикальной операции при ХСГ – это антиэтика со всеми ее негативными последствиями.

К сожалению, безнаказанная врачебная антиэтика процветает, а врачебную этику забывают либо игнорируют.

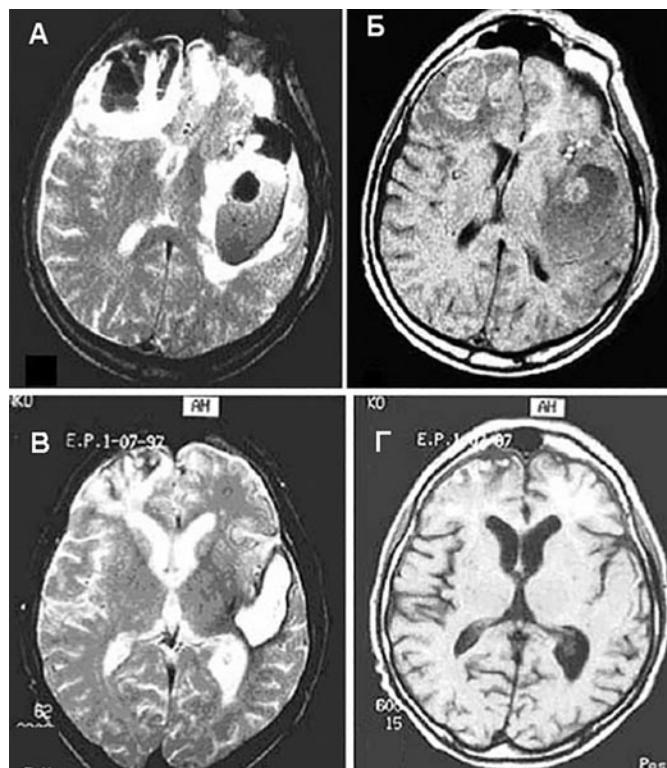
Подчеркнем, понятие «здравый смысл» в медицине не отменяется, но гиппократовский принцип *non nocere* обычно оказывается на стороне логики научных знаний.

### Тяжелые очаговые ушибы головного мозга

Приняты следующие показания для хирургического вмешательства при очаговых ушибах тяжелой степени: 1) стойкое пребывание пострадавшего в фазе грубой

**Рис. 7. МРТ-динамика внутримозговой гематомы и очага ушиба.**  
Пострадавший Т., 64 лет. Консервативное лечение. Хорошее восстановление. МРТ в режимах T2 и T1: а, б – третьи сутки после ЧМТ; в, г – спустя 74 сут после ЧМТ.

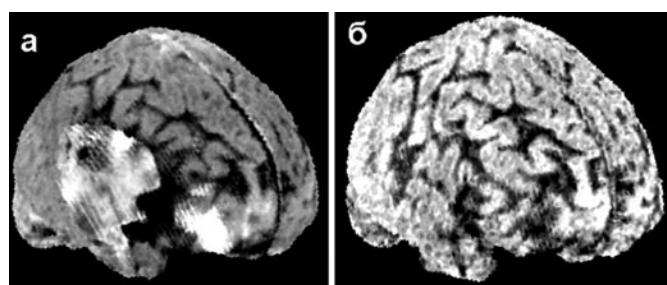
Fig. 7. MRI dynamics of intracerebral hematoma and contusion area. Patient T., 64 y.o. Conservative treatment. Good recovery. MRI (T2 and T1 images): а, б – 3 days after head injury; в, г – 74 days after head injury.



**Рис. 8. КТ-динамика ушиба тяжелой степени лобно-височных отделов правого полушария. Пострадавший С., 58 лет.**

Трехмерное КТ выделение головного мозга: а – при поступлении, б – через 26 сут после ЧМТ.

Fig. 8. CT dynamics of severe fronto-temporal contusion of the right hemisphere. The injured S., aged 58, 3D-CT of the brain: а – on admission, б – in 26 days after head injury.



клинической декомпенсации; 2) состояние сознания в пределах сопора или комы (ниже 10 баллов по шкале Глазго); 3) выраженные клинические признаки дислокации ствола; 4) объем очага размозжения при гомогенности его структуры по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) больше 50 см<sup>3</sup> при лобной локализации и больше 30 см<sup>3</sup> при височной дислокации; максимальный диаметр внутримозговой гематомы больше 4 см; 5) выраженные КТ и МРТ признаки боковой (смещение срединных структур свыше 5 мм) и/или аксиальной (грубая деформация

**Таблица 1. КТ-динамика саногенеза очагов размозжения**  
Table 1. CT dynamics of sanogenesis of crush lesions

Нарастание перифокального и долевого отека	1–7 сут
Увеличение очагов размозжения	1–10 сут
Регресс перифокального и долевого отека	14–28 сут
Переход из гиперденсивной в изоденсивную фазу	3–4 нед
Переход из изоденсивной в гиподенсивную фазу	4–5 нед
Резорбция очага размозжения	5–7 нед
Расправление желудочковой системы	3–5 нед

**Таблица 2. Исходы ЧМТ при тяжелых очаговых повреждениях вещества головного мозга (шкала исходов Глазго)**

Table 2. Outcomes of TBI with severe focal lesions of the brain substance (Glasgow Outcome Scale)

Шкала исходов Глазго	Оперированные (n=92)	Неоперированные (n=78)
Хорошее восстановление	28,2%	52,5%*
Умеренная инвалидизация	33,7%	30,7%
Грубая инвалидизация	20,6%**	9,0%
Вегетативный статус	4,3%	2,5%
Смерть	13,0%	5,1%

\*p<0,001; \*\*p<0,05.

охватывающей цистерны) дислокации мозга [26–34]. Однако всегда надо помнить: оперируется человек, а не картинка. И к каждому случаю подходить с позиций клинического мышления.

Приведем примеры клинического мышления. По принятым критериям представленные на рис. 6 геморрагические очаги ушиба-размозжения мозга у 70-летнего больного подлежат оперативному удалению. Но учитывая, как их перенесет больной – по сохранности сознания, очаговым и соматическим показателям – предпочли почасовое наблюдение в динамике и консервативное лечение, результаты которого полностью оправдали отход от принятых стандартов. Очаговые ушибы тяжелой степени резорбировались, на их месте гиподенсивные зоны. Главное – спустя 31 сут состояние больного хорошее, жалоб нет. В психическом и неврологическом статусе без изменений, за исключением аносмии. Спустя 3 мес пациент вернулся к привычной профессиональной деятельности.

Другое наблюдение. Пострадавший 78 лет получил тяжелую черепно-мозговую травму (ЧМТ). На МРТ – значительных размеров внутримозговая гематома слева и крупный очаг размозжения справа (рис. 7). Общее состояние средней тяжести, умеренное оглушение, без грубой неврологической симптоматики. Учитывая возраст, от немедленной радикальной операции с учетом двусторонности патологии и неизбежной травматичности решено воздержаться, продолжая почасовое наблюдение и консервативную терапию. В динамике – постепенное улучшение состояния с хорошим восст

новлением. Контрольная МРТ спустя 74 дня показала резорбцию внутримозговой гематомы слева с появлением на ее месте ликворной кисты; рассасывание и организацию очага ушиба размозжения справа; расправление сдавленных боковых желудочков.

И еще одно наблюдение ушиба тяжелой степени, леченного консервативно с положительным клиническим результатом, представлено на рис. 8.

В табл. 1 дана суммарная динамика саногенеза очаговых ушибов-размозжений головного мозга.

В табл. 2 приведены результаты оперативного и консервативного подходов к лечению ушибов головного мозга, подчеркнем, тяжелой степени.

Анализ наблюдений позволил предложить концепцию расширения показаний к консервативному лечению тяжелых очаговых повреждений вещества головного мозга. Она основана на следующих позициях:

- собственные саногенные механизмы организма при корректионной терапии достаточно часто эффективны при повреждениях мозгового вещества;
- исключается напряжение и срыв саногенных механизмов с нередким созданием новых патогенных ситуаций при хирургической агрессии;
- удается часто предупреждать или лучше лечить вторичные повреждения центральной нервной системы.

## Заключение

Разработанные научные концептуальные подходы позволили добиться лучших результатов лечения, чем при стандартных действиях. Об этом свидетельствуют приведенные клинико-нейровизуализационные данные.

Полученный опыт может оказаться полезным для разрешения других противоречивых ситуаций в лечении нейрохирургической патологии головного мозга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лихтерман Леонид Болеславович** – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко».

E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo2-9948-9816

**Охлопков Владимир Александрович** – канд. мед. наук, доц., нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo1-8911-2372

**Кравчук Александр Дмитриевич** – д-р мед. наук, проф., нейрохирург, вед. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: kravtchouk@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo2-3112-8256

**Лихтерман Болеслав Леонидович** – д-р мед. наук, проф., Институт социальных наук, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: likhterman\_b\_l@sechenov.sechenov.ru;  
ORCID: оooo-ooo2-3453-4380

Поступила в редакцию: 24.11.2025

Поступила после рецензирования: 25.11.2025

Принята к публикации: 27.11.2025

---

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Leonid B. Likhterman** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery.

E-mail: Likhterman@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo2-9948-9816

**Vladimir A. Okhlopkov** – Neurosurgeon, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo1-8911-2372

**Alexander D. Kravchuk** – Neurosurgeon, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery. E-mail: kravtchouk@nsi.ru; ORCID: оooo-ooo2-3112-8256

**Boleslav L. Lichterman** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: likhterman\_b\_l@sechenov.sechenov.ru; ORCID: оooo-ooo2-3453-4380

Received: 24.11.2025

Revised: 25.11.2025

Accepted: 27.11.2025

## ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ<sup>2,3</sup>



### НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ<sup>1</sup>

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки.  
Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА



500 мг



500 мг

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ



1000 мг



1000 мг

### МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА<sup>1</sup>

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг



1000 мг

#### Базовая информация о препарате Ранекса от 12.09.2025.

Действующее вещество: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Режим дозирования и способ применения:** Таблетки препарата Ранекса следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разламывая и не разжевывая. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза ранолазина составляет 2000 мг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); почечная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IА (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, сotalол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). 2. Alexopoulos D, Kochiadakis G, Afthondis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. 3. Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiolog 2015 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.

← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения.  
характеристике лекарственного препарата Ранекса® RU\_Ran\_05\_2025\_v1\_print, одобрен 14.10.2025

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com





## Лекция

# Современные представления о связи между профилем рецепторного связывания и клиническими эффектами антипсихотиков

В.А. Чинарев<sup>✉1,2</sup>, Е.В. Малинина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Оblastная клиническая специализированная психоневрологическая больница №1», Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

<sup>✉</sup>va.chinarev@bk.ru

## Аннотация

В лекции рассматриваются современные представления о связи рецепторного профиля антипсихотиков (АП) с их клинической эффективностью и профилем безопасности. Ключевой механизм купирования позитивной симптоматики психотических расстройств – модуляция дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов, реализуемая антагонизмом (типовы АП, высокий риск экстрапирамидных симптомов) или частичным агонизмом (атипичные АП). Снижение риска экстрапирамидных симптомов у атипичных АП преимущественно обусловлено высоким сродством к серотониновым 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам, что также опосредует улучшение негативной симптоматики через усиление префронтальной дофаминергической передачи. Клинические эффекты АП определяются их мультирецепторным взаимодействием: антагонизм H<sub>1</sub>-рецепторов коррелирует с седацией и метаболическими нарушениями, агонизм 5-HT<sub>1A</sub> – с анксиолитическим и прокогнитивным действием, антагонизм α<sub>1</sub>-адренорецепторов – с влиянием на позитивные симптомы. Перспективными мишенями для терапии резистентных негативных и когнитивных расстройств выступают D<sub>3</sub>-рецепторы, TAAR<sub>1</sub>, mGluR и опиоидные системы. Современные данные подчеркивают необходимость перехода от дихотомической классификации к персонализированному назначению АП на основе их специфического рецепторного профиля.

**Ключевые слова:** антипсихотические средства, антипсихотики, рецепторы, шизофрения, психофармакотерапия.

**Для цитирования:** Чинарев В.А., Малинина Е.В. Современные представления о связи между профилем рецепторного связывания и клиническими эффектами антипсихотиков. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (12): 141–145, DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00742

## Lecture

# Current understanding of the relationship between the binding profile of receptors and the clinical effects of antipsychotic drugs

Vitaly A. Chinarev<sup>\*1,2</sup>, Elena V. Malinina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>✉</sup>va.chinarev@bk.ru

## Abstract

The lecture discusses current ideas about the relationship between the receptor profile of antipsychotic drugs (APs) and their clinical efficacy and safety. The key mechanism for treating the positive symptoms of psychotic disorders is modulation of dopamine D<sub>2</sub> receptors, achieved through antagonism (typical APs, with a high risk of extrapyramidal side effects) or partial agonism (atypical APs). The reduced risk of extrapyramidal side effects in atypical APs is mainly due to their high affinity for serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors, which also contributes to the improvement of negative symptoms by increasing prefrontal dopamine transmission. The therapeutic effects of APs are determined by their multifaceted receptor interaction: H1 receptor antagonism is associated with sedation and metabolic side effects, 5-HT<sub>1A</sub> agonism has anxiolytic and cognitive benefits, and alpha1-adrenergic antagonism affects positive symptoms. Promising targets for the treatment of resistant negative and cognitive disorders include D<sub>3</sub> receptors, TAAR<sub>1</sub>, mGluR, and opioid systems. Currently, there is a need to move away from a dichotomous classification and towards personalized prescription of antipsychotic medications based on the specific receptor profile of each patient. Antipsychotics are used to treat schizophrenia and other psychotic disorders. The current data emphasize the importance of tailoring treatment to the individual patient's needs.

**Keywords:** antipsychotics, antipsychotics, receptors, schizophrenia, psychopharmacotherapy.

**For citation:** Chinarev V.A., Malinina E.V. Current understanding of the relationship between the binding profile of receptors and the clinical effects of antipsychotic drugs. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (12): 141–145 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.12.00742

## Введение

Фармакотерапия антипсихотическими препаратами (АП) берет свое начало в 1952 г. с внедрения в клиническую практику хлорпромазина, ставшего прототипом «типовых» АП [1]. За этим последовали разработка и выход на фармацевтический рынок множества других представителей класса типичных АП. Значительная веха была достигнута в 1970-х годах с появлением клозапина, чей профиль на доклиническом и клиническом уровнях представлял существенную новизну. Парадоксальным образом, однако, полная оценка его декларируемой эффективности и утверждение уникальной

роли в качестве терапии первой линии при резистентной к лечению шизофрении произошли лишь после его временного вывода и последующего использования после 1990 г. Существенное ограничение клинического использования клозапина диктовалось его профилем безопасности, включающим угрожающие жизни осложнения, и необходимостью скрупулезного терапевтического контроля. Кардинальный пересмотр антипсихотической стратегии стал возможен лишь с появлением в 2003 г. арипипразола, фармакодинамика которого основана на концепции частичного агонизма дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> (D<sub>2</sub>R/D<sub>3</sub>R) [2].

Типичные АП (например, галоперидол, флуфеназин, перфеназин) характеризуются высоким сродством и антагонистической активностью в отношении  $D_2R$ , что клинически коррелирует со значительной склонностью индуцировать экстрапирамидные симптомы и другие двигательные расстройства. В противоположность этому атипичные АП реализуют свой эффект за счет воздействия на множественные рецепторные системы, причем соотношение аффинностей к  $D_2R$  и серотониновым 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторам считается важными детерминантами как антипсихотической эффективности, так и низкого риска развития побочных эффектов [3]. Несмотря на широкое распространение данной дихотомической классификации, ряд вопросов требует пересмотра существующей таксономии, основанной на предполагаемых механизмах действия. Примечательно, что даже некоторые типичные соединения, такие как хлорпромазин, имеют определенную степень связывания с 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторами, что традиционно считается характеристикой атипичности. Более того, несмотря на формальное отнесениеベンзамидов (например, амисульприда) к типичным АП, они ассоциированы с минимальным риском индукции значимых двигательных нарушений [4]. Дополнительным аргументом против жесткого разделения является то, что способность вызывать экстрапирамидные симптомы часто носит дозозависимый характер, а не определяется исключительно классовой принадлежностью препарата [5].

Таким образом, спустя почти 70 лет с начала использования хлорпромазина в клинической практике фундаментальные механизмы действия АП в ряде аспектов остаются не до конца раскрытыми. Несмотря на многолетние исследования, формирование исчерпывающей модели их фармакодинамики представляет значительную сложность. Действие АП, по-видимому, детерминировано их трехмерной химической структурой, опре-

деляющей специфический профиль аффинности к нейрорецепторам, взаимодействие с которыми инициирует каскад нисходящих внутриклеточных сигнальных механизмов, приводящих к последовательности биохимических событий, которые модулируют активность ключевых ферментов и экспрессию генов, опосредуя конечный терапевтический и побочный эффекты. Учитывая экстенсивный спектр потенциальных молекулярных мишней, подверженных регуляции со стороны АП, в настоящей лекции представлен синтез последних достижений в понимании их фармакодинамических свойств.

### Профиль связывания рецепторов

Весь класс АП преимущественно воздействует на постсинаптические дофаминовые рецепторы типа  $D_2$ , что существенно затрудняет идентификацию молекул, обладающих антипсихотической активностью, но лишенных значимого сродства к  $D_2R$ . Хотя блокада  $D_2R$  традиционно рассматривалась в качестве основополагающего свойства АП, за последние 20 лет на фармацевтический рынок были введены новые представители класса, имеющие частично-агонистическую активность в отношении данного рецептора [6]. Более того, большинство АП взаимодействуют с широким спектром рецепторных мишней (см. таблицу).

### Дофаминовые рецепторы

Дофаминовые рецепторы занимают центральное место в механизме действия практически всех доступных АП, имеющих значимое сродство к  $D_2R$  [7]. Антагонизм в отношении  $D_2R$  прочно ассоциирован со способностью АП редуцировать патологическую значимость сенсорных стимулов, лежащую в основе позитивной симптоматики психотических расстройств [6, 8]. Исследования методом позитронно-эмиссионной томографии показали, что терапевтическая эффективность

Рецепторный профиль антипсихотических средств и предполагаемые клинические эффекты Receptor profile of antipsychotics and expected clinical effects		
Рецептор	Действие АП	Предполагаемая направленность действия
<b>Дофаминовые рецепторы</b>		
$D_1$	Агонизм	Негативные симптомы
$D_2$	Антагонизм/частичный агонизм	Позитивные симптомы
$D_3$	Антагонизм/частичный агонизм	Когнитивные и негативные симптомы
$D_4$	Антагонизм	Когнитивные и негативные симптомы
<b>Серотониновые рецепторы</b>		
5-HT <sub>1A</sub>	Агонизм	Когнитивные, тревожные, депрессивные симптомы
5-HT <sub>2A</sub>	Антагонизм	Негативные симптомы
5-HT <sub>7</sub>	Антагонизм	Когнитивные, тревожные, депрессивные симптомы
<b>Другие рецепторы</b>		
$\alpha_7nACh$	Агонизм	Когнитивные симптомы
$mAMP M_1/M_4$	Агонизм	Позитивные и негативные симптомы
$H_1$ (гистаминовый)	Антагонизм	Симптомы возбуждения, тревоги
$\alpha_1$ -Адренорецептор	Антагонизм	Позитивные симптомы
$\alpha_2c$ -Адренорецептор	Антагонизм	Когнитивные, негативные, депрессивные симптомы
$mGluR_2/3$	Агонизм/аллостерическая модуляция	Когнитивные симптомы
$\sigma_1$	Антагонизм	Негативные симптомы
TAAR <sub>1</sub>	Агонизм	Позитивные, негативные, когнитивные симптомы

реализуется в пределах четкого диапазона (окна) занятости  $D_2$ -подобных рецепторов стриатума, варьирующегося от 60 до 80% [8]. Данный уровень рецепторной блокады надежно коррелирует с клинической эффективностью препаратов, подчеркивая ключевую роль модуляции дофаминергической передачи через  $D_2R$ .

Арипипразол, брексипразол и карипразин представляют новый класс АП, функционирующих в качестве «стабилизаторов дофаминергической передачи» благодаря их свойствам частичных агонистов  $D_2R/D_3R$  [9]. Фармакологическая активность характеризуется функциональным дуализмом: они способны выступать либо как агонисты, либо как антагонисты в зависимости от локальной концентрации эндогенного дофамина. Согласно данной концепции, частичные агонисты  $D_2R$  проявляют функциональный антагонизм в мезолимбической системе, где гипердофаминергическое состояние ассоциировано с позитивной симптоматикой. Одновременно они реализуют функциональный агонизм в мезокортикальном пути, характеризующемся сниженным уровнем дофамина, что потенциально смягчает негативные и когнитивные симптомы или, как минимум, предотвращает их усугубление. Фармакокинетические различия существуют внутри этой группы: брексипразол обладает наибольшим сродством к  $D_2R$ , за ним следуют арипипразол и карипразин. Однако брексипразол отличается более низкой внутренней активностью на  $D_2R$  по сравнению с арипипразолом, что теоретически сопряжено с меньшей частотой активирующих побочных эффектов [10].

Клинически эффективные дозировки рисперидона, галоперидола, оланzapина и луразидона не обеспечивают существенной занятости дофаминовых рецепторов  $D_3$  ( $D_3R$ ) *in vivo*, несмотря на их близкую аффинность к  $D_2R$  и  $D_3R$  *in vitro* [11]. Учитывая обильную экспрессию  $D_3R$  в лимбических областях мозга, включая вентральный стриатум, которые регулируют мотивацию и процессы вознаграждения, АП с селективным сродством к  $D_3R$  относительно  $D_2R$  приобретают особое значение. Карипразин, обладающий фармакологическим профилем частичного агониста  $D_3R/D_2R$ , представляет значительный терапевтический интерес для купирования расширенного симптомокомплекса при шизофрении, в особенности когнитивных нарушений и негативной симптоматики. Данный фактор определяет растущий интерес к  $D_3R$  в качестве приоритетной мишени для разработки стратегий преодоления терапевтической резистентности [12].

Роль префронтальной дофаминергической передачи через рецепторы  $D_1$  ( $D_1R$ ) в патофизиологии когнитивных и негативных нарушений при шизофрении признается значимой, однако фармакологическая модуляция  $D_1R$  характеризуется противоречивыми клиническими результатами [13]. Некоторые АП проявляют активность на  $D_1R$ , выступая в роли обратных агонистов (хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол) или агонистов (клозапин) [14]. Нисходящие внутриклеточные процессы, инициируемые активацией  $D_1R$ , предположительно включают взаимодействие с потенциалзависимыми кальциевыми каналами типа  $CaV2.2$  (N-тип) и ионотропными глутаматными рецепторами. Установ-

лено, что  $D_1R$  способен формировать физические комплексы с  $CaV2.2$ , стабилизируя эти каналы в плазматической мембране и модулируя кальций-зависимую синаптическую пластичность [15].

## Серотониновые рецепторы

Серотониновые 5-HT<sub>2</sub>A-рецепторы обрели статус ключевой фармакологической мишени в 1980-х годах, что хронологически совпало с клиническим внедрением атипичных АП. Фармакодинамика большинства этих агентов характеризуется выраженным антагонизмом в отношении 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов, модулирующих ингибирование дофаминергической синаптической передачи. Блокада этих рецепторов в префронтальной коре, характеризующейся их высокой плотностью при относительно низкой экспрессии дофаминовых рецепторов, способна корректировать гиподофаминергическое состояние, патогенетически связанное с негативной симптоматикой [16]. Параллельно антагонизм 5-HT<sub>2</sub>A может уменьшать выраженность дофаминергического дефицита, индуцируемого АП в стриатуме, тем самым снижая риск экстрапирамидных побочных эффектов. Теоретической основой для прогнозирования атипичного профиля служит коэффициент pKi (отношение Мельцера), где значения, приближающиеся к 1 (указывающие на сопоставимое сродство к 5-HT<sub>2</sub>A и  $D_2R$ ), считаются предикторами благоприятного нейрометаболического профиля. Клозапин обладает исключительно высоким соотношением аффинностей 5-HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub>, превышающим сродство к  $D_2R$  в 20 раз [17].

Помимо антагонизма 5-HT<sub>2</sub>A-рецепторов, фармакологическая модуляция дополнительных серотонинергических мишеней АП вносит вклад в клинические исходы. Агонистическая активность в отношении 5-HT<sub>1</sub>A-рецепторов, характерная для ряда соединений, в сочетании с антагонизмом к 5-HT<sub>7</sub>-рецепторам, как подтверждают исследования луразидона, обусловливает дополнительные терапевтические эффекты. Оба типа рецепторов экспрессируются с высокой плотностью в лимбических структурах – гиппокампе и амигдале, играющих ключевую роль в патогенезе аффективных и тревожных расстройств. Блокада 5-HT<sub>7</sub> и стимуляция 5-HT<sub>1</sub>A-рецепторов нивелируют нарушения обучения и рабочей памяти, индуцированные антагонистами NMDA-рецепторов (например, фенциклидином), что указывает на их прокогнитивный потенциал [18]. Данные фармакодинамические свойства ассоциированы с анксиолитическим и антидепрессантоподобным действием, а также способностью индуцировать нейропластические изменения, имеющие значение для долгосрочной терапевтической эффективности [19].

Отличительной характеристикой фармакологического профиля клозапина является его агонистическая активность в отношении  $\alpha_7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов ( $\alpha_7nAChR$ ), что коррелирует с улучшением пространственного обучения и распознавающей памяти. Установлено, что клозапин нормализует слуховое сенсорное строирование дозозависимым образом именно через модуляцию  $\alpha_7nAChR$  [20], тем самым повышая способность к устойчивому вниманию. Исследования выявили совместную локализацию  $\alpha_7nAChR$  и

$D_2R$  на соматических и дендритных синаптических структурах мезокортиколимбических дофаминовых нейронов, предполагая их взаимное участие в регуляции нейрональной активности вентральной покрышечной области. Комбинация блокады  $D_2R$  с активацией  $\alpha_7nAChR$  может объяснять высокую терапевтическую эффективность клозапина при резистентных формах шизофрении [21].

Фармакологическая активация мускариновых ацетилхолиновых рецепторов подтипов  $M_1$  и  $M_4$  ( $mAChR M_1/M_4$ ) коррелирует с выраженным прокогнитивными свойствами. Согласно современным представлениям,  $N$ -десметилклозапин – активный метаболит клозапина – реализует свои эффекты через частично-агонистическое взаимодействие с  $mAChR M_1$ . Перспективность модуляции  $mAChR M_4$ -рецепторов подтверждается способностью новых аллостерических модуляторов нивелировать амфетамин- и кетамин-ассоциированные поведенческие паттерны [22].

### Гистаминовые рецепторы

Фармакологический антагонизм гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, характерный для клозапина, оланzapина, рисперидона и кветиапина, ассоциирован с анксиолитическими и седативными эффектами. Однако данная активность идентифицирована как первичный фактор медикаментозного увеличения массы тела, гиперфагии и метаболических нарушений [23]. Полиморфизм гистаминергического  $H_4$ -рецептора коррелирует с терапевтической эффективностью рисперидона, вследствие чего предполагается, что указанный рецептор играет существенную роль в реализации фармакодинамического механизма данного АП.

### Адренорецепторы

В адренергической системе несколько атипичных АП (оланзапин, кветиапин, клозапин, рисперидон, арипипразол) проявляют блокаду  $\alpha_1$ -адренорецепторов. Антагонизм  $\alpha_1$  может потенцировать редукцию позитивной симптоматики через нормализацию стриарной гипердофаминергии, тогда как блокада  $\alpha_2$ -адренорецепторов (преимущественно клозапином и рисперидоном) влияет на негативные, депрессивные и когнитивные симптомы за счет улучшения префронтальной дофаминергической передачи [24]. Нейрокогнитивные эффекты подтипов  $\alpha_2A$  и  $\alpha_2C$  остаются неоднозначными: теоретические модели предполагают негативное влияние блокады  $\alpha_2A$  на когнитивные функции при потенциально благоприятном воздействии ингибиции  $\alpha_2C$ . Примечательно, что палиперидон и кветиапин обладают наибольшей селективностью к  $\alpha_2C/\alpha_2A$  рецепторам; клозапин имеет трехкратное преобладание аффинности к  $\alpha_2C$  над  $\alpha_2A$  и максимальное соотношение  $D_2/\alpha_2C$  среди исследованных АП [25].

### Рецепторы глутамата

Глутаматергическая дисфункция играет существенную роль в патофизиологии шизофрении, с особым акцентом на гипофункцию  $N$ -метил- $D$ -аспартатных рецепторов (NMDAR) как ключевой патогенетический фактор [26]. Поскольку сниженная активность NMDAR

на ГАМКергических интернейронах приводит к раствормаживанию исходящих глутаматергических проекций, фармакологическое воздействие на метаболически-тропные глутаматные рецепторы групп II и III ( $mGluR-II/III$ ) рассматривается в качестве терапевтического подхода для нормализации глутаматергического дисбаланса. Клозапин проявляет модулирующее влияние на эксайтотоксичность в таламокортикальных путях, тогда как люматеперон опосредует усиление постсинаптических токов через NMDAR и AMPA-рецепторы ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) посредством вторичных эффектов активации  $D_1R$  [27]. Альтернативный подход, направленный на потенцирование коагонистзависимой активации NMDAR через ингибицию глицинового транспортера 1 (GlyT1), характеризовался ограниченной клинической перспективностью после прекращения разработки битопертина вследствие недостаточной эффективности в исследованиях фазы III [28].

### Опиоидные рецепторы

Самидорфан, характеризующийся антагонистической активностью в отношении  $\mu$ -опиоидных рецепторов ( $K_i=0,052$  нМ) и частично-агонистическими свойствами на  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторах, первоначально исследовался для коррекции патологического влечения, зависимостей и аффективных расстройств [29]. В настоящее время соединение привлекает внимание как компонент комбинированного препарата Alkermes (оланзапин + самидорфан), разработанного для терапии шизофрении и биполярного расстройства I типа. Фармакологический профиль самидорфана позволяет нивелировать кардиометаболические нарушения и прирост массы тела, индуцируемые монотерапией оланзапином [30].

Разработка опиоидных модуляторов для психотических расстройств исторически ограничивалась риском развития лекарственной зависимости. Тем не менее, согласно данным недавнего метаанализа, опиоидные антагонисты проявляют терапевтическую эффективность как в адьювантной, так и монотерапевтической стратегиях [31]. Несмотря на ограниченный объем клинических данных, эти результаты обосновывают дальнейшее изучение опиоидной системы для управления позитивной и негативной симптоматикой шизофрении.

### Структурные и объемные изменения мозга, связанные с воздействием АП

Прогрессирующее уменьшение объема мозга при шизофрении, традиционно приписываемое эндогенным патологическим процессам, обнаруживает устойчивую корреляцию с краткосрочной и долгосрочной антипсихотической терапией [32]. Экспериментальные данные на мышах, лишенных  $D_2R$ , указывают на возможную опосредующую роль дофаминергических нарушений в этих нейроанатомических изменениях [33]. Гетерогенная экспрессия  $D_2R$  в различных церебральных областях обуславливает сложный и неоднородный характер объемных изменений у пациентов. Помимо рецепторной занятости, метаболические эффекты АП, включая стойкие дислипидемии, могут нарушать кортикалную

миелинизацию, потенциально влияя на толщину коры. Интерпретацию осложняют сопутствующие факторы: старение, длительность заболевания и кумулятивная доза препаратов, последняя из которых последовательно ассоциирована с редукцией объема мозга в большинстве исследований [34].

Типичные и атипичные АП оказывают дифференцированное влияние на центральную нервную систему. Метаанализ консорциума ENIGMA выявил более выраженное уменьшение корковой толщины при терапии типичными АП по сравнению с атипичными [35]. Региональная специфика структурных изменений проявляется в воздействии типичных АП на общий объем серого вещества и фронтальные области, тогда как атипичные преимущественно влияют на нижнелобные, теменные и хвостатые ядра. В отношении белого вещества атипичные АП ассоциированы с увеличением теменных объемов и потенциально обладают протективными свойствами [36]. Парадоксально, что на фоне общей редукции объемов серого вещества наблюдается билатеральное увеличение базальных ганглиев, особенно выраженное при типичных АП и согласующееся с данными об усилении стриарного кровотока после острого введения нейролептиков [37].

Клиническая значимость этих изменений остается неопределенной: отсутствует консенсус относительно корреляции между АР-индуцированной объемной редукцией и клиническим ухудшением [38]. Возможно, параметры наподобие площади корковой поверхности имеют большую прогностическую ценность для когнитивных функций, чем толщина коры. Примечательно, что уменьшение таламо-стриарных объемов при терапии клозапином [39] и корковое истончение могут предвещать лучшие терапевтические исходы [40]. Альтернативная интерпретация предполагает, что структурные перестройки отражают адаптивные нейропластические процессы, а не нейротоксичность. Дальнейшие исследования с применением функциональной нейровизуализации необходимы для верификации взаимосвязи между морфологическими изменениями, функциональной коннективностью и клинической динамикой.

## Заключение

Несмотря на 70-летнюю историю клинического применения, точные механизмы действия АП сохраняют элементы неопределенности. Тем не менее конвергентные доклинические и клинические данные выявили

мультимодальный характер их фармакодинамики, с ключевыми выводами и ограничениями.

Эффективность АП в отношении позитивной симптоматики, являющаяся терапевтическим императивом, неразрывно связана с модуляцией D<sub>2</sub>R, несмотря на полирецепторный профиль этих соединений [41]. Концептуально термин «занятость D<sub>2</sub>R» предпочтительнее термина «блокада» в свете механизма частичных агонистов (арипипразол, брексипипразол, карипипразин), некоторые из которых проявляют функциональную селективность в активации специфических сигнальных каскадов [42].

Серотонинергическая модуляция вносит существенный вклад в клинический профиль: антагонизм 5-HT<sub>2A</sub> коррелирует со сниженным риском экстрапирамидных симптомов у атипичных АП, тогда как активность на 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> и 5-HT<sub>7</sub>-рецепторах потенциально опосредует эффекты на аффективную и когнитивную сферы через регуляцию нейротрансмиттерного релиза [43].

Прогностическая валидность и объяснительный потенциал полученных результатов в изучении механизмов действия АП остаются на начальной стадии развития. Для внедрения указанных выводов в клиническую практику необходима их строгая верификация через проведение крупномасштабных мультимодальных исследований с использованием расширенных клинических когорт, поликлинического дизайна и стратифицированных выборок [44]. Эти аргументы подчеркивают важность проведения дальнейших фундаментальных исследований нейробиологической основы шизофрении и молекулярно-фармакокинетического профиля антипсихотических веществ. Подобная стратегия создаст прочную теоретико-концептуальную базу для формирования перспективных терапевтических подходов, направленных на решение следующих ключевых задач, таких как идентификация принципиально новых молекулярных мишней, позволяющих преодолеть ограниченность современных медикаментозных препаратов в отношении терапии устойчивых форм психопатологии; а также верификация высокоточных биомаркеров, способствующих целенаправленному воздействию на этиологически и патогенетически релевантные нейробиологические структуры.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>  
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

---

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чинарев Виталий Александрович** – врач-психиатр, зав. клиническим отд-ием первого психотического эпизода ГБУЗ ОКСПНБ №1, ассистент каф. психиатрии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: v.chinarev@okspnb.ru; ORCID: 0000-0003-3471-5293

**Малинина Елена Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: malinina.e@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5811-4428

Поступила в редакцию: 07.07.2025

Поступила после рецензирования: 28.07.2025

Принята к публикации: 07.08.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Vitaly A. Chinarev** – Psychiatrist, Head of the Department, Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1, Assistant, South Ural State Medical University. E-mail: v.chinarev@okspnb.ru; ORCID: 0000-0003-3471-5293

**Elena V. Malinina** – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Head of the Department, South Ural State Medical University. E-mail: malinina.e@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5811-4428

Received: 07.07.2025

Revised: 28.07.2025

Accepted: 07.08.2025

09-11  
ФЕВРАЛЯ 2026  
МОСКВА

Приглашаем на самое масштабное  
неврологическое мероприятие года!

Конгресс посвящен памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора Александра Моисеевича Вейна.

Вот уже на протяжении более 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья для обсуждения актуальных вопросов неврологии.



# ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ XXII

МЕДИСЦИПЛИНАРНЫЙ  
КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

- СИМПОЗИУМЫ
- ИНТЕРАКТИВНЫЕ ФОРМАТЫ  
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ
- НОВОСТИ МИРОВОЙ НАУКИ  
И МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКИ
- КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
- КУРСЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ

**Место проведения:** Москва, Площадь Евразии, д.2  
(Отель Radisson Slavyanskaya Hotel & Business Center)

**Мероприятие бесплатное. Необходима  
предварительная регистрация на сайте проекта**



## Глюкометр Контур Плюс Элит

Ваш ориентир для точных измерений  
уровня глюкозы в крови!

НОВИНКА



**Высокоточные** результаты, превосходящие требования  
стандарта точности<sup>1</sup>



Синхронизация с бесплатным мобильным приложением **Контур  
Диабетис** (Contour Diabetes)



**Крупные цифры** на экране, **большие и удобные** кнопки



Функция «**Умная подсветка**» использует три цвета – желтый, зеленый  
и красный – чтобы наглядно и понятно отображать результаты, помогая  
принимать правильные решения по управлению диабетом<sup>\*\*</sup>



Технология «**Второй шанс**» позволяет избежать  
повторного прокалывания и уменьшить  
расход тест-полосок

Узнайте больше  
о глюкометре  
Контур Плюс Элит

