

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

53 (3) • 2025

Повышенные уровни растворимой
формы галектина-3 в сыворотке крови –
неблагоприятный прогностический фактор
при эпителиальном раке яичников

Динамика психологического статуса
больных, перенесших рак молочной железы
и прошедших комплексные программы
кардиоонкологической реабилитации

Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний
у профессиональных спортсменов и роль
лейкоцитарных индексов в прогнозировании
неблагоприятных исходов тренировочного
и соревновательного процессов

Интегративная психодерматологическая
классификация зуда: дифференцирующая
психометрическая характеристика
и предикторы тяжелых
кластеров зуда

Клиническое наблюдение сочетанного течения вульгарной
пузырчатки и токсического эпидермального некролиза

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 53 • № 3 • 2025

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Кушлинский Д.Н., Ковалева О.В., Куликова А.С.,
Нежданова С.Ю., Грачев А.Н., Герштейн Е.С.,
Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е.

**Повышенные уровни растворимой формы
галектина-3 в сыворотке крови – неблагоприятный
прогностический фактор при эпителиальном
раке яичников 107**

Виценя М.В., Барина И.В., Погосова Н.В.,
Тертерян Т.А., Кучиев Д.Т., Герасимова А.А.,
Филатова А.Ю., Ибрагимова Н.М.,
Фролова О.О., Агеев Ф.Т.

**Динамика психологического статуса больных,
перенесших рак молочной железы и прошедших
комплексные программы кардиоонкологической
реабилитации 115**

Суздалева И.А., Чернова А.А., Лукьянова Н.А.,
Кардашова О.О., Верещагина С.В., Никулина С.Ю.

**Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний
у профессиональных спортсменов и роль
лейкоцитарных индексов в прогнозировании
неблагоприятных исходов тренировочного
и соревновательного процессов 133**

Миченко А.В., Львов А.Н., Камалов А.А.,
Круглова Л.С., Романов Д.В.

**Интегративная психодерматологическая
классификация зуда: дифференцирующая
психометрическая характеристика
и предикторы тяжелых кластеров зуда 145**

Клинические наблюдения

Молочков А.В., Куприянова А.Г., Карзанов О.В.,
Сетдинова Г.Р., Большакова Е.А., Корнюшенко В.О.,
Молочков В.А.

**Клиническое наблюдение сочетанного течения
вульгарной пузырчатки и токсического
эпидермального некролиза 160**

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2025 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, K1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almcclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 53 • Number 3 • 2025

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PhD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*D.N. Kushlinskiy, O.V. Kovaleva, A.S. Kulikova,
S.Yu. Nezhdanova, A.N. Gratchev, E.S. Gershtein,
I.S. Stilidi, N.E. Kushlinskii*

**Increased serum galectin-3 levels is an unfavorable
prognostic factor in epithelial ovarian cancer107**

*M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, N.V. Pogosova,
T.A. Terteryan, D.T. Kuchiev, A.A. Gerasimova,
A.Y. Filatova, N.M. Ibragimova, O.O. Frolkova,
F.T. Ageev*

**Effects of comprehensive cardio-oncological
rehabilitation programs on the psychological
status of breast cancer survivors: a pilot
randomized study115**

*I.A. Suzdaleva, A.A. Chernova, N.A. Lukyanova,
O.O. Kardashova, S.V. Vereschagina, S.Yu. Nikulina*

**Screening for cardiovascular disorders
in professional athletes and the role
of leukocyte indices in prediction of adverse
outcomes of training and competition133**

*A.V. Michenko, A.N. Lvov, A.A. Kamalov,
L.S. Kruglova, D.V. Romanov*

**Integrative psychodermatological typology of itch:
the differentiating psychometric characteristics
and predictors of severe itch clusters145**

Clinical Cases

*A.V. Molochkov, A.G. Kupriyanova, O.V. Karzanov,
G.R. Setdikova, E.A. Bolshakova, V.O. Korniyushenko,
V.A. Molochkov*

**Combination of vulgar pemphigus and toxic
epidermal necrolysis: a case report160**

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2025 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Повышенные уровни растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови – неблагоприятный прогностический фактор при эпителиальном раке яичников

Кушлинский Д.Н.^{1,2} • Ковалева О.В.³ • Куликова А.С.³ • Нежданова С.Ю.⁴ •
Грачев А.Н.^{3,5} • Герштейн Е.С.^{3,4} • Стилиди И.С.³ • Кушлинский Н.Е.^{3,4}

Актуальность. Рак яичников – одно из самых агрессивных гинекологических онкологических заболеваний с высоким уровнем смертности, обусловленным поздней диагностикой и высокой частотой резистентности к стандартным методам терапии. Результаты исследований позволяют рассматривать растворимую форму галектина-3 как потенциально значимый биомаркер злокачественных опухолей разных локализаций. Его повышенное содержание в сыворотке крови пациентов часто ассоциировано с агрессивностью опухоли, риском метастазирования, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом. Вместе с тем данные о его роли и диагностической значимости при раке яичников остаются ограниченными и противоречивыми.

Цель – анализ диагностической и прогностической значимости растворимой формы галектина-3 у пациенток с различными новообразованиями яичников.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 176 пациенток с опухолями яичников и 20 здоровых доноров, проходивших обследование и лечение в период с января 2017 по декабрь 2024 г. в ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края. Диагноз у всех пациенток подтвержден морфологическим исследованием опухолевой ткани, выполненным в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей женской репродуктивной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2020). Концентрацию растворимой формы галектина-3 определяли в сыворотке крови, взятой до начала специфического лечения,

с использованием набора Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) по стандартной методике. Анализ осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) согласно протоколу производителя.

Результаты. Из 176 пациенток у 116 были эпителиальные злокачественные опухоли яичников (ЗЭОЯ), у 6 – неэпителиальные злокачественные опухоли яичников (ЗНЕОЯ), у 32 – доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ), у 22 – пограничные опухоли яичников (ПОЯ). У здоровых женщин (контрольная группа) медианный уровень галектина-3 составил 8,02 нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с пациентками с ЗЭОЯ (10,35 нг/мл) ($p = 0,0219$). В группе ДОЯ медианный уровень галектина-3 составил 7,43 нг/мл, у пациенток с ПОЯ – 7,22 нг/мл, а в группе ЗНЕОЯ – 5,49 нг/мл ($p > 0,999$ для всех сравнений с группой контроля). По результатам ROC-анализа диагностическая значимость галектина-3 для ЗЭОЯ оценена как умеренная: площадь под кривой (AUC) составила 0,702 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,585–0,818 ($p = 0,004$). При пороговом значении концентрации галектина-3, равном 8,84 нг/мл, чувствительность теста была 62,93%, специфичность – 65%. При использовании медианного значения в качестве порога чувствительность снижалась до 50%, при этом специфичность повышалась до 75%. Уровень галектина-3 статистически значимо зависел от возраста пациенток: у женщин старше 57 лет медиана составила 11,69 нг/мл, что значительно выше по сравнению с пациентками в возрасте 57 лет и младше – 9,03 нг/мл ($p = 0,009$). Анализ ассоциации содержания галектина-3 в зависимости от клинико-морфологических параметров

(размер опухоли, стадия заболевания, распространенность опухолевого процесса) закономерностей не выявил. В зависимости от гистологического типа эпителиальных опухолей медианные уровни галектина-3 колебались от 9,64 нг/мл (серозные) до 13,18 нг/мл (светлоклеточные), но различия были статистически не значимы ($p = 0,358$). В однофакторном и многофакторном анализе повышенный уровень галектина-3 был значимым фактором неблагоприятного прогноза (отношение рисков (ОР) 2,246, $p = 0,046$ и ОР 1,137, $p = 0,017$ соответственно).

Заключение. При ЗЭОЯ отмечено повышение содержания растворимой формы галектина-3, что указывает на перспективность использования анализа его содержания как дополнительного биомаркера для диагностики. Высокое содержание данного белка в сыворотке крови является фактором неблагоприятного прогноза при ЗЭОЯ.

Ключевые слова: опухоли яичников, злокачественные эпителиальные опухоли яичников, галектин-3, сыворотка крови, прогностический фактор

Для цитирования: Кушлинский ДН, Ковалева ОВ, Куликова АС, Нежданова СЮ, Грачев АН, Герштейн ЕС, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Повышенные уровни растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови – неблагоприятный прогностический фактор при эпителиальном раке яичников. Альманах клинической медицины. 2025;53(3):107–114. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-011.

Поступила 27.05.2025; доработана 03.07.2025; принята к публикации 14.07.2025; опубликована онлайн 25.07.2025



Кушлинский Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии¹; зав. отделением онкогинекологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>

✉ 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация. E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaeva@gmail.com

Куликова Анастасия Станиславовна – врач клинической лабораторной диагностики консультативно-диагностического центра³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-3818>. E-mail: keenaret@gmail.com

Нежданова Светлана Юрьевна – соискатель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования⁴;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>.

E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей³; профессор, Центр молекулярной и клеточной биологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Герштейн Елена Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра³; кафедра клинической биохимии

и лабораторной диагностики⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Стилиди Иван Сократович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра³; заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Российская Федерация

² КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края; 680042, г. Хабаровск, Воронежское шоссе, 164, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4, Российская Федерация

⁵ Сколковский институт науки и технологии, территория Инновационного центра «Сколково»; 121205, г. Москва, Большой бульвар, 30–1, Российская Федерация

Рак яичников занимает одно из ведущих мест среди онкогинекологических заболеваний и остается одной из основных причин смерти женщин с опухолями репродуктивной системы. Наиболее агрессивной формой является эпителиальный рак яичников, который часто обнаруживают на поздних стадиях из-за отсутствия специфических симптомов и надежных биомаркеров ранней диагностики [1]. Несмотря на прогресс в хирургическом лечении и химиотерапии, пятилетняя выживаемость остается низкой, что подчеркивает необходимость поиска новых молекулярных мишеней и прогностических маркеров.

Галектин-3 представляет собой белок массой около 30 кДа из семейства β-галактозид-связывающих лектинов, кодируемый геном *LGALS3*, расположенным на хромосоме 14 (14q21–q22) [2]. Этот белок обладает уникальной структурой: он состоит из С-концевого карбогидрат-распознающего домена (CRD), отвечающего за связывание с β-галактозидами, и N-концевого домена, участвующего в олигомеризации и межмолекулярных взаимодействиях [3]. Галектин-3 обнаруживается как внутри клетки (в цитоплазме и ядре), так и во внеклеточной среде в растворимой форме. Его многофункциональность обуславливает широкий спектр биологических эффектов. Известно, что в нормальных физиологических условиях галектин-3 участвует в регуляции клеточной адгезии, пролиферации, апоптоза, воспаления, ангиогенеза и иммунного ответа. Он играет важную роль в ремоделировании тканей и заживлении

ран, модулирует активацию макрофагов, влияет на поведение Т-клеток, а также может участвовать в процессах эндоцитоза и секреции [4].

В условиях злокачественного роста галектин-3 проявляет выраженные проопухолевые свойства: ингибирует апоптоз, особенно при цитоплазматической локализации, способствует пролиферации и инвазии опухолевых клеток, стимулирует ангиогенез и подавляет противоопухолевую активность иммунной системы [5]. Внеклеточный растворимый галектин-3 взаимодействует с поверхностными рецепторами клеток, такими как интегрины и CD-антигены, активируя сигнальные пути, включая MAPK и PI3K/Akt, которые способствуют росту и выживанию опухоли [6, 7].

В клинической практике растворимая форма галектина-3 рассматривается как потенциально значимый биомаркер. Уровень его в крови повышен при раке щитовидной, молочной и поджелудочной желез, легкого и толстой кишки [8–10]. Повышенное содержание галектина-3 коррелирует с агрессивностью опухоли, риском метастазирования, резистентностью к терапии и неблагоприятным прогнозом [11]. При эпителиальном раке яичников также наблюдается повышенная экспрессия галектина-3 как в ткани опухоли, так и в плазме крови пациенток [12]. При этом галектин-3 может продуцироваться как опухолевыми клетками, так и элементами опухолевой стромы, в том числе ассоциированными с опухолью макрофагами [13]. Галектин-3 способствует инвазии клеток в мезотелий, активации фибробластов, усилению ангиогенеза и формированию иммунодепрессивной микросреды, способствуя тем



самым росту и прогрессированию опухоли [14, 15]. Его воздействие на компоненты врожденного и адаптивного иммунитета способствует снижению эффективности противоопухолевого иммунного надзора, в частности за счет ингибирования активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-клеток [16].

Повышенный уровень тканевой экспрессии галектина-3 при раке яичников ассоциирован с низкой общей выживаемостью больных, увеличенной резистентностью к химиотерапии, особенно препаратам платины, и повышенным риском рецидивов [17, 18]. Уровень содержания растворимой формы данного белка при раке яичников не исследован. Предполагается, что использование этого маркера в сочетании с другими биологическими молекулами, такими как СА-125 и HE4, позволяет повысить чувствительность и специфичность диагностических тестов, а также более точно оценить прогноз у конкретного пациента [19].

С учетом центральной роли галектина-3 в патогенезе злокачественных опухолей белок рассматривается как перспективная терапевтическая мишень. Разрабатываются различные подходы к его ингибированию, включая моноклональные антитела, малые молекулы, блокирующие связывание с углеводами, и ингибиторы, действующие на сигнальные пути, активируемые галектином-3 [20]. Предполагается, что комбинированная терапия с участием ингибиторов галектина-3 может повысить чувствительность опухоли к стандартному лечению и снизить вероятность метастазирования.

Цель данной работы – анализ диагностической и прогностической значимости растворимой формы галектина-3 у пациенток с различными новообразованиями яичников.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 176 пациенток с опухолями яичников и 20 здоровых доноров, проходивших обследование и лечение в период с января 2017 по декабрь 2024 г. в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» Минздрава Хабаровского края. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (протокол № 12 от 10.12.2024). Клинический диагноз у всех пациенток подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей женской репродуктивной системы

(Всемирная организация здравоохранения, 2020). Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 78 лет, наличие морфологически подтвержденного диагноза, подписанное пациенткой информированное согласие на использование ее медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях. Критерий исключения – наличие острых воспалительных и инфекционных заболеваний. В группу сравнения вошли 20 здоровых женщин без соматических и острых заболеваний, а также обострения хронических заболеваний на момент обследования.

Концентрацию растворимой формы галектина-3 определяли в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа Human Galectin-3 Quantikine ELISA (R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в нанogramмах (нг) на 1 мл сыворотки крови.

Статистический анализ проведен с использованием программы GraphPad Prism 10.0. Анализ ассоциации клиничко-морфологических характеристик (стадия заболевания, размер опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов) и уровня содержания галектина-3 проводили с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода (оценка его чувствительности и специфичности) выполняли с помощью построения ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) и вычисления площади под ними (англ. area under the curve, AUC). Для анализа общей выживаемости больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от медианы содержания галектина-3 в сыворотке крови. Анализ общей выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана – Мейера. Период наблюдения составил временной интервал с момента операции до смерти пациента или его последнего посещения врача. Сравнение статистической значимости различий осуществляли при использовании логарифмического рангового критерия. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость дополнительно выполняли многофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

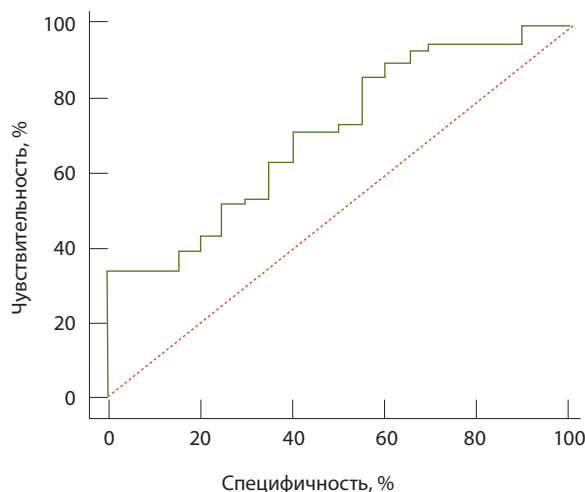


Рис. 1. ROC-анализ диагностической значимости растворимой формы галектина-3 в сыворотке больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников

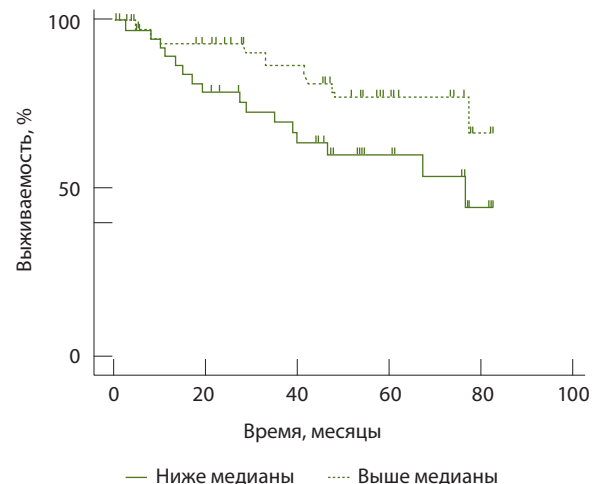


Рис. 2. Общая выживаемость больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников в зависимости от содержания растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови (отношение рисков 2,246; $p = 0,046$)

Результаты

В исследование включены 116 пациенток со злокачественными эпителиальными опухолями яичников (ЗЭОЯ) (медиана возраста – 55 лет), 6 больных со злокачественными неэпителиальными опухолями яичников (ЗНЭОЯ) (медиана возраста – 44 года), 32 пациентки с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) (медиана возраста – 51 год), 22 больные с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) (медиана возраста – 44 года) и 20 здоровых доноров (медиана возраста – 54 года).

Наиболее высокие значения галектина-3 зафиксированы у пациенток с ЗЭОЯ, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе. В то же время в группе ЗНЭОЯ медианный уровень галектина-3 оказался самым низким (табл. 1).

По результатам ROC-анализа, проведенного для группы ЗЭОЯ, диагностическая значимость

растворимой формы галектина-3 оценивается как умеренная: AUC составила 0,702 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,585–0,818, $p = 0,004$ (рис. 1). При пороговом значении концентрации галектина-3, равной 8,84 нг/мл, чувствительность теста была 62,93%, а специфичность – 65%. При использовании медианного значения в качестве порогового уровня маркера чувствительность снижается до 50%, при этом специфичность повышается до 75%.

Результаты анализа клинической значимости растворимой формы галектина-3 обобщены в табл. 2. Показано, что уровень галектина-3 статистически значимо зависит от возраста пациенток: у женщин старше 57 лет медиана маркера составила 11,69 нг/мл, что значительно выше по сравнению с больными в возрасте 57 лет и младше – 9,03 нг/мл ($p = 0,009$). Для остальных параметров статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 1. Сравнительный анализ содержания галектина-3 у больных с опухолями яичников и у здоровых доноров

Группа	Число наблюдений, абс.	Галектин-3, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	Значение p^*
Контроль	20	8,02 (5,61; 10,83)	–
Доброкачественные опухоли яичников	32	7,43 (5,24; 10,40)	$> 0,999$
Пограничные опухоли яичников	22	7,22 (6,05; 12,27)	$> 0,999$
Злокачественные эпителиальные опухоли яичников	116	10,35 (7,68; 14,48)	0,021
Злокачественные неэпителиальные опухоли яичников	6	5,49 (4,78; 10,93)	$> 0,999$

Данные представлены в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3)

* Сравнение относительно контрольной группы



В зависимости от гистологического типа эпителиальных опухолей медианные уровни галектина-3 колебались от 9,64 нг/мл (серозные) до 13,18 нг/мл (светлоклеточные), но различия были статистически не значимы ($p = 0,358$).

Что касается прогностической значимости растворимой формы галектина-3 при ЗЭОЯ, в однофакторном анализе повышенный уровень маркера был значимо ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятного исхода: отношение рисков (ОР) составило 2,246 (95% ДИ 1,020–4,946), $p = 0,046$ (рис. 2).

В многофакторном анализе, учитывающем влияние других прогностических факторов (стадия заболевания, наличие отдаленных и регионарных метастазов, гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки), галектин-3 также сохранил свою значимость как независимый прогностический маркер при ЗЭОЯ: ОР составило 1,137 (95% ДИ 1,020–1,266), $p = 0,017$.

Обсуждение

Представленное исследование посвящено клинической значимости растворимой формы галектина-3 при новообразованиях яичников. Полученные нами данные подтверждают важную роль растворимой формы галектина-3 как потенциального диагностического и прогностического маркера при опухолях яичников, особенно при злокачественных эпителиальных формах. Установлено, что уровень галектина-3 в сыворотке крови пациенток с ЗЭОЯ до лечения статистически значимо превышает таковой у здоровых женщин группы контроля, а также у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными неэпителиальными опухолями яичников. ROC-анализ подтвердил умеренную диагностическую значимость галектина-3, позволяя рассматривать его как дополнительный биохимический маркер в диагностике злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения.

Следует отметить, что в целом исследования, посвященные тканевой экспрессии галектина-3 при раке яичников, демонстрируют противоречивые результаты – как повышение, так и снижение уровня белка по сравнению с нормальной тканью яичника [21, 22]. Исследований, посвященных растворимой форме галектина-3 при раке яичников, в литературе не представлено. Для опухолей других локализаций показано, что содержание растворимой формы галектина-3 повышено у пациентов с почечно-клеточным раком [23], колоректальным раком [24] и при злокачественных новообразованиях костей [25, 26], что подтверждает

Таблица 2. Содержание растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови больных злокачественными эпителиальными опухолями яичников в зависимости от клинических и морфологических характеристик заболевания

Характеристика	Галектин-3, нг/мл, Ме (Q1; Q3)	Значение p^*
Возраст:		
≤ 57 лет	9,03 (7,48; 12,18)	0,009
> 57 лет	11,69 (8,44; 15,59)	
Гистологический тип опухоли:		
серозная	9,64 (7,66; 14,71)	0,358
муцинозная	12,01 (9,03; 16,89)	
эндометриоидная	9,86 (7,44; 12,71)	
светлоклеточная	13,18 (11,69; 15,58)	
Стадия:		
I–II	10,43 (7,27; 13,18)	0,322
III–IV	10,27 (7,93; 15,19)	
Размер опухоли (T):		
T1–T2	10,51 (7,23; 13,95)	0,377
T3–T4	10,22 (8,03; 14,91)	
Наличие регионарных метастазов (N):		
N0	10,21 (7,75; 13,79)	0,760
N+	11,46 (6,71; 15,53)	
Наличие отдаленных метастазов (M):		
M0	10,21 (7,72; 13,79)	0,386
M+	11,98 (7,57; 16,49)	
Степень злокачественности:		
низкая	11,04 (7,41; 13,91)	0,942
высокая	10,27 (7,75; 14,78)	
Наличие асцита (A):		
A-	11,12 (7,81; 13,48)	0,733
A+	10,35 (7,78; 15,42)	
Локализация:		
односторонняя	11,26 (7,57; 14,97)	0,798
двусторонняя	9,59 (8,02; 13,65)	

Данные представлены в виде медианы (Ме), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3)

* Критерий Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса

проопухолевую функцию растворимой формы данного белка.

При анализе клинической значимости растворимой формы галектина-3 мы не выявили ассоциации его содержания с критериями опухолевой прогрессии, а именно со стадией заболевания



и распространенностью опухолевого процесса. При этом данные литературы, посвященные изучению механизмов функционирования данного белка, свидетельствуют о его вовлеченности в процессы инвазии и миграции [7, 27]. Для ряда злокачественных новообразований, например для колоректального рака, показано изменение содержания его растворимой формы при учете регионарного метастазирования [28], но не отмечено его связи со стадией заболевания [29].

На основании анализа выживаемости установлено, что повышенный уровень галектина-3 ассоциирован с менее благоприятным прогнозом, а по данным многофакторного анализа, он выступает в качестве независимого прогностического фактора. Полученные результаты согласуются с данными, представленными в литературе, и подтверждают неблагоприятную прогностическую значимость данного белка [18]. Эти результаты подчеркивают целесообразность включения оценки уровня растворимой формы галектина-3 в комплексную диагностическую / прогностическую панель у больных с опухолями яичников, особенно в сочетании с другими биохимическими маркерами сыворотки крови, такими как СА-125 и НЕ4.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, выборка была относительно небольшой, что может ограничивать воспроизводимость результатов. Во-вторых, экспрессия галектина-3 оценивалась лишь на уровне сыворотки крови, без учета возможной динамики в процессе лечения. Не проводилось сравнение с другими клинически значимыми маркерами, такими как

СА125 и НЕ4. Результаты будущих проспективных исследований с включением большего количества пациенток и более длительным периодом наблюдения, а также изучения молекулярных механизмов участия галектина-3 в патогенезе и прогрессии эпителиального рака яичников могут способствовать разработке новых терапевтических подходов с использованием ингибиторов этого протеина.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают важную роль галектина-3 в патогенезе опухолей яичников и его потенциальную значимость как диагностического и прогностического маркера, особенно при злокачественных эпителиальных формах этих новообразований. Повышение уровня растворимой формы галектина-3 в сыворотке крови ассоциируется с наличием злокачественного процесса и отражает агрессивность опухоли и неблагоприятный прогноз течения заболевания. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования галектина-3 в клинической практике для повышения точности диагностики, стратификации риска и оценки прогноза у пациенток с опухолями яичников. Включение этого маркера в состав мультифакторных моделей будет способствовать более индивидуализированному подходу к ведению больных. Дальнейшие исследования, направленные на уточнение механизмов действия галектина-3 и оценку эффективности его ингибирования, открывают перспективы для разработки новых методов таргетной терапии и повышения эффективности существующего лечения. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский, И.С. Стилиди – концепция, дизайн исследования, редактирование текста; О.В. Ковалева, А.Н. Грачев, Е.С. Герштейн – статистический анализ полученных данных, написание статьи; Д.Н. Кушлинский – лечение больных, проведение операций, анализ отдаленных результатов лечения; А.С. Куликова, С.Ю. Нежданова – сбор материала, подготовка биологических образцов, анализ полученных данных. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Tavares V, Marques IS, Melo IG, Assis J, Pereira D, Medeiros R. Paradigm shift: A comprehensive review of ovarian cancer management in an era of advancements. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1845. doi: 10.3390/ijms25031845.
2. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, Yuan H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41(2):599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311.
3. Kim SJ, Chun KH. Non-classical role of galectin-3 in cancer progression: Translocation to nucleus by carbohydrate-recognition independent manner. *BMB Rep.* 2020; 53(4):173–180. doi: 10.5483/BMBRep.2020.53.4.020.
4. Haudek KC, Spronk KJ, Voss PG, Patterson RJ, Wang JL, Arnoys EJ. Dynamics of galectin-3 in the nucleus and cytoplasm. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(2):181–189. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.07.005.
5. Farhad M, Rolig AS, Redmond WL. The role of galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression with-



- in the tumor microenvironment. *Oncoimmunology*. 2018;7(6):e1434467. doi: 10.1080/2162402X.2018.1434467.
6. Sedlář A, Trávníčková M, Bojarová P, Vlachová M, Slámová K, Křen V, Bačáková L. Interaction between galectin-3 and integrins mediates cell-matrix adhesion in endothelial cells and mesenchymal stem cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5144. doi: 10.3390/ijms22105144.
 7. Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozłowski EO, Stelling MP, Pavão MS. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol*. 2014;4:138. doi: 10.3389/fonc.2014.00138.
 8. Shafiq A, Moore J, Suleman A, Faiz S, Farooq O, Arshad A, Tehseen M, Zafar A, Ali SH, Din NU, Loya A, Siddiqui N, Rehman FK. Elevated soluble galectin-3 as a marker of chemotherapy efficacy in breast cancer patients: A prospective study. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:4824813. doi: 10.1155/2020/4824813.
 9. Torres-Martínez S, Calabuig-Fariñas S, Moreno-Manuel A, Bertolini G, Herreros-Pomares A, Escorihuela E, Duréndez-Saéz E, Guijarro R, Blasco A, Roz L, Camps C, Jantus-Lewintre E. Soluble galectin-3 as a microenvironment-relevant immunoregulator with prognostic and predictive value in lung adenocarcinoma. *Mol Oncol*. 2024;18(1):190–215. doi: 10.1002/1878-0261.13505.
 10. Guo Y, Shen R, Yu L, Zheng X, Cui R, Song Y, Wang D. Roles of galectin 3 in the tumor microenvironment and tumor metabolism (Review). *Oncol Rep*. 2020;44(5):1799–1809. doi: 10.3892/or.2020.7777.
 11. Karlsson V, Stål E, Stoopendahl E, Ivarsson A, Lefler H, Lycke M, Sundqvist M, Sundfeldt K, Christenson K, Bernson E. Elevated galectin-3 levels in the tumor microenvironment of ovarian cancer – implication of ROS mediated suppression of NK cell antitumor response via tumor-associated neutrophils. *Front Immunol*. 2024;15:1506236. doi: 10.3389/fimmu.2024.
 12. Zhao Q, Guo X, Nash GB, Stone PC, Hilken S, Rhodes JM, Yu LG. Circulating galectin-3 promotes metastasis by modifying MUC1 localization on cancer cell surface. *Cancer Res*. 2009;69(17):6799–6806. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1096.
 13. Labrie M, De Araujo LOF, Communal L, Mes-Masson AM, St-Pierre Y. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers. *Sci Rep*. 2017;7(1):13244. doi: 10.1038/s41598-017-13802-5.
 14. Kang HG, Kim DH, Kim SJ, Cho Y, Jung J, Jang W, Chun KH. Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget*. 2016;7(42):68229–68241. doi: 10.18632/oncotarget.11920.
 15. Oishi T, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, Shimada M, Takahashi M, Shimogai R, Kawaguchi W, Sato S, Terakawa N. Galectin-3 may contribute to cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(5):1040–1046. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00916.x.
 16. Kouo T, Huang L, Pucsek AB, Cao M, Solt S, Armstrong T, Jaffee E. Galectin-3 shapes antitumor immune responses by suppressing CD8+ T cells via LAG-3 and inhibiting expansion of plasmacytoid dendritic cells. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):412–423. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0150.
 17. Wang D, You D, Li L. Galectin-3 regulates chemotherapy sensitivity in epithelial ovarian carcinoma via regulating mitochondrial function. *J Toxicol Sci*. 2019;44(1):47–56. doi: 10.2131/jts.44.47.
 18. Kim MK, Sung CO, Do IG, Jeon HK, Song TJ, Park HS, Lee YY, Kim BG, Lee JW, Bae DS. Overexpression of galectin-3 and its clinical significance in ovarian carcinoma. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):352–358. doi: 10.1007/s10147-011-0190-x.
 19. Englisz A, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A. Evaluation of the potential diagnostic utility of the determination of selected immunological and molecular parameters in patients with ovarian cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(10):1714. doi: 10.3390/diagnostics13101714.
 20. Ahmed R, Anam K, Ahmed H. Development of galectin-3 targeting drugs for therapeutic applications in various diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8116. doi: 10.3390/ijms24098116.
 21. Lee JH, Zhang X, Shin BK, Lee ES, Kim I. Mac-2 binding protein and galectin-3 expression in mucinous tumours of the ovary: An annealing control primer system and immunohistochemical study. *Pathology*. 2009;41(3):229–233. doi: 10.1080/00313020902756279.
 22. Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z, Smycz-Kubańska M, Englisz A, Janusz A, Królewska-Daszczyńska P, Wendlocha D. The role of galectins 1, 3, 7, 8 and 9 as potential diagnostic and therapeutic markers in ovarian cancer (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(5):166. doi: 10.3892/mmr.2022.12682.
 23. Ковалева ОВ, Грачев АН, Басов АГ, Бежанова СД, Зыбина НН, Матвеев ВБ, Кушлинский НЕ. Прогностическая значимость комплексной оценки растворимых форм галектина-3 и KISS1 при светлоклеточном почечно-клеточном раке. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024;69(6):251–256. doi: 10.51620/0869-2084-2024-69-6-251-256.
 24. Ковалева ОВ, Кузьмин ЮБ, Алферов АА, Грачев АН, Кочкина СО, Акуленко ЛВ, Зыбина НН, Янушевич ОО, Мамедли ЗЗ, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Сывороточные галектины-3 и -9 и клинико-морфологические характеристики колоректального рака. *Технологии живых систем*. 2023;20(3):17–24. doi: 10.18127/j20700997-202303-03.
 25. Balan V, Wang Y, Nangia-Makker P, Kho D, Bajaj M, Smith D, Heilbrun L, Raz A, Heath E. Galectin-3: A possible complementary marker to the PSA blood test. *Oncotarget*. 2013;4(4):542–549. doi: 10.18632/oncotarget.923.
 26. Кушлинский НЕ, Ковалева ОВ, Прищеп ПЛ, Зыбина НН, Юришич В, Алферов АА, Кузьмин ЮБ, Горячева ИО, Кузнецов ИН, Булычева ИВ, Варфоломеева СР, Сушенцов ЕА, Герштейн ЕС, Рогожин ДВ, Янушевич ОО, Стилиди ИС. Галектин-3 в сыворотке крови больных опухолями костей. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(2):68–77. doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-68-77.
 27. Li S, Pritchard DM, Yu LG. Galectin-3 promotes secretion of proteases that decrease epithelium integrity in human colon cancer cells. *Cell Death Dis*. 2023;14(4):268. doi: 10.1038/s41419-023-05789-x.
 28. Wu KL, Huang EY, Yeh WL, Hsiao CC, Kuo CM. Synergistic interaction between galectin-3 and carcinoembryonic antigen promotes colorectal cancer metastasis. *Oncotarget*. 2017;8(37):61935–61943. doi: 10.18632/oncotarget.18721.
 29. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Nakajima T, Chida S, Noda M, et al. Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep*. 2016;5(2):203–207. doi: 10.3892/br.2016.696.



Increased serum galectin-3 levels is an unfavorable prognostic factor in epithelial ovarian cancer

D.N. Kushlinskiy^{1,2} • O.V. Kovaleva³ • A.S. Kulikova³ •
S.Yu. Nezhdanova⁴ • A.N. Gratchev^{3,5} • E.S. Gershtein^{3,4} •
I.S. Stilidi³ • N.E. Kushlinskii^{3,4}

Background: Ovarian cancer is one of the most aggressive gynecological malignancies with a high mortality rate related to delayed diagnosis and high rates of resistance to conventional therapies. Results of clinical trials indicate that soluble galectin-3 could be considered as a potentially significant biomarker for malignant neoplasms of various locations. Its increased serum levels are frequently associated with aggressive tumors, risk of metastasis, resistance to therapy, and poor prognosis. However, data on its role and diagnostic value in ovarian cancer remains limited and contradictory.

Aim: To analyze the diagnostic and prognostic value of the soluble galectin-3 in patients with various ovarian neoplasms.

Methods: This retrospective study included 176 patients with ovarian tumors and 20 healthy donors who were examined and treated from January 2017 to December 2024 at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and Khabarovsk Territory Regional Clinical Center of Oncology. In all patients, the diagnosis was confirmed by morphological examination of the tumor according to the 2020 World Health Organization (WHO) Classification of Female Genital Tumors. Serum levels of soluble galectin-3 were measured in samples obtained before the initiation of specific treatment with the Human Galectin-3 Quantikine ELISA enzyme immunoassay kit (R&D Systems, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. Measurements were performed on a BEP 2000 Advance automated enzyme immunoassay analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Germany) according to the manufacturer's specifications.

Results: One hundred and sixteen patients (116/176) had epithelial ovarian cancer (EOC), 6/176 had non-epithelial ovarian cancer (NEOC), 32/176 were diagnosed with benign ovarian tumors (BOT), and 22/176 with borderline ovarian tumors (BLOT). In the healthy controls, the median galectin-3 level was 8.02 ng/mL being significantly lower than that in the patients with EOC (10.35 ng/mL) ($p = 0.0219$). In the BOT group, the median galectin-3 level was 7.43 ng/mL, in the BLOT group 7.22 ng/mL, and in

the NEOC group 5.49 ng/mL ($p > 0.999$ for all comparisons to the control group). The ROC analysis demonstrated a moderate diagnostic significance of galectin-3 for EOC, with the area under the curve (AUC) of 0.702 and 95% confidence interval (CI) of 0.585 to 0.818 ($p = 0.004$). With a threshold value of galectin-3 concentration of 8.84 ng/mL, the test sensitivity was 62.93% and specificity 65%. If the median value were used as a cutoff, the sensitivity decreased to 50%, while the specificity increased to 75%. In the EOC group the galectin-3 levels were significantly associated with the patients age, in those above 57 of age its median value was 11.69 ng/mL, being significantly higher compared to the patients ≤ 57 years of age (9.03 ng/mL, $p = 0.009$). No associations were found between galectin-3 levels and other clinical and morphological characteristics, such as tumor size, disease stage, cancer spreading / metastasis). Depending on the histological type of epithelial tumors, median galectin-3 levels ranged from 9.64 ng/mL (serous type) to 13.18 ng/mL (clear cell type), but the differences were not significant ($p = 0.358$). In the univariate and multivariate analysis, elevated galectin-3 levels were significant predictors of unfavorable outcome (hazard ratio [HR]: 2.246, $p = 0.046$ and HR: 1.137, $p = 0.017$, respectively).

Conclusion: Elevated soluble galectin-3 levels is a predictor of unfavorable prognosis in EOC. High serum concentration of this protein may be a promising additional diagnostic marker for EOC.

Key words: ovarian tumors, epithelial ovarian cancer, galectin-3, serum, prognosis

For citation: Kushlinskiy DN, Kovaleva OV, Kulikova AS, Nezhdanova SYu, Gratchev AN, Gershtein ES, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Increased serum galectin-3 levels is an unfavorable prognostic factor in epithelial ovarian cancer. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(3):107–114. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-011.

Received May 27, 2025; revised July 3, 2025; accepted for publication July 14, 2025; published online July 25, 2025

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

N.E. Kushlinskii, I.S. Stilidi, the study concept and design, text editing; O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, E.S. Gershtein, statistical analysis, text writing; D.N. Kushlinskiy, patient management, including surgery, analysis of long-term treatment outcomes; A.S. Kulikova, S.Yu. Nezhdanova, data collection, biological sample preparation, data analysis. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Dmitry N. Kushlinskiy – MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology¹; Head of the Department of Oncogynecology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418> ✉ Ul. Muravyova-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: drkushlinskiy@gmail.com

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Anastasiia S. Kulikova – Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Consultative and Diagnostic Center³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5817-3818>. E-mail: keenaret@gmail.com

Svetlana Yu. Nezhdanova – Applicant, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education⁴; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8746-7217>. E-mail: nezhdsveta@ya.ru

Alexei N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Head of the Laboratory of Tumor Stromal Cell Biology³; Professor, Center for Molecular and Cellular Biology⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Elena S. Gershtein – Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center³; Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>. E-mail: esgershtein@gmail.com

Ivan S. Stilidi – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Director³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>. E-mail: info@ronc.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of the Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center³; Head of the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>. E-mail: biochimia@yandex.ru

¹Far Eastern State Medical University; ul. Muravyova-Amurskogo 35, Khabarovsk, 680000, Russian Federation

²Khabarovsk Territory Regional Clinical Center of Oncology; Voronezhskoe shosse 164, Khabarovsk, 680042, Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation

⁴Russian University of Medicine; ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russian Federation

⁵Skolkovo Institute of Science and Technology, Skolkovo Innovation Center Territory; Bolshoy bulvar 30–1, Moscow, 121205, Russian Federation



Оригинальная статья

Динамика психологического статуса больных, перенесших рак молочной железы и прошедших комплексные программы кардиоонкологической реабилитации

Виценя М.В.¹ • Баринаова И.В.¹ • Погосова Н.В.¹ • Тертерян Т.А.¹ • Кучиев Д.Т.¹ • Герасимова А.А.¹ • Филатова А.Ю.¹ • Ибрагимова Н.М.¹ • Фролкова О.О.² • Агеев Ф.Т.¹

Обоснование. Нарушения психологического статуса часто встречаются у пациенток, перенесших рак молочной железы (РМЖ), и оказывают неблагоприятное влияние на качество их жизни и прогноз. Улучшение психосоциального благополучия онкологических больных – одна из задач комплексных программ кардиоонкологической реабилитации (КОР). Дистанционные модели программ КОР могут способствовать повышению вовлеченности пациентов в такие программы.

Цель – сравнительная оценка эффективности очной и дистанционной программ КОР в зависимости от их влияния на показатели психологического статуса пациенток, перенесших РМЖ.

Материал и методы. Проведено пилотное одноцентровое рандомизированное проспективное исследование. В период с 2021 по 2023 г. в специализированной кардиологической клинике обследовано 90 женщин, перенесших РМЖ. Пациентки рандомизированы в 3 параллельные группы по 30 человек: очного участия в программе КОР (ОГ), дистанционного участия в программе КОР (ДГ) и контроля (КГ). Программы КОР включали образовательную программу по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний с диетологическим компонентом; индивидуальную программу контролируемых физических тренировок 2 раза в неделю в течение 3 месяцев (ОГ), индивидуальную программу домашних физических тренировок с дистанционной поддержкой в течение 3 месяцев (ДГ); психологическую поддержку с однократной консультацией психолога. Пациентки КГ наблюдались в условиях обычной клинической практики. У всех больных проанализировали анамнестические данные, а также исходно и через 6 месяцев оценили клиническое состояние, уровень стресса (визуальная аналоговая шкала), выраженность тревожной (ТС) и депрессивной симптоматики

(ДС) (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – HADS), качество сна (Питтсбургский опросник качества сна), когнитивные функции (Монреальская шкала – МоСа).

Результаты. Медиана возраста пациенток составила 49 [46; 56] лет. При включении в исследование у 45 (50%) больных выявлена ТС, у 16 (17,8%) – ДС, у 51 (56,7%) – высокий уровень стресса, у 80 (89%) – нарушение сна, у 11 (12,4%) – снижение когнитивных функций. Исходно группы сравнения статистически значимо не различались по основным изученным показателям. За 6 месяцев наблюдения из исследования были 23 пациентки. В группах КОР к окончанию периода наблюдения отмечено уменьшение выраженности ТС: в ОГ (n = 20) – с 8,5 [6,0; 10,0] до 6,0 [4,0; 9,5] баллов (разность медиан -1,5, 95% доверительный интервал (ДИ) -3,0 – -0,5; p = 0,026), в ДГ (n = 23) – с 7,0 [5,0; 8,0] до 5,0 [3,0; 8,0] баллов (разность медиан -2,0, 95% ДИ -3,0 – -0,5; p = 0,018). В КГ (n = 24) статистически значимых изменений ТС не произошло (разность медиан -0,5, 95% ДИ -2,0 – 0,5; p = 0,181). У пациенток с исходной субклинической (8–10 баллов по подшкале HADS-A) и клинически выраженной ТС (≥ 11 баллов по подшкале HADS-A) участие в программах КОР повышало вероятность уменьшения ее выраженности – снижения до уровня < 8 баллов или изменения категории ТС от клинически выраженной до субклинической (отношение шансов 5,667, 95% ДИ 1,129–28,455, p = 0,035). К окончанию периода наблюдения уровень стресса снизился в ОГ с 8,0 [5,0; 9,0] до 7,0 [4,0; 8,0] баллов (разность медиан -1,5, 95% ДИ -2,0 – 0,0; p = 0,050), в ДГ – с 7,0 [6,0; 8,0] до 5,0 [4,0; 6,8] баллов (разность медиан -1,5, 95% ДИ -2,5 – -0,5; p = 0,003). В КГ существенной динамики уровня стресса не отмечено (разность медиан 0,0, 95% ДИ -1,0 – 1,0; p = 0,974). У пациенток

с исходно высоким уровнем стресса значимая положительная динамика также наблюдалась только в группах КОР (ОГ: p = 0,013, ДГ: p < 0,01, КГ: p = 0,063). Статистически значимых изменений показателей ДС и качества сна за 6 месяцев наблюдения в группах исследования не установлено. Статистически значимая динамика показателя когнитивных функций по шкале МоСа отмечена только в ДГ (разность медиан 0,5, 95% ДИ 0,0–1,0; p = 0,021).

Заключение. Участие в программах КОР пациенток, перенесших РМЖ, способствует уменьшению выраженности ТС и снижению уровня стресса. Дистанционная программа КОР не уступает очной программе по влиянию на психологический статус больных. В этой связи представляются перспективными дальнейшие более масштабные исследования по оценке эффективности моделей КОР с использованием различных способов дистанционной поддержки у данной категории пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, психологический статус, кардиореабилитация, кардиоонкологическая реабилитация, дистанционные технологии

Для цитирования: Виценя МВ, Баринаова ИВ, Погосова НВ, Тертерян ТА, Кучиев ДТ, Герасимова АА, Филатова АЮ, Ибрагимова НМ, Фролкова ОО, Агеев ФТ. Динамика психологического статуса больных, перенесших рак молочной железы и прошедших комплексные программы кардиоонкологической реабилитации. Альманах клинической медицины. 2025;53(3):115–132. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-012.

Поступила 22.07.2025; доработана 19.08.2025; принята к публикации 27.08.2025; опубликована онлайн 24.09.2025



Виценя Марина Вячеславна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>
✉ 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация.
E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Баринова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>.
E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Погосова Нана Вачиковна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Тертерян Татевик Арменовна – врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0702-661X>. E-mail: terteryant@yandex.ru

Кучиев Давид Таймуразович – врач-кардиолог отделения кардиореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>. E-mail: david988721@mail.ru

Герасимова Анна Александровна – медицинский психолог отделения кардиореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5298-6084>.
E-mail: anna.al.gerasimova@gmail.com

Филатова Анастасия Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории фиброза миокарда и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>.
E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Ибрагимова Нурсият Магомедалиевна – врач функциональной диагностики консультативно-диагностического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>.
E-mail: nursik0205@gmail.com

Фролова Ольга Олеговна – врач-кардиолог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>.
E-mail: olya_doc@mail.ru

Агеев Фаиль Таипович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>.
E-mail: ftageev@gmail.com

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. Академика Чазова, 15а, Российская Федерация

² ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; 143515, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра, 27, Российская Федерация

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака (англ. International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2022 г. в мире было зарегистрировано 2,3 млн случаев РМЖ, что составило 11,6% от общего числа новых случаев онкологических заболеваний [1]. В России распространенность РМЖ в 2023 г. составила 541,7 случая на 100 тыс. населения, на его долю приходится 19,1% всех диагностированных случаев рака в нашей стране [2].

Прогноз пациентов с РМЖ определяется многими факторами, прежде всего стадией, гистологическим типом заболевания и проведенным лечением. На отдаленный прогноз при РМЖ существенное влияние оказывают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе обусловленные кардиоваскулярной токсичностью противоопухолевой терапии [3, 4]. При рассмотрении причин, отягощающих прогноз больных РМЖ, помимо традиционных факторов риска (ФР) ССЗ большое внимание уделяется психосоциальным факторам. Данные метаанализов демонстрируют высокую распространенность у больных РМЖ психосоциальных ФР ССЗ, таких как повышенный уровень стресса, тревожные и депрессивные состояния [5–8]. Установлено, что психосоциальные факторы вносят значимый вклад в развитие и прогрессирование ССЗ [9–11]. Наряду с этим показано, что тревожные и депрессивные состояния играют важную роль в повышении риска рецидива РМЖ и смерти от всех причин, являясь их независимыми предикторами [12]. Таким образом, коррекция нарушений психологического статуса

представляется важной составляющей лечения больных РМЖ, направленной на улучшение онкологического, сердечно-сосудистого и общего прогноза пациентов как в процессе противоопухолевого лечения (ПОЛ), так и после его окончания.

Существуют различные подходы к улучшению психологического состояния пациентов, включая психотерапию и медикаментозную терапию [13]. Благотворное влияние на психологический статус больных оказывают также физические нагрузки [14, 15]. Перечисленные подходы включены в современные мультидисциплинарные программы кардиореабилитации. В 2019 г. эксперты Американской ассоциации кардиологов (англ. American Heart Association, АНА) предложили концепцию кардиоонкологической реабилитации (КОР), которая представляется перспективным направлением кардиоонкологии, нацеленным на снижение сердечно-сосудистого риска (ССР) у онкологических больных [16]. Основанная на многоцелевом подходе классических программ КР и модифицированная с учетом специфики онкологических заболеваний, КОР включает в себя образовательную программу, физические тренировки, психологическую поддержку, консультирование по вопросам питания, управление ФР ССЗ.

В настоящее время представление о полном потенциале многокомпонентных программ КОР ограничено. Опубликованы единичные рандомизированные исследования по оценке эффективности комплексных реабилитационных вмешательств, включающих управление ФР ССЗ, физические упражнения и консультирование по питанию, в отношении показателей кардиореспираторной



выносливости, систолической функции левого желудочка, сердечных биомаркеров и традиционных ФР ССЗ у пациентов с РМЖ, получающих кардио-васкулотоксичное ПОЛ [17]. На текущий момент не представлено результатов рандомизированных исследований, посвященных влиянию комплексных программ КОР на психологический статус онкологических больных. Помимо недостаточной доказательной базы широкому внедрению КОР в клиническую практику препятствует их низкая доступность. Повышению вовлеченности пациентов могут способствовать новые модели реализации программ КОР, в том числе дистанционные [18].

Ранее мы продемонстрировали высокую частоту выявления ФР ССЗ, в том числе психосоциальных, у больных, перенесших кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ, в российской популяции [19]. Результаты нашей работы подчеркнули актуальность разработки комплексных программ КОР и послужили предпосылкой для планирования исследований по оценке влияния таких программ на кардиореспираторную выносливость, традиционные, поведенческие и психосоциальные ФР у данной категории пациенток.

Цель настоящего пилотного исследования – сравнительная оценка эффективности очной и дистанционной программ КОР в зависимости от их влияния на показатели психологического статуса пациенток, перенесших РМЖ.

Материал и методы

Проведено пилотное одноцентровое рандомизированное проспективное исследование. Обследовано 90 пациенток в возрасте 18 лет и старше, перенесших комплексное ПОЛ по поводу РМЖ, включавшее антрациклин-содержащую химиотерапию (ХТ), оперативное лечение в сочетании с лучевой, таргетной или гормональной терапией или без таковой согласно действующим рекомендациям. Пациентки были направлены или самостоятельно обратились в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России) в 2021–2023 гг. для обследования и определения тактики кардиологического ведения после завершения кардиотоксичного ПОЛ. Критериями не включения в исследование были абсолютные противопоказания к проведению нагрузочных проб. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 269 от 28.06.2021). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Данные о стадии, молекулярно-биологическом подтипе РМЖ, режиме и времени проведения ПОЛ были получены из представленной пациентками медицинской документации. Всем участницам исследования исходно и через 6 месяцев были проведены общеклиническое обследование; клинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля, концентрации глюкозы, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, рассчитываемой по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula (CKD-EPI); электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях; трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); ЭКГ-проба с физической нагрузкой. Оценивали психологический статус и качество сна, когнитивные функции, уровень образования, семейное положение. Определяли наличие ССЗ и их ФР, суммарный ССР.

Уровень физической активности (ФА) оценивали при помощи короткого международного опросника по ФА (англ. International Physical Activity Questionnaire, IPAQ). Категорию уровня ФА устанавливали с использованием стандартизованного алгоритма, позволяющего определить объем выполняемой ФА за последние 7 дней, выраженный в МЕТ/мин в неделю для каждого вида активности с последующим расчетом суммарного показателя.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}).$$

Значения ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² соответствовали избыточной массе тела, более 30,0 кг/м² – ожирению.

Биохимический анализ крови выполняли на анализаторе ARCHITECT (Abbott, США), ЭхоКГ – на аппарате Vivid E95 (GE HealthCare, США). Нагрузочное тестирование проводили на велоэргометре по протоколу со ступенчато нарастающей нагрузкой (25 Вт каждые 2 минуты) (n = 75) или рампы-протоколу (n = 15). Для кардиореспираторного нагрузочного теста (КРНТ) (n = 53) использовали велоэргометр Corival (Lode, Нидерланды) с применением программного обеспечения «Поли-Спектр.NET» компании «Нейрософт» (Россия). Газоанализ методом «вдох за вдохом» проводили с использованием системы Geratherm Respiratory Ergostic (Германия). КРНТ выполняли до появления утомления и невозможности поддержания частоты педалирования более 55 об/мин. Достаточным усилием считали достижение дыхательного коэффициента (RER_{пик}) ≥ 1,1 в сочетании с одышкой, усталостью ног и/или общим утомлением. За пиковое потребление кислорода (VO₂пик) принимали среднее значение,

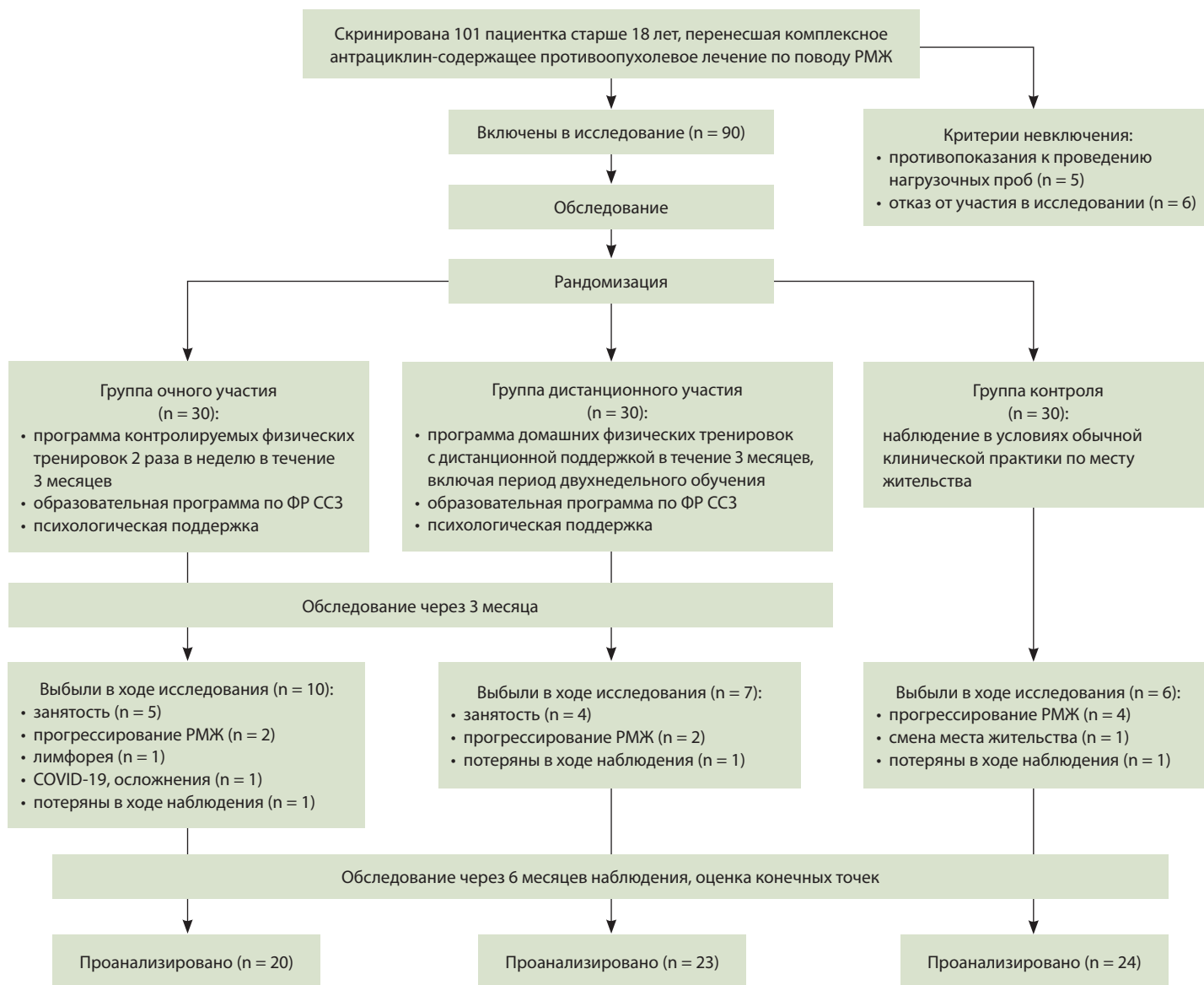


Рис. 1. Дизайн исследования. РМЖ – рак молочной железы, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФР – факторы риска

полученное за 30-секундный период на максимуме нагрузки.

Психологический статус пациенток оценивали с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) по двум подшкалам (HADS-A и HADS-D). Наличие субклинически выраженной тревожной / депрессивной симптоматики (ТС / ДС) констатировали при сумме баллов от 8 до 10, клинически выраженной – ≥ 11 баллов. Для оценки уровня стресса использовали 10-балльную визуальную аналоговую шкалу. Значения ≥ 7 баллов соответствовали высокому

уровню стресса. Индекс качества сна определяли с помощью Питтсбургского опросника (англ. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI). Значения индекса > 5 баллов соответствовали снижению качества сна. Оценку когнитивных функций проводили с помощью Монреальской шкалы (англ. Montreal Cognitive Assessment test, MoCa). Значения < 26 баллов свидетельствовали о снижении когнитивных функций.

ССР оценивали в соответствии с рекомендациями по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC) 2022 г. [20].



После исходного обследования пациентки методом закрытых конвертов были рандомизированы независимым исследователем в 3 параллельные группы по 30 человек: очного участия в программе КОР (ОГ), дистанционного участия в программе КОР (ДГ) и контроля (КГ) (рис. 1).

Программа КОР для пациенток ОГ включала очную образовательную программу по ФР ССЗ с диетологическим компонентом (однократное групповое консультирование в сочетании с персональным консультированием на визитах 1 раз в неделю в течение 3 месяцев), индивидуальную программу контролируемых физических тренировок 2 раза в неделю в течение 3 месяцев и психологическую поддержку (с однократной консультацией психолога).

Программа КОР для пациенток ДГ включала очную образовательную программу по ФР ССЗ с диетологическим компонентом (групповое консультирование в сочетании с персональным консультированием в форме дистанционной поддержки 1 раз в неделю в течение 3 месяцев), индивидуальную программу домашних физических тренировок с дистанционной поддержкой в течение 3 месяцев (включая период двухнедельного обучения в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России), психологическую поддержку (с однократной консультацией психолога). После исходного профилактического консультирования с учетом индивидуального профиля ФР ССЗ и получения рекомендаций определяли наиболее предпочтительный для пациентки вид дистанционной связи с врачом (обмен текстовыми сообщениями с использованием электронной почты или мессенджера). В задачи дистанционной поддержки входило получение врачом от пациентки заполненного дневника ФА 1 раз в неделю в течение 3 месяцев с использованием выбранного метода связи (всего 12 дневников, содержащих информацию о виде, частоте, продолжительности, интенсивности и переносимости выполняемых физических нагрузок, модель FITT (англ. frequency, intensity, time, type)), их еженедельный врачебный анализ по всем компонентам модели (в течение 1–2 дней) и направление пациентке соответствующих рекомендаций (при необходимости) для достижения целевого уровня ФА. Кроме того, врач в текстовых сообщениях задавал пациенткам вопросы о самочувствии, отмечаемых изменениях, имеющихся препятствиях к соблюдению врачебных рекомендаций, а также сообщал информацию о способах их преодоления.

Для пациенток ОГ и ДГ программу физических тренировок разрабатывал врач лечебной физкультуры на основании результатов проведенного

обследования, основного диагноза, сопутствующих заболеваний, предпочтений пациента в соответствии с текущими рекомендациями [21]. Основу программ физических тренировок составляли аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности в сочетании с силовыми упражнениями на основные мышечные группы.

Пациентки КГ находились под наблюдением в условиях обычной клинической практики по месту жительства.

Всем участницам исследования были даны рекомендации по коррекции медикаментозной терапии в соответствии с действующими рекомендациями по лечению и профилактике ССЗ. Пациентки с выраженной ТС и ДС, выявленной с помощью тестирования или при консультации психолога, были направлены на консультацию психиатра.

Статистический анализ проводили с использованием программ StatTech v. 3.1.10 (ООО «Статтех», Россия) и MedCalc. Количественные данные описывали с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25-й процентиль; 75-й процентиль], категориальные данные – с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни, трех групп – критерия Краскела – Уоллиса. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли точный двусторонний критерий Фишера, для анализа многопольных таблиц сопряженности – критерий хи-квадрат Пирсона. Для динамики показателей зависимых переменных использовали W-критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполняли с помощью теста МакНемара. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. С целью выявления показателей-предикторов применяли логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Учитывая пилотный характер работы, расчет мощности исследования исходно не проводили. Однако постфактум мы оценили, какую величину эффекта можно обнаружить в исследовании с набранным объемом наблюдений и заданным уровнем мощности 80%. Так, расчет, выполненный в программе GPower 3.1.9.7 (Franz Faul Universität, Kiel, Германия), свидетельствует, что на уровне значимости 0,05 и с мощностью 80% на выборках в 20 и 23 наблюдения с помощью критерия Манна – Уитни можно обнаружить различия с величиной эффекта (d Кохена) от 0,9 и выше.



Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Показатель	Общая выборка (n = 90)	Очная группа (n = 30)	Дистанционная группа (n = 30)	Группа контроля (n = 30)	Значение p
Возраст, лет	49,0 [46,0; 56,0]	51,5 [47,0; 56,0]	48,5 [45,0; 54,0]	49,0 [46,0; 56,0]	0,541
Характеристики РМЖ и противоопухолевое лечение					
Стадия, n (%):					0,633
I	13 (14,4)	6 (20,0)	2 (6,7)	5 (16,7)	
II	43 (47,8)	14 (46,7)	16 (53,3)	13 (43,3)	
III	34 (37,8)	10 (33,3)	12 (40,0)	12 (40,0)	
Антрациклин-содержащая ХТ, n (%)	90 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	1
Анти-HER2-терапия, n (%)	27 (30,0)	6 (20,0)	8 (26,7)	13 (43,3)	0,194
Гормонотерапия, n (%)	57 (63,3)	20 (66,7)	17 (56,7)	20 (66,7)	0,652
Оперативное лечение, n (%)	90 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	1
Лучевая терапия, n (%)	68 (75,6)	18 (60,0)	26 (86,7)	24 (80,0)	0,024
ССЗ, традиционные факторы риска, ССР					
АГ, n (%)	42 (46,7)	14 (46,7)	13 (43,3)	15 (50,0)	0,881
Дислипидемия, n (%)	70 (77,8)	24 (80,0)	24 (80,0)	22 (73,3)	0,773
Курение, n (%):					0,384
в настоящее время	9 (10,0)	2 (6,7)	4 (13,3)	3 (10,0)	
ранее	32 (35,6)	10 (33,3)	12 (40)	10 (33,3)	
Ожирение, n (%)	26 (28,9)	9 (30,0)	7 (23,3)	10 (33,3)	0,691
Общий уровень ФА, n (%):					0,293
низкий	16 (17,8)	4 (13,3)	3 (10,0)	9 (30,0)	
умеренный	56 (62,2)	20 (66,7)	21 (70,0)	15 (50,0)	
высокий	18 (20,0)	6 (20,0)	6 (20,0)	6 (20,0)	
СД, n (%)	6 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1
ХСН, n (%)	11 (12,2)	5 (16,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	0,493
ИБС, n (%)	1 (1,1)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,364
ССР, n (%):					0,719
низкий / умеренный	34 (37,8)	11 (36,7)	13 (43,3)	10 (33,3)	
высокий / очень высокий	56 (62,2)	19 (63,3)	17 (56,7)	20 (66,7)	
Эхокардиографические показатели					
ОЛПи, мл/м ²	26,9 [24,0; 29,3]	26,9 [24,4; 29,5]	25,8 [22,7; 29,2]	27,8 [24,4; 29,4]	0,360
КДОиЛЖ, мл/м ²	43,7 [39,5; 49,6]	44,0 [40,6; 46,3]	43,5 [37,3; 49,7]	43,7 [40,9; 52,8]	0,490
ФВ ЛЖ, %	59,0 [56,0; 60,0]	58,0 [55,0; 60,0]	59,0 [56,0; 61,0]	59,0 [56,0; 60,0]	0,102
E/e´	6,7 [6,0; 7,7]	6,9 [6,2; 8,9]	6,6 [6,0; 7,6]	6,6 [5,9; 7,5]	0,548
Результаты нагрузочного тестирования					
МЕТ	5,90 [5,00; 6,90]	5,70 [5,00; 6,40]	5,90 [5,40; 6,90]	6,40 [4,60; 7,20]	0,369
VO2пик, мл/мин/кг	16,2 [13,1; 18,2]	16,0 [13,4; 18,6]	16,5 [12,7; 18,1]	15,8 [12,3; 19,2]	0,918



Психологический статус

ТС, n (%):

всего	45 (50,0)	16 (53,3)	15 (50,0)	14 (46,7)	0,876
субклиническая	27 (30,0)	10 (33,3)	11 (36,7)	6 (20,0)	0,329
клинически выраженная	18 (20,0)	6 (20,0)	4 (13,3)	8 (26,7)	0,435

ДС, n (%):

всего	16 (17,8)	6 (20,0)	2 (6,6)	8 (26,7)	0,120
субклиническая	11 (12,2)	4 (13,3)	1 (3,3)	6 (20,0)	0,140
клинически выраженная	5 (5,6)	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,429

Высокий уровень стресса, n (%)

51 (56,7)	18 (60,0)	18 (60,0)	15 (50,0)	0,603
-----------	-----------	-----------	-----------	-------

Качество сна, когнитивные функции, социальный статус

Сниженное качество сна, n (%)	80 (89,0)	29 (96,7)	27 (90,0)	24 (80,0)	0,118
Снижение когнитивных функций, n (%)	11 (12,4)	5 (17,2)	4 (13,3)	2 (6,7)	0,458
Состоят в браке, n (%)	64 (71,9)	19 (63,3)	24 (80,0)	21 (70,0)	0,358
Высшее образование, n (%)	80 (88,9)	27 (90,0)	26 (86,7)	27 (90,0)	0,894
Прием психотропных лекарственных средств, n (%)	6 (6,7)	3 (10)	1 (3,3)	2 (6,7)	0,586

Е/е' – соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока и подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) – 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека, MET (metabolic equivalent of task) – метаболические единицы, VO₂пик – пиковое потребление кислорода, АГ – артериальная гипертензия, ДС – депрессивная симптоматика, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДОиЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка, ОЛПИ – индексированный объем левого предсердия, РМЖ – рак молочной железы, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССР – сердечно-сосудистый риск, ТС – тревожная симптоматика, ФА – физическая активность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХТ – химиотерапия

Данные представлены как абсолютное число пациентов (n) и их доля в выборке (%); количественные показатели – в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

Результаты

Исходная клиническая характеристика пациенток
Медиана возраста участников исследования составила 49 [46; 56] лет. Исходная клиническая характеристика пациенток, данные о молекулярно-биологическом подтипе РМЖ и проведенном ПОЛ, ССЗ и их ФР, физической работоспособности, основные эхокардиографические характеристики, показатели психосоциального статуса, качества сна, когнитивных функций в общей выборке и в группах исследования обобщены в табл. 1.

Всем пациенткам было проведено оперативное лечение и антрациклин-содержащая ХТ. Медиана времени от окончания ХТ составила 36 [11,8; 56,5] месяцев. Треть больных имели HER2-позитивный, 2/3 – гормонозависимый подтип РМЖ и получили соответствующее лечение. Лучевая терапия была проведена 3/4 пациенток. Среди традиционных ФР чаще встречались дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и недостаточная ФА. И хотя частота ишемической болезни сердца составила около 1%, тем не менее у 12% больных была диагностирована сердечная недостаточность. Высокий / очень высокий ССР отмечен у 62,2% пациенток.

По результатам оценки психологического статуса с помощью шкалы HADS ТС выявлена у 50% пациенток, ДС – у 17,8%, сочетание клинически выраженной ТС и ДС – у 4,4% больных. Высокий уровень стресса установлен у 56,7% пациенток. У подавляющего большинства (89%) было снижено качество сна. У 12,4% больных отмечено снижение когнитивных функций. Большинство пациенток состояли в браке и имели высшее образование. Исходно 6 пациенток получали психофармакотерапию. В качестве психотропных средств в ОГ использовались гидроксизин, алимемазин, эсциталопрам, аминоксифенмасляная кислота, в ДГ – эсциталопрам, в КГ – гидроксизин, агомелатин.

При проведении корреляционного анализа ожидаемо выявлены положительные взаимосвязи между показателями подшкал HADS-A и HADS-D; выраженностью ТС, ДС и уровнем стресса; перечисленными показателями психологического статуса и индексом качества сна. Установлены умеренные и слабые отрицательные корреляционные взаимосвязи показателей ТС и ДС с показателями когнитивных функций, а также уровнем ФА пациенток (табл. 2). У пациенток с низким уровнем ФА вероятность выявления субклинической или



клинически выраженной ТС была значимо выше, чем у пациенток с высоким уровнем ФА (отношение шансов (ОШ) 11,000, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,157–56,096; $p = 0,003$).

Взаимосвязи выраженности ТС, ДС и стресса с уровнем образования и семейным положением выявлено не было. Мы также не обнаружили корреляционных взаимосвязей между вышеперечисленными показателями, характеризующими психологический статус пациенток, с проведенным ПОЛ.

Исходно группы сравнения статистически значимо не различались по возрасту пациенток, стадии и молекулярно-биологическому подтипу РМЖ, а также проведенному лекарственному ПОЛ. Исключение составила частота назначения лучевой терапии – у пациенток ОГ этот компонент ПОЛ использовался несколько реже. Не было значимых различий между группами по частоте выявления ССЗ и их традиционных ФР, эхокардиографическим показателям и результатам нагрузочного тестирования. Не установлено существенных различий между группами по исходным показателям психосоциального статуса, качества сна и когнитивных функций (см. табл. 1).

Динамика показателей психологического статуса пациенток

За 6 месяцев наблюдения из исследования по различным причинам выбыли 23 пациентки (см. рис. 1). В ОГ доля пациенток, приверженных программе КОР (посетили 75% занятий и более), составила 60% ($n = 12$). Основными факторами, отрицательно повлиявшими на приверженность, были изменение трудового статуса, недостаток времени, смена места жительства и большая удаленность медицинского учреждения от дома. Кроме того, существенное влияние оказали периодические карантинные ограничения, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции.

Снижение медианных показателей ТС по подшкале HADS-A к концу периода наблюдения отмечено только в группах КОР (табл. 3, рис. 2), при этом различия между группами сравнения не достигли статистической значимости.

Мы проанализировали динамику тревоги у пациенток с исходной субклинической и клинически выраженной ТС, количество которых в ОГ составило 13, в ДГ – 11, в КГ – 10 человек. Статистически значимое снижение доли пациенток с показателями по подшкале HADS-A ≥ 8 баллов к окончанию

Таблица 2. Взаимосвязи показателей, характеризующих психологический статус пациенток, качество сна, когнитивные функции и уровень физической активности

Показатели	ТС, баллы	ДС, баллы	Стресс, баллы
ТС, баллы	–	$r = 0,533$ 95% ДИ 0,336–0,685 $p < 0,001$	$r = 0,565$ 95% ДИ 0,376–0,709 $p < 0,001$
ДС, баллы	$r = 0,533$ 95% ДИ 0,336–0,685 $p < 0,001$	–	$r = 0,454$ 95% ДИ 0,240–0,626 $p < 0,001$
Стресс, баллы	$r = 0,565$ 95% ДИ 0,376–0,709 $p < 0,001$	$r = 0,454$ 95% ДИ 0,240–0,626 $p < 0,001$	–
Индекс качества сна, баллы	$r = 0,454$ 95% ДИ 0,241–0,626 $p < 0,001$	$r = 0,451$ 95% ДИ 0,237–0,624 $p < 0,001$	$r = 0,313$ 95% ДИ 0,112–0,490 $p = 0,003$
Когнитивные функции, баллы	$r = -0,315$ 95% ДИ -0,518 – -0,079 $p = 0,010$	$r = -0,333$ 95% ДИ -0,532 – -0,099 $p = 0,006$	нз
ФА, МЕТ/мин в неделю	$r = -0,332$ 95% ДИ -0,504 – -0,134 $p = 0,002$	$r = -0,279$ 95% ДИ -0,480 – -0,030 $p = 0,029$	нз

МЕТ (metabolic equivalent of task) – метаболические единицы, ДИ – доверительный интервал, ДС – депрессивная симптоматика, нз – статистически незначимые взаимосвязи, ТС – тревожная симптоматика, ФА – физическая активность

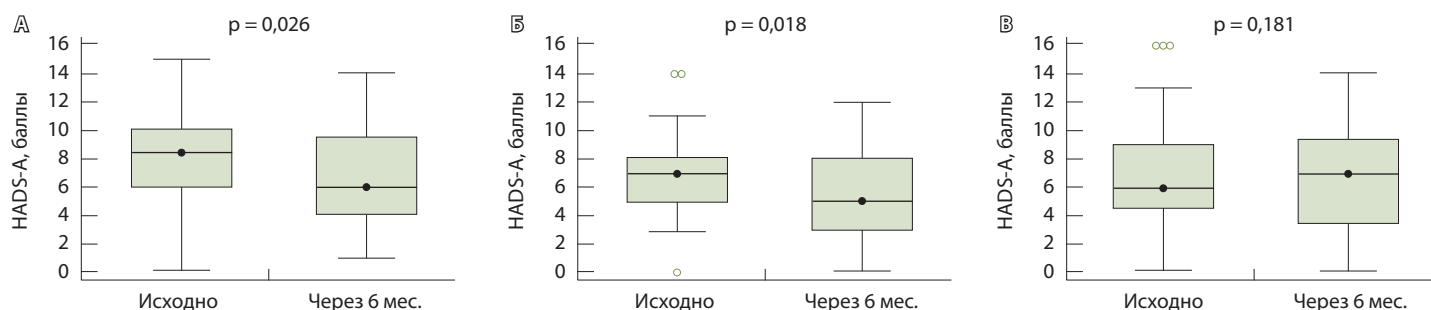


Рис. 2. Динамика тревожной симптоматики в группах очного участия ($n = 20$) (А), дистанционного участия ($n = 23$) (Б) и контроля ($n = 24$) (В). HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Таблица 3. Динамика показателей психосоциального статуса, качества сна и когнитивных функций

Показатель	Очная группа ($n = 20$)	Дистанционная группа ($n = 23$)	Группа контроля ($n = 24$)	p между группами
HADS-A, баллы:				
исходно	8,5 [6,0; 10,0]	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [4,5; 9,0]	0,434
через 6 месяцев	6,0 [4,0; 9,5]	5,0 [3,0; 8,0]	7,0 [3,5; 9,5]	0,621
разность медиан (95% ДИ)	-1,5 (-3,0 – -0,5)	-2,0 (-3,0 – -0,5)	-0,5 (-2,0–0,5)	
p по сравнению с исходным уровнем	0,026	0,018	0,181	
HADS-D, баллы:				
исходно	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [1,3; 5,0]	4,5 [3,0; 8,0]	0,067
через 6 месяцев	4,0 [2,5; 5,5]	3,0 [2,0; 5,0]	5,0 [2,5; 7,5]	0,189
разность медиан (95% ДИ)	-1,5 (-3,0–0,5)	-0,5 (-1,0–0,0)	0,5 (-1,0–1,5)	
p по сравнению с исходным уровнем	0,099	0,263	0,571	
Стресс, баллы:				
исходно	8,0 [5,0; 9,0]	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [3,5; 8,0]	0,162
через 6 месяцев	7,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,8]	6,0 [3,0; 8,0]	0,318
разность медиан (95% ДИ)	-1,5 (-2,0–0,0)	-1,5 (-2,5 – -0,5)	0,0 (-1,0–1,0)	
p по сравнению с исходным уровнем	0,050	0,003	0,974	
Индекс качества сна, баллы:				
исходно	11,0 [8,0; 13,0]	8,0 [7,0; 12,0]	9,5 [7,0; 12,0]	0,386
через 6 месяцев	8,5 [7,0; 11,5]	9,0 [5,3; 11,0]	8,0 [6,0; 11,0]	0,825
разность медиан (95% ДИ)	-1,3 (-3,5–0,0)	0,0 (-1,5–1,0)	-0,5 (-2,0–1,0)	
p по сравнению с исходным уровнем	0,153	0,784	0,390	
Когнитивные функции, баллы:				
исходно	28,0 [27,0; 29,0]	29,0 [27,3; 29,8]	28,5 [27,0; 29,0]	0,587
через 6 месяцев	28,5 [27,0; 30,0]	29,0 [29,0; 30,0]	29,0 [27,5; 29,5]	0,294
разность медиан (95% ДИ)	0,5 (-0,5–2,0)	0,5 (0,0–1,0)	0,5 (-0,5–1,0)	
p по сравнению с исходным уровнем	0,135	0,021	0,369	

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии, ДИ – доверительный интервал

Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

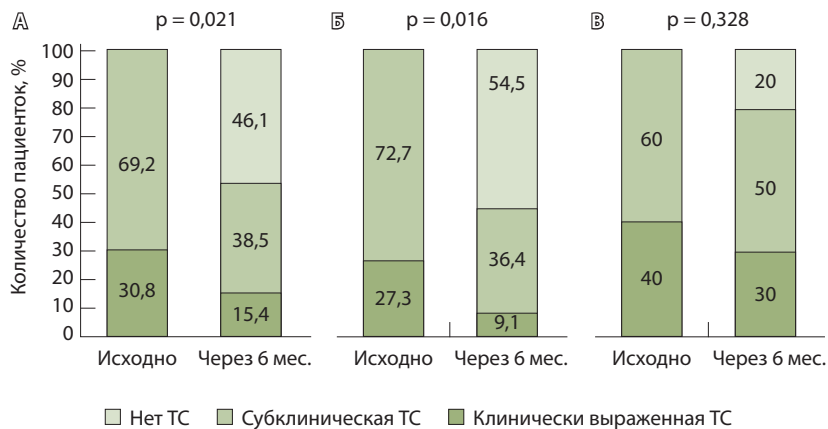


Рис. 3. Динамика тревожной симптоматики (ТС) у пациенток с исходной субклинической и клинически выраженной ТС в группах очного участия ($n = 13$) (А), дистанционного участия ($n = 11$) (Б) и контроля ($n = 10$) (В)

периода наблюдения было зарегистрировано только в ОГ и ДГ (рис. 3). По данным логистического регрессионного анализа, участие в программах КОР более чем в 5 раз повышало вероятность уменьшения выраженности ТС (снижение до уровня < 8 баллов или изменение категории ТС от клинически выраженной до субклинической) (ОШ 5,667, 95% ДИ 1,129–28,455; $p = 0,035$).

Сравнительный анализ степени изменения (Δ) показателя ТС в зависимости от его исходного уровня показал: у пациенток, участвовавших в программах КОР, с исходными показателями по HADS-A ≥ 8 баллов отмечалась бóльшая степень уменьшения ТС, чем у пациенток с исходными показателями по HADS-A < 8 баллов. В КГ различия между соответствующими подгруппами

не достигли статистической значимости (табл. 4). У пациенток с исходными показателями ТС по подшкале HADS-A ≥ 8 баллов была выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь между Δ показателя ТС и исходным уровнем физической работоспособности (MET) ($r = 0,352$, 95% ДИ 0,0156–0,617; $p = 0,041$).

Ни в одной из групп исследования к окончанию периода наблюдения не было выявлено статистически значимых изменений медианных значений ДС по данным подшкалы HADS-D (см. табл. 3). Однако у всех пациенток, участвовавших в программах КОР, с исходными показателями ДС ≥ 8 баллов было отмечено уменьшение ее выраженности: у 3 из 5 пациенток наблюдалось снижение показателя ДС до уровня < 8 баллов, у 2 – переход ДС из категории клинически выраженной в субклиническую. В КГ число пациенток с HADS-D ≥ 8 баллов снизилось с 7 до 4, однако число пациенток с клинически выраженной ДС осталось прежним ($n = 2$) (рис. 4).

Статистически значимое снижение уровня стресса по сравнению с исходными значениями к окончанию периода наблюдения отмечалось в ДГ, в ОГ – находилось на грани статистической значимости (рис. 5, см. табл. 3), при этом различия между группами не достигли статистической значимости. У пациенток с исходно высоким уровнем стресса статистически значимая положительная динамика также наблюдалась только в группах КОР. Доля больных с высоким уровнем стресса к окончанию периода наблюдения в ДГ была существенно ниже, чем в КГ (рис. 6).

Как видно из данных, представленных в табл. 4, у пациенток с высоким исходным уровнем стресса, принимавших участие

Таблица 4. Сравнительный анализ изменений показателей тревожной симптоматики и стресса в зависимости от их исходного уровня

Показатель	Очная + дистанционная группа ($n = 43$)		Разность медиан (95% ДИ)	р между подгруппами	Группа контроля ($n = 24$)		Разность медиан (95% ДИ)	р между подгруппами
Исходный уровень тревожной симптоматики	HADS-A ≥ 8 баллов ($n = 24$)	HADS-A < 8 баллов ($n = 19$)			HADS-A ≥ 8 баллов ($n = 10$)	HADS-A < 8 баллов ($n = 14$)		
Δ HADS-A, баллы	-3,0 [-4,0; -0,5]	-1,0 [-2,0; 1,0]	2,0 (0,0–4,0)	0,017	-2,5 [-4,0; 1,0]	0,0 [-1,0; 1,0]	2,0 (0,0–5,0)	0,060
Исходный уровень стресса	Высокий ($n = 27$)	Невысокий ($n = 16$)			Высокий ($n = 11$)	Невысокий ($n = 13$)		
Δ ВАШ, баллы	-2,0 [-3,0; -1,0]	0,0 [-1,0; 2,0]	3,0 (1,0–4,0)	$< 0,001$	0,0 [-2,8; 1,0]*	1 [-1,3; 3,3]	2,0 (-1,0–3,0)	0,168

ВАШ – визуально-аналоговая шкала, ДИ – доверительный интервал

Количественные показатели представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25%; 75%]

* $p = 0,020$, разность медиан -2,0 (95% ДИ -3,0–0,0) между подгруппами пациенток объединенной группы кардиоонкологической реабилитации и контрольной группы с исходно высоким уровнем стресса

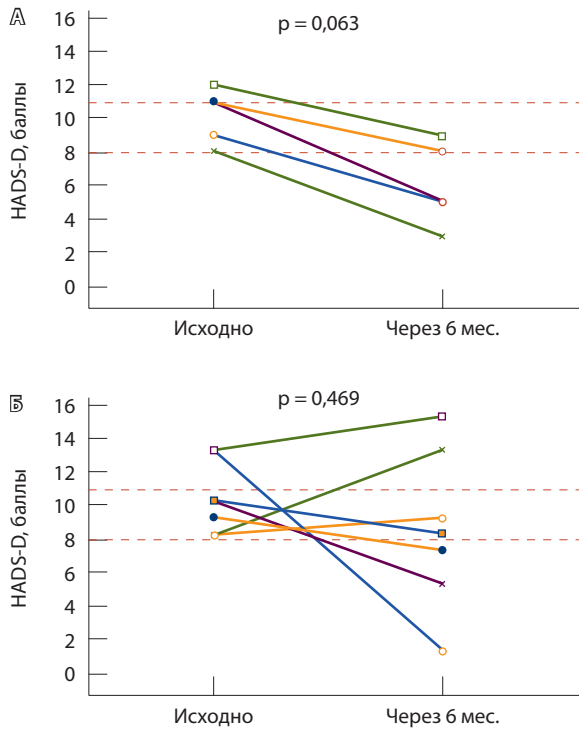


Рис. 4. Динамика депрессивной симптоматики (ДС) у пациенток с исходной субклинической и клинически выраженной ДС в объединенной группе кардиоонкологической реабилитации ($n = 5$) (А) и контрольной группе ($n = 7$) (Б). Пунктирными линиями представлены пороги субклинической (8 баллов) и клинически выраженной (11 баллов) ДС. HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

в программах КОР, отмечалась большая степень его снижения, чем у пациенток с отсутствием такового. В КГ различия между соответствующими подгруппами не были статистически значимыми. Степень снижения стресса в группе пациенток с исходно высоким уровнем, участвовавших в программах КОР, оказалась значимо больше, чем у пациенток КГ.

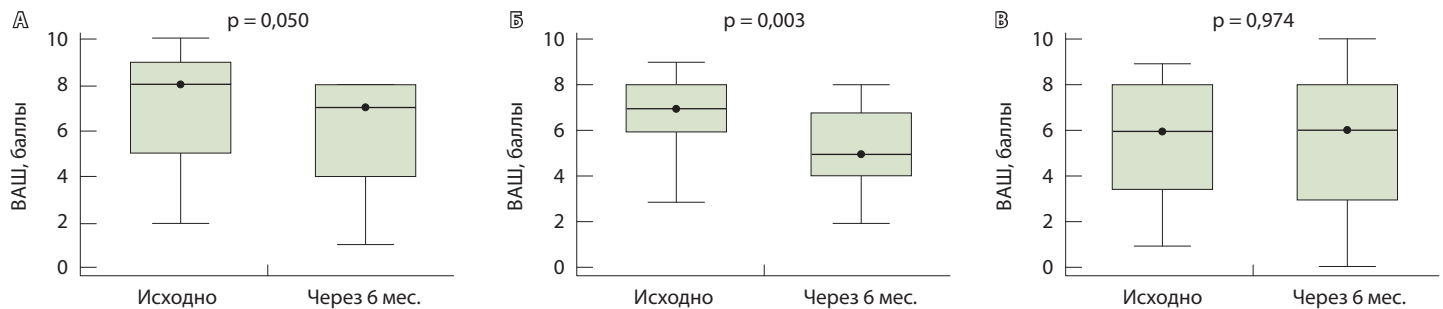


Рис. 5. Динамика уровня стресса в группах очного участия ($n = 20$) (А), дистанционного участия ($n = 23$) (Б) и контроля ($n = 24$) (В). VASH – визуально-аналоговая шкала

Ни в одной из групп исследования не установлено статистически значимого улучшения качества сна за 6 месяцев наблюдения. Статистически значимая динамика показателя когнитивных функций была отмечена только в ДГ (см. табл. 3). Вероятность улучшения показателя когнитивных функций зависела от величины повышения кардиореспираторной выносливости ($\Delta VO_{2\text{пик}}$) у пациенток ДГ (ОШ 1,659, 95% ДИ 1,043–2,637; $p = 0,032$). Следует отметить, что сравнительный анализ $\Delta VO_{2\text{пик}}$ через 6 месяцев наблюдения продемонстрировал значимые различия между ДГ и ОГ – 4,6 [0,8; 6,5] и 1,1 [0,3; 4,3] соответственно (разность медиан 2,4, 95% ДИ 0,2–5,2; $p = 0,035$); ДГ и КГ – 4,6 [0,8; 6,5] и -1,3 [-2,6; 3,1] соответственно (разность медиан -4,7, 95% ДИ -8,7 – -1,5; $p = 0,011$). Значимых различий между ОГ и КГ не выявлено (разность медиан -2,7, 95% ДИ -6,6–1,5; $p = 0,138$).

К окончанию периода наблюдения 4 (6%) пациентки получали психофармакотерапию. В качестве психотропных средств в ОГ использовались алимемазин, эсциталопрам ($n = 1$), в ДГ – гидроксизин, эсциталопрам ($n = 2$), в КГ – флуоксетин ($n = 1$). Доля пациенток, получающих психотропные препараты, к окончанию исследования статистически значимо не изменилась ни в одной из групп.

Обсуждение

В настоящем пилотном исследовании впервые в России изучено влияние различных моделей комплексных программ КОР (очной и с дистанционной поддержкой) на психологический статус пациенток, перенесших РМЖ.

Современные возможности раннего скрининга и лечения РМЖ значимо улучшили онкологический прогноз больных. В настоящее время показатель 5-летней выживаемости при ранних стадиях РМЖ превышает 90% [22]. Однако принятие диагноза, прохождение лечения, борьба с его побочными эффектами, неопределенность прогноза

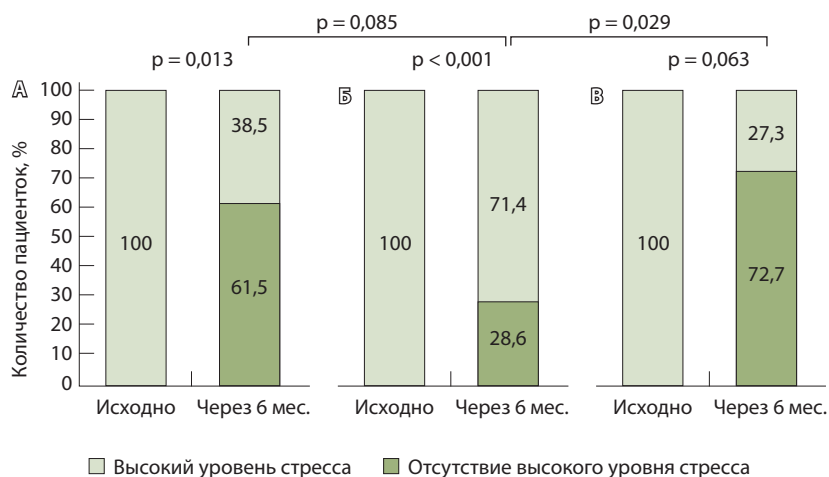


Рис. 6. Динамика уровня стресса у пациенток с его исходным повышением в группах очного участия (n = 13) (А), дистанционного участия (n = 14) (Б) и контроля (n = 11) (В)

могут вызвать различные расстройства психологического состояния у больных РМЖ. Наиболее часто встречаются повышенный уровень стресса, тревожные и депрессивные состояния, когнитивные нарушения, проблемы с восприятием своего тела и сексуальная дисфункция [13, 23–25]. Многие из этих нарушений могут сохраняться на протяжении длительного времени.

В нашей работе установлена высокая частота нарушений психологического статуса у пациенток, перенесших РМЖ. Несмотря на то что медиана времени после завершения основных этапов ПОЛ составила около 3 лет, у половины включенных в исследование пациенток, по данным подшкалы HADS-A, выявлена ТС, которая в 40% случаев носила клинически выраженный характер. У 18% пациенток отмечена ДС, у 4,4% – сочетание клинически выраженной ТС и ДС.

Тревожное расстройство – одно из наиболее часто встречающихся нарушений психического здоровья у больных РМЖ. Так, согласно данным метаанализа, включавшего 36 исследований и 16 298 пациенток с РМЖ, распространенность ТС составила 41,9% [5]. В исследованиях показано, что у 20–50% пациенток, перенесших РМЖ, симптомы тревоги сохраняются на протяжении длительного времени [24].

По данным метаанализа 72 исследований, выполненных в 30 странах мира, распространенность депрессии у больных РМЖ составила 32,2% [6]. Пациентки, у которых РМЖ был диагностирован более года назад, значительно чаще сообщали о депрессивных симптомах по сравнению с женщинами без РМЖ в анамнезе [24]. Следует подчеркнуть,

что частота выявления депрессивных расстройств варьировала в различных исследованиях в зависимости от популяции, дизайна исследования и метода оценки депрессии. Исследования демонстрируют большую распространенность тревожных расстройств по сравнению с депрессивными у пациенток, перенесших РМЖ [24, 25], что подтверждают результаты нашей работы. Мы также отметили, что более чем у половины пациенток был высокий уровень стресса, который, с одной стороны, является ФР развития онкологических заболеваний, а с другой – следствием их диагностики и лечения [8, 23, 25].

У подавляющего большинства (88,9%) пациенток, включенных в исследование, отмечено сниженное качество сна, которое, как и высокий уровень стресса, коррелировало с выраженностью ТС и ДС. Это согласуется с данными исследований, демонстрирующих высокую частоту сопутствующих изменению психологического статуса нарушений сна, дополнительно отягощающих состояние больных РМЖ [24, 26].

У 12,4% участниц нашего исследования было выявлено нарушение когнитивных функций, оцененных с помощью шкалы МоСа. Согласно данным ранее проведенных исследований, многие пациентки, перенесшие РМЖ, сообщают об изменениях памяти, способности к обучению, концентрации, рассуждению, исполнительной функции, внимания и зрительно-пространственным навыкам во время и после завершения ПОЛ [27]. Эти симптомы, часто называемые «химическим мозгом», оказывают значительное негативное влияние на повседневную деятельность больных. Изменения нейрокогнитивного статуса у пациенток, перенесших РМЖ, были отмечены в 75% исследований, вошедших в крупный систематический обзор Н. Carreira и соавт. [24]. В большинстве этих исследований через год после установления диагноза нейрокогнитивные нарушения были зафиксированы у 20–40% женщин. При этом пациентки показали худшие результаты, чем контрольная группа без РМЖ в анамнезе, в отношении одной или нескольких областей нейрокогнитивной функции. «Химический мозг» прежде всего связывают с ПОЛ. Доказано, что ХТ и гормональная терапия могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции за счет различных механизмов, включая прямое нейротоксическое повреждение, хроническое нейровоспаление, повреждение ДНК и эндотелиальную дисфункцию. В то же время характерные для больных РМЖ стресс, тревожные и депрессивные состояния способны усугублять эти нарушения [24, 27, 28]. В нашей работе также



отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи между выраженностью ТС, ДС и когнитивными функциями.

Психологические расстройства, обусловленные физическим состоянием, страхом рецидива и прогрессирования заболевания, не только обуславливают снижение качества жизни, нарушение социальных отношений у значительной доли больных РМЖ [29], но и оказывают неблагоприятное влияние на их прогноз. По данным метаанализа, проведенного X. Wang и соавт. (17 исследований с участием 282 203 больных РМЖ), депрессия ассоциировалась с 30% увеличением риска онкологической и общей смертности, тревога была связана с рецидивом РМЖ и смертностью от всех причин, при сочетании нарушений психологического статуса риски увеличивались [12]. Среди причин неблагоприятного влияния депрессивных и тревожных расстройств на прогноз больных РМЖ рассматривается склонность к ведению нездорового образа жизни, в том числе курению, употреблению алкоголя, а также ожирение, бессонница и несоблюдение режима ПОЛ [30]. Биологические механизмы негативного воздействия тревожных и депрессивных состояний включают аномальную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением уровня норадреналина и кортизола [31]. Обсуждается роль хронического стресса, запускающего множественные патогенетические механизмы, такие как воспаление, активация симпатической нервной системы, в прогрессировании основного заболевания и повышении риска сердечно-сосудистых событий у онкологических больных, в том числе страдающих РМЖ [8, 32].

Высокая распространенность нарушений психологического статуса и их неблагоприятное влияние на онкологический, сердечно-сосудистый и общий прогноз обуславливают необходимость выявления и своевременного лечения тревоги и депрессии у больных РМЖ. Существуют научно обоснованные психотерапевтические методы лечения, такие как когнитивно-поведенческая терапия, техники осознанности, тренинги по релаксации и поведенческие вмешательства для управления симптомами [13]. Показано, что психологические вмешательства способны не только уменьшить дистресс и улучшить качество жизни, но и повлиять на долгосрочные результаты, увеличивая безрецидивную выживаемость и снижая смертность больных РМЖ [13, 33].

Помимо психотерапии и медикаментозных методов коррекции нарушений психологического состояния пациентов с РМЖ продемонстрирована

эффективность физических нагрузок [14, 15]. В Кохрановском обзоре, объединившем 63 исследования (5761 пациентка, получившая лечение по поводу РМЖ), показано, что регулярные физические тренировки улучшают параметры качества жизни, социального функционирования, эмоционального статуса и тревоги [14]. Положительное влияние ФА на качество жизни и выраженность тревоги выявлено и в недавно опубликованном метаанализе, включающем 20 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1228 женщин, перенесших РМЖ [15]. Улучшение психологического состояния у лиц, регулярно выполняющих физические упражнения, обусловлено высвобождением эндорфинов, модуляцией нейротрансмиттеров и влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [34]. В нашей работе также отмечена зависимость выраженности ТС от уровня ФА.

В последние годы перспективы снижения ССР у онкологических больных связывают с КОР, которую можно рассматривать как важную составляющую профилактической кардиоонкологии [18]. КОР во многом схожа с классическими программами кардиореабилитации и представляет комплексную модель, основанную на многоцелевом подходе, которая предназначена для очень сложной группы пациентов с высоким риском ССЗ, связанным с кардиоваскулярной токсичностью ПОЛ, а также традиционными, поведенческими и психосоциальными ФР [16]. КОР включает в себя оценку ССР, образовательную программу, физические тренировки, психологическую поддержку, консультирование по вопросам питания, управление ФР ССЗ. КОР нацелена на повышение кардиореспираторной выносливости, улучшение психосоциального благополучия и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности онкологических больных и может осуществляться на всех этапах лечения [16, 35].

Опубликовано несколько рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности программ КОР, основанных на физических упражнениях [36, 37], а также комплексных реабилитационных вмешательствах, включающих управление ФР ССЗ, физические упражнения и консультирование по питанию [17] у больных РМЖ, получающих кардиоваскулотоксичное ПОЛ. Продemonстрировано благотворное влияние участия в программах КОР на кардиореспираторную выносливость, а в ряде исследований – и на показатели систолической функции левого желудочка, сердечные биомаркеры и традиционные ФР ССЗ. В отечественной литературе



имеются единичные работы, оценивающие применение технологий физической и реабилитационной медицины у пациентов онкологического профиля. Показано, что данные технологии улучшают показатели клинического статуса у больных РМЖ после комплексного ПОЛ: купируют болевой синдром, повышают двигательную активность и функционирование, снижают проявления лимфовенозной недостаточности верхней конечности, улучшают психофизиологический статус и качество жизни [38].

Несмотря на очевидный потенциал КОР, существует немало причин, ограничивающих ее широкое внедрение в клиническую практику [39]. Использование современных моделей реализации программ КОР с применением дистанционных технологий поддержки представляется перспективным направлением, способствующим повышению вовлеченности пациентов [18, 40].

В нашем исследовании оценивалась эффективность различных моделей КОР в отношении психологического статуса пациенток, перенесших комплексное кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ. Мы показали, что участие как в очной, так и в дистанционной программах позволяет уменьшить выраженность ТС и уровень стресса.

Данные метаанализов свидетельствуют о том, что онкологические пациенты с более высоким уровнем тревоги и стресса получают наибольшую пользу от психосоциального вмешательства [41]. В нашей работе у пациенток с исходно высокими показателями ТС и стресса, принимавших участие в программах КОР, также наблюдалась большая степень их снижения в течение периода наблюдения по сравнению с пациентками, исходно не имевшими соответствующих нарушений психологического статуса.

Мы не выявили существенного снижения медианных значений ДС по данным подшкалы HADS-D ни в одной из групп вмешательства, что, возможно, связано с небольшим количеством включенных пациенток. Тем не менее у всех пациенток, участвовавших в программах КОР, с исходными показателями ДС ≥ 8 баллов было отмечено уменьшение ее выраженности. Согласно результатам упомянутого выше метаанализа, ФА была эффективным вмешательством в плане улучшения качества жизни и снижения тревожности, однако ее положительное влияние на депрессию у женщин, перенесших РМЖ, не было статистически значимым [15]. Это свидетельствует о необходимости поиска более эффективных способов коррекции депрессивных расстройств у данной категории пациенток.

Наиболее значимый результат настоящего исследования, на наш взгляд, заключается в демонстрации эффективности программы КОР с дистанционной поддержкой, не уступающей очной по влиянию на изученные показатели психологического статуса пациенток. Удаленное проживание, транспортные проблемы, ограничения, связанные с занятостью по работе, эпидемиологическая обстановка могут представлять труднопреодолимый барьер при организации программы КОР в специализированном центре, что было отмечено и в нашем исследовании – приверженность очной программе КОР составила 60%. В отдельных группах пациентов, особенно при наличии навыков в области информационных технологий, отсутствии выраженных нарушений функциональных возможностей, реабилитация на дому с использованием дистанционных технологий может быть безопасной и эффективной [18]. Больные РМЖ относятся именно к данной категории – в основном это женщины трудоспособного возраста (медиана возраста пациенток в нашем исследовании составила 49 лет). В нескольких исследованиях было показано положительное влияние дистанционных программ с применением телемедицины на психосоциальные и физические последствия, связанные с онкологическим заболеванием и его лечением, на общее состояние здоровья и когнитивные функции пациентов [42, 43]. В нашей работе у пациенток, принимавших участие в программе КОР с дистанционной поддержкой, наряду с положительной динамикой показателей психологического статуса была отмечена статистически значимая динамика показателя когнитивных функций. Мы выявили зависимость вероятности улучшения показателя когнитивных функций от величины повышения кардиореспираторной выносливости ($\Delta \text{VO}_{2\text{пик}}$) у пациенток ДГ (ОШ 1,659, 95% ДИ 1,043–2,637; $p = 0,032$). В исследовании Yi.Y. Ning и соавт. у больных РМЖ была продемонстрирована взаимосвязь когнитивного дефицита с повышением уровня воспалительного цитокина интерлейкина-6 и снижением уровня модулируемого им мозгового нейротрофического фактора, ответственного за нейрональную пластичность и адаптивные реакции на стрессовые ситуации [44]. Предполагается, что физические нагрузки могут оказывать положительное влияние на когнитивные функции за счет восстановления гомеостаза этих биомаркеров [44].

К основным ограничениям нашего исследования следует отнести его одноцентровый характер и небольшое количество включенных больных. Помимо этого, участниками данного исследования



были пациентки, получившие комплексное кардиоваскулотоксичное ПОЛ по поводу РМЖ, направленные или самостоятельно обратившиеся в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, что не позволяет интерполировать полученные данные на всю когорту больных, перенесших РМЖ.

Более выраженная динамика показателей ТС и стресса в подгруппах с исходно более высокими их значениями представляется нам важным результатом, который позволяет выделить целевую группу для КОР, однако должен быть интерпретирован с осторожностью, так как может не только отражать эффективность КОР, но и иллюстрировать феномен регресса к среднему значению.

Важно отметить, что программы КОР в нашем исследовании включали одну консультацию клинического психолога, что не позволяет делать выводы о влиянии комплексных КОР с использованием иных методов профессиональной психологической помощи на психологический статус пациенток, перенесших РМЖ.

Перспективы исследований в данном направлении мы связываем с проведением более масштабных рандомизированных испытаний по оценке эффективности моделей КОР с использованием различных способов дистанционной

поддержки; дополнением программ психотерапевтическими методами коррекции психологического статуса с доказанной эффективностью; а также длительностью наблюдения, позволяющей оценить влияние разработанных программ КОР на сердечно-сосудистый прогноз у больных, перенесших РМЖ.

Заключение

В настоящем исследовании показана высокая частота выявления психосоциальных ФР ССЗ, в частности ТС, ДС, повышенного уровня стресса, у пациенток, перенесших РМЖ. Установлено, что проведение как очной, так и дистанционной программ КОР позволяет уменьшить выраженность ТС и уровень стресса пациенток. Принимая во внимание распространенность РМЖ в российской популяции, а также высокий потенциал комплексных многоцелевых вмешательств в снижении ССР, очевидна потребность в разработке и внедрении в клиническую практику различных моделей программ КОР у данной категории больных. Результаты нашей работы дополняют имеющиеся данные и демонстрируют эффективность программ КОР с использованием легкодоступных дистанционных технологий поддержки для улучшения психологического статуса пациенток, перенесших РМЖ. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (регистрационный № НИОКТР 121031300223-4).

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.В. Вицня, И.В. Баранова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Н.В. Погосова, Ф.Т. Агеев – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи; Т.А. Тертерян, Д.Т. Кучиев, А.А. Герасимова, А.Ю. Филатова, Н.М. Ибрагимова, О.О. Фролкова – сбор и обработка материала. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, eds. [The state of cancer care for the Russian population in 2023]. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Center for Radiology, 2024. Russian.
- Galimzhanov A, Istanbul S, Tun HN, Ozbay B, Alasnag M, Ky B, Lyon AR, Kayikcioglu M, Tenekecioglu E, Panagioti M, Kontopantelis E, Abdel-Qadir H, Mamas MA. Cardiovascular outcomes in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(18):2018–2031. doi: 10.1093/eurjpc/zwad243.
- Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, Shi Z, Laurent CA, Lee VS, Roh JM, Santiago-Torres M, Shen H, Hershman DL, Kushi LH, Neugebauer R, Kwan ML. Risk of cardiovascular disease in women with and without breast cancer: The pathways heart study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647–1658. doi: 10.1200/JCO.21.01736.
- Hashemi SM, Rafiemanesh H, Aghamohammadi T, Badakhsh M, Amirshahi M, Sari M, Behnamfar N, Roudini K. Prevalence of anxiety among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2020;27(2):166–178. doi: 10.1007/s12282-019-01031-9.
- Pilevarzadeh M, Amirshahi M, Afsargharehbagh R, Rafiemanesh H, Hashemi SM, Balouchi A. Global prevalence of depression among breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):519–533. doi: 10.1007/s10549-019-05271-3.



7. Albitre A, Reglero C, González-Muñoz T, Penela P. The stress connection in cancer: The adrenergic fuelling of breast tumors. *Curr Opin Physiol.* 2023;36(5):100720. doi: 10.1016/j.cophys.2023.100720.
8. Stabellini N, Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Sutton A, Nain P, Hamerschlag N, Weintraub NL, Dent S, Tsai MH, Banerjee A, Ghosh AK, Sadler D, Coughlin SS, Barac A, Shanahan J, Montero AJ, Guha A. Allostatic load/chronic stress and cardiovascular outcomes in patients diagnosed with breast, lung, or colorectal cancer. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(14):e033295. doi: 10.1161/JAHA.123.033295.
9. Silverman AL, Herzog AA, Silverman DI. Hearts and minds: stress, anxiety, and depression: Un-sung risk factors for cardiovascular disease. *Cardiol Rev.* 2019;27(4):202–207. doi: 10.1097/CRD.0000000000000228.
10. Погосова НВ, Соколова ОЮ, Юферева ЮМ, Курсаков АА, Аушева АК, Арутюнов АА, Калинина АС, Карпова АВ, Выгодин ВА, Бойцов СА, Оганов РГ. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). *Кардиология.* 2019;59(8):54–63. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469. Pogosova NV, Sokolova OYu, Yufereva YuM, Kursakov AA, Ausheva AK, Arutyunov AA, Kalinina AS, Karpova AV, Vygodin VA, Boytsov SA, Oganov RG. [Psychosocial risk factors in patients with most common cardiovascular diseases such as hypertension and coronary artery disease (Based on results from the russian multicenter COMET study)]. *Kardiologiya.* 2019;59(8):54–63. Russian. doi: 10.18087/cardio.2019.8.n469.
11. Смирнова МД, Свирида ОН, Фофанова ТВ, Бланова ЗН, Яровая ЕБ, Агеев ФТ, Бойцов СА. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2762. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2762. Smirnova MD, Svirida ON, Fofanova TV, Blanova ZN, Yarovaya EB, Ageev FT, Boytsov SA. [Subclinical depression and anxiety as an additional risk factor for cardiovascular events in low- and moderate-risk patients: data from 10-year follow-up]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2762. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2762.
12. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang S, Zheng Y, Yang B, Zhang J, Lin Y, Wang Z. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry.* 2020;25(12):3186–3197. doi: 10.1038/s41380-020-00865-6.
13. Ashton K, Oney K. Psychological intervention and breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep.* 2024;16:311–319. doi: 10.1007/s12609-024-00559-w.
14. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD011292. doi: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
15. Sun M, Liu C, Lu Y, Zhu F, Li H, Lu Q. Effects of physical activity on quality of life, anxiety and depression in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2023;17(5):276–285. doi: 10.1016/j.anr.2023.11.001.
16. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, Ligibel JA, Lopez G, Madan K, Oeffinger KC, Salamone J, Scott JM, Squires RW, Thomas RJ, Treat-Jacobson DJ, Wright JS; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(21):e997–e1012. doi: 10.1161/CIR.0000000000000679.
17. Kirkham AA, Mackey JR, Thompson RB, Haykowsky MJ, Oudit GY, McNeely M, Coulden R, Stickland MK, Baracos VE, Dyck JRB, Haennel R, Pituskin E, Paterson DI. TITAN trial: A randomized controlled trial of a cardiac rehabilitation care model in breast cancer. *JACC Adv.* 2023;2(6):100424. doi: 10.1016/j.jacadv.2023.100424.
18. Bisceglia I, Venturini E, Canale ML, Ambrosetti M, Riccio C, Giallauria F, Gallucci G, Abignani MG, Russo G, Lestuzzi C, Mistrulli R, De Luca G, Maria Turazza F, Mureddu G, Di Fusco SA, Lucà F, De Luca L, Camerini A, Halasz G, Camilli M, Quagliarello V, Maurea N, Fattiroli F, Gulizia MM, Gabrielli D, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F. Cardio-oncology rehabilitation: Are we ready? *Eur Heart J Suppl.* 2024;26(Suppl 2):ii252–ii263. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suae030.
19. Вицены МВ, Баранова ИВ, Погосова НВ, Тертерян ТА, Кучиев ДТ, Хрущева ЮВ, Герасимова АА, Филатова АЮ, Ибрагимова НМ, Фролова ОО, Агеев ФТ. Кардиоваскулярные факторы риска и клиничко-функциональные характеристики пациенток, перенесших кардиоваскулотоксичное противоопухолевое лечение по поводу рака молочной железы. *Альманах клинической медицины.* 2025;53(1):21–33. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-004.
- Vitsenya MV, Baranova IV, Pogosova NV, Terteryan TA, Kuchiev DT, Khrushcheva YV, Gerasimova AA, Filatova AY, Ibragimova NM, Frolova OO, Ageev FT. [Prevalence of cardiovascular diseases and risk factor assessment in breast cancer survivors exposed to cardiotoxic therapy]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2025;53(1):21–33. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-004.
20. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Astegiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244. Erratum in: *Eur Heart J.* 2023;44(18):1621. doi: 10.1093/eurheartj/ehad196.
21. Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. ACSM's Guidelines for Graded Exercise Testing and Prescription. 10th edn. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018:423–436.
22. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
23. Guimond AJ, Ivers H, Savard J. Clusters of psychological symptoms in breast cancer: Is there a common psychological mechanism? *Cancer Nurs.* 2020;43(5):343–353. doi: 10.1097/NCC.0000000000000705.
24. Carreira H, Williams R, Müller M, Harewood R, Stanway S, Bhaskaran K. Associations between breast cancer survivorship and adverse mental health outcomes: A systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(12):1311–1327. doi: 10.1093/jnci/djy177. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(1):118. doi: 10.1093/jnci/djz059.
25. Dinapoli L, Colloca G, Di Capua B, Valentini V. Psychological aspects to consider in breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(3):38. doi: 10.1007/s11912-021-01049-3.
26. Edmed SL, Huda MM, Smith SS, Seib C, Porter-Steele J, Anderson D, McCarthy AL. Prevalence and predictors of sleep problems in women following a cancer diagnosis: Results from the women's wellness after cancer program. *J Cancer Surviv.* 2024;18(3):960–971. doi: 10.1007/s11764-023-01346-9.
27. Seliktar N, Polek C, Brooks A, Hardie T. Cognition in breast cancer survivors: Hormones versus depression. *Psychooncology.* 2015;24(4):402–407. doi: 10.1002/pon.3602.
28. Országhová Z, Mego M, Chovanec M. Long-term cognitive dysfunction in cancer survivors.



- Front Mol Biosci. 2021;8:770413. doi: 10.3389/fmolb.2021.770413.
29. Caruso R, Nanni MG, Riba MB, Sabato S, Grassi L. The burden of psychosocial morbidity related to cancer: Patient and family issues. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):389–402. doi: 10.1080/09540261.2017.1288090.
30. de Souza BF, de Moraes JA, Inocenti A, dos Santos MA, Silva AE, Miaso AI. Women with breast cancer taking chemotherapy: Depression symptoms and treatment adherence. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(5):866–873. doi: 10.1590/0104-1169.3564.2491.
31. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(12):994–1000. doi: 10.1093/jnci/92.12.994.
32. Kamiya A, Hiyama T, Fujimura A, Yoshikawa S. Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: Therapeutic implications. *Clin Auton Res*. 2021;31(2):165–178. doi: 10.1007/s10286-020-00724-y.
33. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, Young DC, Carson WE 3rd. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2008;113(12):3450–3458. doi: 10.1002/cncr.23969.
34. Mikkelsen K, Stojanovska L, Polenakovic M, Bosevski M, Apostolopoulos V. Exercise and mental health. *Maturitas*. 2017;106:48–56. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.09.003.
35. Bisceglia I, Canale ML, Silvestris N, Gallucci G, Camerini A, Inno A, Camilli M, Turazza FM, Russo G, Paccone A, Mistrulli R, De Luca L, Di Fusco SA, Tarantini L, Lucà F, Oliva S, Moreo A, Maurea N, Quagliarillo V, Ricciardi GR, Lestuzzi C, Fiscella D, Parrini I, Racanelli V, Russo A, Incorvaia L, Calabrò F, Curigliano G, Cinieri S, Gulizia MM, Gabrielli D, Oliva F, Colivicchi F. Cancer survivorship at heart: A multidisciplinary cardio-oncology roadmap for healthcare professionals. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1223660. doi: 10.3389/fcvm.2023.1223660. Erratum in: *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1309921. doi: 10.3389/fcvm.2023.1309921.
36. Foulkes SJ, Howden EJ, Haykowsky MJ, Anttil Y, Salim A, Nightingale SS, Loi S, Claus P, Janssens K, Mitchell AM, Wright L, Costello BT, Lindqvist A, Burnham L, Wallace I, Daly RM, Fraser SF, La Gerche A. Exercise for the prevention of anthracycline-induced functional disability and cardiac dysfunction: The BREXIT study. *Circulation*. 2023;147(7):532–545. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062814.
37. Díaz-Balboa E, Peña-Gil C, Rodríguez-Romero B, Cuesta-Vargas AI, Lado-Baleato O, Martínez-Monzonís A, Pedreira-Pérez M, Palacios-Ozores P, López-López R, González-Juanatey JR, González-Salvado V. Exercise-based cardio-oncology rehabilitation for cardiotoxicity prevention during breast cancer chemotherapy: The ONCORE randomized controlled trial. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;85:74–81. doi: 10.1016/j.pcad.2024.02.002.
38. Каспаров БС, Ковлен ДВ, Семглазова ТЮ, Кондратьева КО, Пономаренко ГН, Ключ

Effects of comprehensive cardio-oncological rehabilitation programs on the psychological status of breast cancer survivors: a pilot randomized study

M.V. Vitsenya¹ • I.V. Barinova¹ • N.V. Pogossova¹ • T.A. Terteryan¹ • D.T. Kuchiev¹ • A.A. Gerasimova¹ • A.Y. Filatova¹ • N.M. Ibragimova¹ • O.O. Frolkova² • F.T. Ageev¹

Background: Psychological abnormalities are common among breast cancer (BC) survivors and may negatively impact their quality of life and outcomes. An improvement in the psychosocial well-being of cancer patients is a key objective of comprehensive cardio-oncology rehabilitation (CORE) programs. Remote CORE models could contribute to increased patient involvement in such programs.

Aim: To compare the effectiveness of the off-line (Off-L) and online (On-L) CORE programs regarding their effects on the psychological status parameters in BC survivors.

Methods: This single center pilot randomized prospective study was conducted in a total of 90 BC survivors from 2021 to 2023 in a specialized cardiology clinic. The patients were randomized into three parallel groups in 1:1:1 ratio: the Off-L cardiac rehabilitation program group, the On-L cardiac rehabilitation program group, and the control group. The CORE programs included an educational component addressing cardiovascular risk factors with nutritional counseling, a supervised individualized twice weekly physical exercise program for 3 months (Off-L group), an individualized home-based physical exercise regimen with remote support for 3 months (On-L group), and psychological support with a single session with a psychologist. The control group patients were

followed up in their routine clinical practice. In all patients, past history data were collected, including educational level and marital status. Baseline assessments and follow-up evaluation at 6 months included clinical characteristics, stress levels (visual analog scale, VAS), anxiety and depression scores (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index), and cognitive function (Montreal Cognitive Assessment, MoCA).

Results: The patients median age was 49 years [IQR 46; 56]. At baseline, anxiety symptoms (AS) were found in 45 (50%) patients, depressive symptoms (DS) in 16 (17.8%), high stress levels in 51 (56.7%), sleep disturbances in 80 (89%), and cognitive impairment in 11 (12.4%) patients. There were no differences at baseline between the groups in their main characteristics studied. Over the 6-month follow up, 23 patients dropped from the study. By the end of the observation period, the CORE groups showed a decrease in AS in the Off-L group (n = 20) from 8.5 [6.0; 10.0] to 6.0 [4.0; 9.5] points, with the difference in their median values of -1.5 (95% confidence interval [CI]: -3.0, -0.5, p = 0.026) and in the On-L group from 7.0 [5.0; 8.0] to 5.0 [3.0; 8.0] points (the difference in median values: -2.0, 95% CI: -3.0, 0.5, p = 0.018). No significant changes in AS were found in the control group (the difference in median values: -0.5, 95%

CI: -2.0, 0.5, p = 0.181). In the patients with baseline subclinical (8 to 10 points, HADS-A) and clinically significant (≥ 11 points) anxiety, the participation in the CORE programs have led to a higher chance of its decrease either to < 8 points or a change in the anxiety category from clinically overt to subclinical (odds ratio 5.667, 95% CI: 1.129, 28.455, p = 0.035). By the end of the follow up, the stress levels in the Off-L group decreased from 8.0 [5.0; 9.0] to 7.0 [4.0; 8.0] VAS points (the difference of the medians: -1.5, 95% CI: -2.0, 0.0, p = 0.050), in the On-L group from 7.0 [6.0; 8.0] to 5.0 [4.0; 6.8] points (the difference of the medians: -1.5, 95% CI: -2.5, -0.5, p = 0.003). There were no significant changes over time in the stress levels in the control group (the difference of the medians: 0.0, 95% CI: -1.0, 1.0, p = 0.974). No statistically significant changes were found in depression scores or sleep quality over the 6-month observation period in the study groups. The On-L group demonstrated a statistically significant improvement in the MoCA cognitive function scores (the difference of the medians: 0.5, 95% CI: 0.0, 1.0, p = 0.021).

Conclusion: The participation of BC survivors in the CORE programs facilitates the decrease in anxiety and stress. The On-L CORE program is not inferior to the Off-L program in its impact on the patients' psychological status. In this regard, further larger



ге ВА, Семиглазов ВВ, Фролов ОН, Рязанкина АА, Беляев АМ. Комплексный анализ эффективности персонализированных программ реабилитации больных раком молочной железы. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023;100(2):31–38. doi: 10.17116/kurort202310002131.

Kasparov BS, Kovlen DV, Semiglazova TY, Kondratieva KO, Ponomarenko GN, Kluge VA, Semiglazov VV, Frolov ON, Riazankina AA, Belyaev AM. [Comprehensive analysis of the efficacy of personalized rehabilitation programs in patients with breast cancer]. Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy. 2023;100(2):31–38. Russian. doi: 10.17116/kurort202310002131.

39. Adams SC, Rivera-Theurel F, Scott JM, Naddler MB, Foulkes S, Leong D, Nilsen T, Porter C, Haykowsky M, Abdel-Qadir H, Hull SC, Iyengar NM, Dieli-Conwright CM, Dent SF, Howden EJ. Cardio-oncology rehabilitation and exercise: Evidence, priorities, and re-

search standards from the ICOS-CORE working group. Eur Heart J. 2025;46(29):2847–2865. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf100.

40. Batalik L, Filakova K, Radkovicova I, Dosbaba F, Winnige P, Vlazna D, Batalikova K, Felsoci M, Stefanakis M, Liska D, Papatthanasious J, Pokorna A, Janikova A, Rutkowski S, Pepera G. Cardio-oncology rehabilitation and telehealth: Rationale for future integration in supportive care of cancer survivors. Front Cardiovasc Med. 2022;9:858334. doi: 10.3389/fcvm.2022.858334.

41. Schneider S, Moyer A, Knapp-Oliver S, Sohl S, Cannella D, Targhetta V. Pre-intervention distress moderates the efficacy of psychosocial treatment for cancer patients: A meta-analysis. J Behav Med. 2010;33(1):1–14. doi: 10.1007/s10865-009-9227-2.

42. Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Ariza-García A, Díaz-Rodríguez L, Del-Moral-Ávila R, Arroyo-Morales M. Telehealth system: A randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based

exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. Cancer. 2016;122(20):3166–3174. doi: 10.1002/cncr.30172.

43. Chan RJ, Crichton M, Crawford-Williams F, Agbejule OA, Yu K, Hart NH, de Abreu Alves F, Ashbury FD, Eng L, Fitch M, Jain H, Jefford M, Klemanski D, Koczwara B, Loh K, Prasad M, Rugo H, Soto-Perez-de-Celis E, van den Hurk C, Chan A; Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Survivorship Study Group. The efficacy, challenges, and facilitators of telemedicine in post-treatment cancer survivorship care: An overview of systematic reviews. Ann Oncol. 2021;32(12):1552–1570. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.001.

44. Yap NY, Toh YL, Tan CJ, Acharya MM, Chan A. Relationship between cytokines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in trajectories of cancer-related cognitive impairment. Cytokine. 2021;144:155556. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155556.

studies on the effectiveness of CORE models with various type of telemedicine support seem promising in this patient population.

Key words: breast cancer, psychological status, cardiac rehabilitation, cardio-oncology rehabilitation (CORE), telemedicine technologies

For citation: Vitsenya MV, Barinova IV, Pogosova NV, Terteryan TA, Kuchiev DT, Gerasimova AA, Filatova AY, Ibragimova NM, Frolkova OO, Ageev FT. Effects of comprehensive cardio-oncological rehabilitation programs on the psychological status of breast cancer survivors: a pilot randomized study. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(3):115–132. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-012.

Received on July 22, 2025; revised on August 19, 2025; accepted for publication on August 27, 2025; published online September 24, 2025

Funding

The study was performed as a part of the State Task from the Ministry of Health of the Russian Federation (research project registration number 121031300223-4).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

M.V. Vitsenya, I.V. Barinova, the study concept and design, data collection and management, statistical analysis, text writing; N.V. Pogosova, F.T. Ageev, the study concept and design, text editing; T.A. Terteryan, D.T. Kuchiev, A.A. Gerasimova, A.Y. Filatova, N.M. Ibragimova, O.O. Frolkova, data collection and management. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Marina V. Vitsenya – MD, PhD, Senior Research Fellow, Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1996-3416>

✉ Ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation.

E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Irina V. Barinova – MD, PhD, Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3753-1860>.

E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Nana V. Pogosova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Deputy General Director for Scientific and Analytical Work and Preventive Cardiology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Tatevik A. Terteryan – Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0702-661X>.

E-mail: terteryant@yandex.ru

David T. Kuchiev – Cardiologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3492-5373>.

E-mail: david988721@mail.ru

Anna A. Gerasimova – Clinical Psychologist, Outpatient Cardiac Rehabilitation Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5298-6084>.

E-mail: anna.al.gerasimova@gmail.com

Anastasiya Y. Filatova – MD, PhD, Research Fellow, Myocardial Fibrosis and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Laboratory¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8911-1628>.

E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Nursiyat M. Ibragimova – Functional Diagnostics Doctor, Consultative and Diagnostic Center¹;

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4649-7004>.

E-mail: nursik0205@gmail.com

Olga O. Frolkova – Cardiologist²;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0900-2331>.

E-mail: olya_doc@mail.ru

Fail T. Ageev – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Outpatient Treatment and Diagnostic Technologies Department¹;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4369-1393>.

E-mail: ftageev@gmail.com

¹ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; ul. Akademika Chazova 15a, Moscow, 121552, Russian Federation

² Moscow Municipal Oncologic Hospital No. 62; pos. Istra 27, Krasnogorsk, Moscow Region, 143515, Russian Federation



Оригинальная статья

Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний у профессиональных спортсменов и роль лейкоцитарных индексов в прогнозировании неблагоприятных исходов тренировочного и соревновательного процессов

Суздалева И.А.^{1,2} • Чернова А.А.^{1,2} • Лукьянова Н.А.¹ • Кардашова О.О.² •
Верещагина С.В.² • Никулина С.Ю.¹

Актуальность. У профессиональных спортсменов заболеваемость со стороны сердечно-сосудистой системы зависит не только от вида спорта, но и от пола, возраста, этнических особенностей, стратегии скрининга, уровня физической нагрузки, ее частоты, длительности и интенсивности. В качестве маркеров перетренированности используют биохимические, иммунологические, гормональные и психологические показатели, однако они не обладают необходимой точностью для прогнозирования развития перетренированности. В этой связи перспективными маркерами представляются лейкоцитарные индексы, рассчитываемые на основании данных общего анализа крови.

Цель – провести скрининг сердечно-сосудистых заболеваний в группе профессиональных спортсменов с помощью стандартных кардиологических методов исследования, оценить прогностическую значимость лейкоцитарных индексов в диагностике эндогенного воспаления, перетренированности и сопоставить значения лейкоцитарных индексов с результатами соревновательной деятельности спортсменов.

Материал и методы. Проведено наблюдательное поперечное выборочное одномоментное неконтролируемое исследование. В период с сентября 2021 по август 2022 г. амбулаторно обследованы 180 профессиональных спортсменов высокой спортивной квалификации, занимающихся высокостатистическими видами спорта (исключали контактные виды спорта – единоборства, хоккей на льду, футбол). Всем спортсменам проводили общий анализ крови (взятие крови осуществляли за 2–3 суток до выступления) с последующим подсчетом гематологических лейкоцитарных индексов: SIRI (индекс ответа на системное воспаление), SII (индекс системного воспаления), AISI (совокупный индекс системного воспаления), NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам), PLR (отношение тромбоцитов к лимфоцитам), MLR (отношение моноцитов к лимфоцитам), LII (лейкоцитарный индекс интоксикации), LI (лимфоцитарный индекс), ISLM (индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов). Выполнено

инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы, включавшее электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления (АД), нагрузочную велоэргометрическую пробу и эхокардиографию (ЭхоКГ). Конечными точками исследования были неблагоприятные события, произошедшие на соревнованиях: 1) спортивный травматизм во время выступления (оценка штатного врача сборной команды); 2) ухудшение спортивного результата по сравнению с тем, который спортсмен показывал во время тренировки (оценка группы тренеров).

Результаты. Когорту составили 180 профессиональных спортсменов высокой квалификации (спортивное ориентирование, горные лыжи, биатлон, легкая атлетика, плавание), средний возраст – $20,55 \pm 2,69$ года, из них 42,2% ($n = 76$) женщин и 57,8% ($n = 104$) мужчин. По данным суточного мониторирования АД выявлен высокий процент лиц с разной степенью артериальной гипертензии (АГ): мягкая АГ преимущественно в ночные часы зафиксирована в 18,3% ($n = 33$) наблюдений, тяжелая АГ в ночное время – в 7,2% ($n = 13$). По данным 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ зарегистрированы следующие нарушения сердечного ритма и проводимости: в 15% ($n = 27$) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в 48,3% ($n = 87$) – синусовая аритмия, в 7,8% ($n = 14$) – предсердный ритм. По результатам ЭхоКГ наиболее частым изменением была верхушечная или срединная хорда левого желудочка (44,4%, $n = 80$). У 13 (7,2%) человек проведение велоэргометрической нагрузочной пробы было прекращено в связи с неадекватным подъемом диастолического АД.

Среди 90 спортсменов, у которых получена валидная оценка развития спортивного травматизма, спортивная травма случилась у 26 (28,9%). Ухудшение спортивного результата зафиксировано в 39 (48,1%) случаях из 81 анкеты, доступной для анализа. Статистически значимыми предикторами ухудшения спортивного результата

оказались повышенные значения SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR. С ухудшением спортивного результата на соревновании были ассоциированы значения $SIRI \geq 2,097$ (чувствительность – 53,85%, специфичность – 85,71%; $AUC = 0,713$, $p < 0,001$), $SII \geq 616,95$ (чувствительность – 56,41%, специфичность – 76,19%; $AUC = 0,705$, $p < 0,001$), $AISI \geq 180,15$ (чувствительность – 97,44%, специфичность – 45,24%; $AUC = 0,733$, $p < 0,001$). ИСЛМ $\geq 4,44$ показал чувствительность 100,00% и специфичность 60,94% в прогнозировании спортивного травматизма ($AUC = 0,870$, $p < 0,001$).

Заключение. При проведении углубленного медицинского обследования спортсменов необходим предварительный скрининг сердечно-сосудистых заболеваний, направленный прежде всего на выявление нарушений, ассоциированных с внезапной сердечной смертью. ИСЛМ (пороговое значение $\geq 4,44$), отражающий взаимоотношение афферентного и эфферентного звеньев иммунологического процесса, можно рассматривать как перспективный маркер риска спортивного травматизма.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, нарушения ритма, лейкоцитарные индексы, спортсмены, синдром перетренированности

Для цитирования: Суздалева ИА, Чернова АА, Лукьянова НА, Кардашова ОО, Верещагина СВ, Никулина СЮ. Скрининг сердечно-сосудистых заболеваний у профессиональных спортсменов и роль лейкоцитарных индексов в прогнозировании неблагоприятных исходов тренировочного и соревновательного процессов. Альманах клинической медицины. 2025;53(3):133–144. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-015.

Поступила 22.05.2025; доработана 13.10.2025; принята к публикации 18.10.2025; опубликована онлайн 27.10.2025



Суздалева Ирина Александровна – аспирант кафедры факультетской терапии¹, зав. отделением медицинской профилактики Медицинского центра Сибирского федерального университета²;
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-3860-1131>
✉ 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26, Российская Федерация. E-mail: irina-ler@bk.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии¹; руководитель отдела науки и инноваций²;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2977-1792>.
E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Лукьянова Наталья Александровна – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0477-3938>.
E-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com

Кардашова Оксана Олеговна – зав. терапевтическим отделением Медицинского центра Сибирского федерального университета²;

ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-5453-8535>.
E-mail: kardashova.oks@yandex.ru

Верещагина Светлана Викторовна – канд. мед. наук, зав. отделом лабораторной диагностики²;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-8838>.
E-mail: vereschagina_sv@skc-fmba.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6968-7627>.
E-mail: nicoulina@mail.ru

¹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; 660037, г. Красноярск, ул. Коломенская, 26, Российская Федерация

Регулярный высокий объем тренировочных нагрузок у профессиональных спортсменов сопряжен с сердечно-сосудистым риском, включая внезапную сердечную смерть [1, 2]. Неблагоприятные постнагрузочные процессы в левом желудочке связаны прежде всего с острыми реакциями на высокоинтенсивную физическую активность, следствием которых становится фиброз миокарда, его структурная перестройка и отек. Длительные чрезмерные физические нагрузки приводят к расширению камер сердца, гипертрофии миокарда с развитием необратимых изменений по типу ремоделирования различного уровня и, как следствие, снижению спортивных результатов и качества жизни спортсменов [3]. Раннее выявление возможных нарушений сердечно-сосудистой системы у спортсменов позволит снизить заболеваемость и смертность.

На фоне интенсивных физических нагрузок происходят изменения со стороны иммунной системы, воспалительные процессы в скелетных мышцах и другие компенсаторно-приспособительные реакции. Любое физическое упражнение связано с микротравмами скелетных мышц, в ответ на которые запускается каскад клеточных реакций, направленных на восстановление поврежденных тканей. При интенсивной физической нагрузке у всех спортсменов возникает острое или хроническое утомление, что приводит к угнетению врожденного иммунитета [4], развитию синдрома перетренированности, обусловленного системным воспалением [5], а также к эндогенной интоксикации, представляющей собой патофизиологическое накопление токсических веществ в процессе метаболизма в собственных

тканях. Субстратом данных реакций может быть вполне инертное с биологической точки зрения вещество, при синтезе которого образуются токсические продукты, значимо нарушающие гомеостаз организма. Причин эндогенной интоксикации множество, например, повышенное содержание продуктов метаболизма, повреждение белковых и липидных структур в ответ на нагрузку.

Гематологические и биохимические показатели крови отражают как степень адаптации организма спортсменов к спортивным нагрузкам, так и срыв адаптационных возможностей организма к предъявляемым нагрузкам [6, 7]. В качестве ответа на сверхпороговые нагрузки у спортсменов высоких достижений часто в клиническом анализе крови регистрируют изменение лейкоцитарной формулы, а именно увеличение числа нейтрофилов и лимфоцитов [8]. Формой представления результатов таких изменений может быть расчет интегральных индексов. Известно, что значение лейкоцитарных индексов напрямую зависит от уровня эндогенной интоксикации. Различные индексы в той или иной степени отражают характер физиологического ответа иммунной системы. В этой связи они представляют интерес с точки зрения детального анализа нормальных и патологических реакций организма на стресс, обусловленный значительными физическими нагрузками.

Показатели заболеваемости со стороны сердечно-сосудистой системы у спортсменов зависят не только от вида спорта, но и от пола, возраста, этнических особенностей, стратегии скрининга. В спортивной медицине маркеры воспаления часто используются для измерения нагрузки при физических упражнениях и процессов восстановления.



Маркеры воспаления, отражающие индивидуальную кинетику восстановления, оцениваются для улучшения программы тренировок путем корректировки их характеристик в зависимости от индивидуального состояния восстановления [9]. Вместе с тем значимость лейкоцитарных индексов в оценке адекватности физических упражнений биологическим резервам организма спортсмена не определена.

На сегодня не разработана единая система диагностики перетренированности с использованием группы клиничко-лабораторных показателей. Выявлено небольшое количество ранних маркеров перетренированности спортсмена, в основном это биохимические, иммунологические, гормональные и психологические показатели, отмечается несистематическое их использование в клинической практике. В свою очередь, выявление прогностически значимых референсных значений для таких критериев поможет более рационально планировать физическую подготовку спортсменов и выстраивать индивидуальный график тренировочного процесса с учетом частоты, длительности и интенсивности нагрузок. И хотя в литературе нет четких критериев термина «перетренированность», не возникает сомнения в том, что истощение резервных возможностей организма в результате сверхпороговых нагрузок является значимым фактором ухудшения результата, травматизма, субъективного ощущения утомления.

Цель настоящего исследования – провести скрининг сердечно-сосудистых заболеваний в группе профессиональных спортсменов с помощью стандартных кардиологических методов исследования, оценить прогностическую значимость лейкоцитарных индексов в диагностике эндогенного воспаления, перетренированности и сопоставить значения лейкоцитарных индексов с результатами соревновательной деятельности спортсменов.

Материал и методы

В обзорное поперечное выборочное одномоментное неконтролируемое исследование включено 180 профессиональных спортсменов высокой спортивной квалификации, прошедших в период с сентября 2021 по август 2022 г. обследование на базе поликлиники ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

В исследование включали профессиональных спортсменов обоих полов, занимающихся высокостатическими видами спорта (по классификации

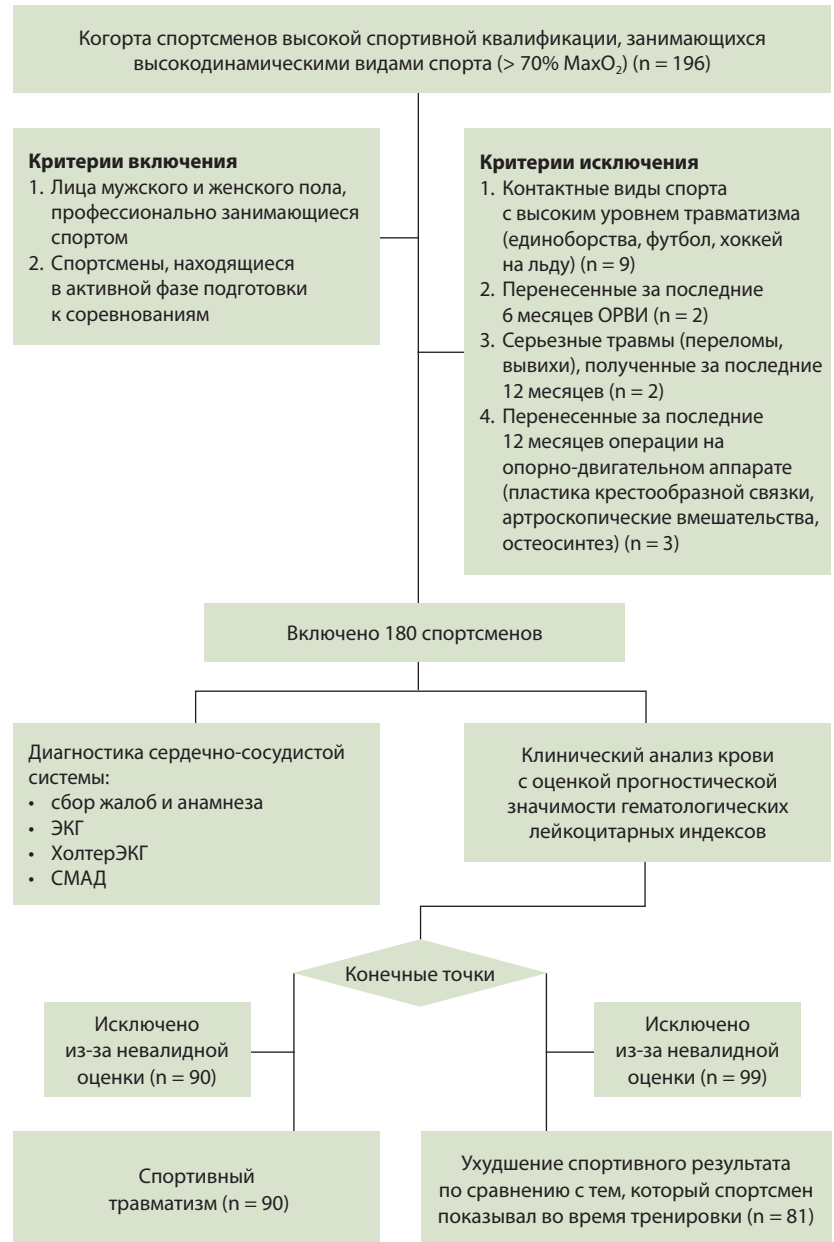


Рис. 1. Схема обзорного поперечного выборочного неконтролируемого исследования. MaxO₂ – максимальное потребление кислорода, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, ХолтерЭКГ – 24-часовое холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЭКГ – электрокардиография

J.H. Mitchell и соавт. [10]: > 70% MaxO₂ – максимального потребления кислорода) и находящихся в активной фазе подготовки к соревнованиям. Критерии исключения: контактные виды спорта с высоким уровнем травматизма (единоборства, футбол, хоккей на льду); перенесенные за последние 6 месяцев острые респираторные вирусные инфекции; серьезные травмы, полученные за последний



год (переломы, вывихи); перенесенные за последний год операции на опорно-двигательном аппарате (пластика крестообразной связки, артроскопические вмешательства, остеосинтез).

В Медицинском центре Сибирского федерального университета врачами ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России группе профессиональных спортсменов, после подписания информированного согласия на обследование, был проведен терапевтический и кардиологический осмотр и инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы с целью выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой патологии.

Всем участникам исследования проведены сбор жалоб и анамнеза, выполнены электрокардиография (ЭКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления (АД), нагрузочная велоэргометрическая проба и эхокардиография (ЭхоКГ). По данным ЭКГ определяли частоту сердечных сокращений, наличие или отсутствие нарушений сердечного ритма и проводимости, отклонения электрической оси сердца, ишемических изменений, признаков гипертрофии миокарда предсердий и желудочков. Анализ 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ был направлен на верификацию синусовой аритмии, предсердного ритма, миграции водителя ритма по предсердиям, атриовентрикулярных блокад разной степени, нарушений проведения по правой и левой ножке пучка Гиса, пароксизмальных нарушений сердечного ритма, клинически значимых наджелудочковых и вентрикулярных эктопий. По данным суточного мониторирования АД проведена оценка среднего дневного и ночного показателя систолического и диастолического АД (САД и ДАД), на основании которого было сделано заключение о наличии степени повышения АД (мягкая, умеренная, тяжелая артериальная гипертензия (АГ)). Анализировали также показатели индекса времени гипертензии в дневные и ночные часы, максимальные цифры САД и ДАД ночью и днем, вариабельность АД в различное время суток, индекс Карио. По данным нагрузочной велоэргометрической пробы выявляли признаки гипертензионного синдрома. При анализе ЭхоКГ определяли наличие структурных аномалий, признаков ремоделирования, гипертрофии желудочков или предсердий, наличие либо отсутствие зон снижения региональной или глобальной сократимости, патологии клапанного аппарата.

Всем включенным в исследование спортсменам проведено клиничко-лабораторное обследование, предусмотренное методическими рекомендациями «Оценка и интерпретация биохимических

показателей высококвалифицированных спортсменов в ходе тренировочно-спортивной деятельности» 2018 г.¹, общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе MEK 7222 (Nihon Kohden, Япония).

Взятие крови на анализ осуществляли в период максимально интенсивной подготовки к соревнованиям – во время спортивных сборов за 2–3 суток до выступления. Медиана времени от сбора клинического анализа крови до выступления на соревнованиях составила 48 [18; 55,6] часов.

На основании данных клинического анализа крови рассчитывали следующие лейкоцитарные индексы:

- SIRI (англ. system inflammation response index – индекс ответа на системное воспаление) = количество нейтрофилов × количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов;
- SII (англ. systemic immune inflammation index – индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- AISI (англ. aggregate index of systemic inflammation – совокупный индекс системного воспаления) = количество нейтрофилов × количество моноцитов × количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- NLR (англ. neutrophil-to-lymphocyte ratio – отношение нейтрофилов к лимфоцитам) = количество нейтрофилов ÷ количество лимфоцитов;
- PLR (англ. platelet-to-lymphocyte ratio – отношение тромбоцитов к лимфоцитам) = количество тромбоцитов ÷ количество лимфоцитов;
- MLR (англ. monocyte-to-lymphocyte ratio – отношение моноцитов к лимфоцитам) = количество моноцитов ÷ количество лимфоцитов.

Кроме того, вычисляли ряд дополнительных гематологических интегральных показателей:

- лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации. Определяли по формуле: $ЛИИ = \frac{NE}{M + Pl} \times 100$, где NE – нейтрофилы, M – миелоциты, Pl – плазматические клетки, Ю – юные, П – палочкоядерные, С – сегментоядерные, LY – лимфоциты, Eo – эозинофилы, Ba – базофилы, MO – моноциты;
- лимфоцитарный индекс (ЛИ). Рассчитывали как отношение содержания лимфоцитов к нейтрофилам: $ЛИ = \frac{LY}{NE}$;
- индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), отражающий взаимоотношение



аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса. Рассчитывали как отношение содержания лимфоцитов к моноцитам: $ИСЛМ = LY / MO$.

Для прогнозирования результатов тренировочной и соревновательной деятельности по лейкоцитарным индексам использовали следующие конечные точки:

- 1) спортивный травматизм во время выступления (оценивал штатный врач сборной команды);
- 2) ухудшение спортивного результата по сравнению с тем, который показывал спортсмен во время тренировки (оценивали три тренера путем сравнения результатов, которые демонстрировал спортсмен на этапе интенсивной подготовки к соревнованиям, непосредственно с результатами выступлений).

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России (протокол № 56/2022 от 05.10.2022), заключившим, что оно не противоречит нормам деонтологии.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для описания количественных данных использовали медианные значения («центр тяжести») с указанием интерквартильного размаха в виде $Me (P_{25}; P_{75})$, так как распределение было отличным от нормального (при тесте Колмогорова – Смирнова). Для описания возраста применяли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение ($\pm SD$), поскольку распределение было нормальным. Проверку наличия статистически значимых различий в независимых группах выполняли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для оценки диагностической значимости признаков (лейкоцитарные индексы) при прогнозировании конечных точек применяли анализ ROC-кривых, результат которого представлен как площадь под кривой (англ. area under the curve, AUC), уровень статистической значимости (p) и 95% доверительные интервалы (ДИ). Оптимальную точку отсечения определяли по наибольшему индексу Юдена, для нее оценивали индексы чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Статистически значимым различием считали $p < 0,05$. Статистический анализ проводили на языке программирования Python (версия 3.10.12) в среде Google Colaboratory.

Результаты

В исследовании приняли участие 180 спортсменов высокой спортивной квалификации, профессионально занимающихся высокодинамическими видами спорта: спортивным ориентированием, горными лыжами, биатлоном, легкой атлетикой,

плаванием. Средний возраст – $20,55 \pm 2,69$ года. В целях анализа участников разделили на две подгруппы по половому признаку: женщины составили 42,2% ($n = 76$), мужчины – 57,8% ($n = 104$). На момент проведения исследования у спортсменов не зафиксировано инфекционной и/или острой соматической патологии.

По результатам клинко-инструментального исследования выявлены следующие изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным ЭКГ у 53 (29,4%) из 180 спортсменов в покое зарегистрированы нарушения сердечного ритма и проводимости: в 13 (7,2%) случаях – синусовая брадикардия, в 27 (15%) – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в 7 (3,9%) – синдром преждевременной реполяризации желудочков, в 6 (3,3%) – сочетание синусовой брадикардии и полной блокады правой ножки пучка Гиса.

Результаты 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ показали наличие синусовой аритмии у 87 (48,3%) спортсменов, атриовентрикулярной блокады 1-й степени – у 13 (7,2%), миграции водителя ритма по предсердиям – у 12 (6,7%), предсердного ритма – у 14 (7,8%), эпизодов наджелудочковой тахикардии длительностью до 30 секунд – у 7 (3,9%). Ускоренного идиовентрикулярного ритма не зарегистрировано.

При проведении суточного мониторинга АД у 33 (18,3%) спортсменов выявлена мягкая АГ, преимущественно в ночные часы, у 13 (7,2%) – тяжелая АГ в ночное время, у 27 (15%) отмечены пограничные значения САД и ДАД.

У 13 (7,2%) человек проведение велоэргометрической нагрузочной пробы было прекращено в связи с неадекватным подъемом ДАД; у 15 (8,3%) в период отдыха фиксировались единичные желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы.

У 100 (55,6%) обследуемых верифицированы следующие структурные изменения при проведении ЭхоКГ: у 80 (44,4%) – верхушечная или срединная хорда левого желудочка, у 20 (11,1%) – пролапс митрального клапана 1-й или 2-й степени, у 3,7% – гипертрофия левого желудочка на основании индекса массы миокарда левого желудочка, у 3,7% – дилатация левого предсердия.

Результаты клинического анализа крови и рассчитанные на его основании показатели индексов системного воспаления приведены в табл. 1. При анализе значений индексов SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR, ИСЛМ и ИСЛЭ не выявлено гендерных различий, в отличие от ЛИИ и ЛИ (табл. 2), которые были исключены из дальнейшего анализа, так как их показатели могли повлиять на прогнозирование неблагоприятных событий.



При оценке конечных точек часть спортсменов была исключена ввиду невалидной оценки тренерским составом.

Частота встречаемости конечных точек составила:

- спортивный травматизм во время выступления – 26 (28,9%) случаев из 90 валидных наблюдений;
- ухудшение спортивного результата по сравнению с тем, который показывал спортсмен во время тренировки, – 39 (48,1%) случаев из 81 наблюдения, доступного к анализу и оценке.

Таблица 1. Результаты клинического анализа крови и вычисленные на их основе интегральные показатели

Показатель	Значение, Ме [P ₂₅ ; P ₇₅]
Клинический анализ крови	
Гемоглобин, г/л	134,406 [111,3; 152,1]
Гематокрит, %	39,584 [34,3; 42,2]
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8 [5,1; 7,9]
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,216 [3,2; 4,9]
Нейтрофилы, %	60,302 [52,45; 68,5]
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,730 [0,54; 0,89]
Моноциты, %	8,463 [5,3; 10,74]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,803 [1,34; 2,11]
Лимфоциты, %	28,635 [21,34; 32,21]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215,333 [156,25; 244,52]
Гематологические лейкоцитарные индексы	
SIRI	1,44 [0,9; 2,16]
SII	466,38 [127,14; 684]
AISI	280,4 [180,15; 561,14]
NLR	2,26 [1,6; 3,03]
PLR	119 [93,81; 137,7]
MLR	0,34 [0,27; 0,46]
ИСЛМ	4,64 [3,85; 5,73]
ЛИ	0,76 [0,59; 0,96]
ЛИИ	1,01 [0,82; 1,25]

AISI (aggregate index of systemic inflammation) – совокупный индекс системного воспаления, MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) – отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII (systemic immune inflammation index) – индекс системного воспаления, SIRI (system inflammation response index) – индекс ответа на системное воспаление, ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, ЛИ – лимфоцитарный индекс, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

Статистически значимые гендерные различия во встречаемости неблагоприятных событий отмечены только для ухудшения спортивного результата, которое регистрировали чаще у мужчин – в 60% случаев против 33% у женщин ($p < 0,05$). Маркеры системного воспаления были диагностически значимыми только для прогнозирования ухудшения спортивного результата (табл. 3, рис. 2). При этом значимыми предикторами при прогнозировании ухудшения спортивного результата на соревнованиях были значения $SIRI \geq 2,097$ (чувствительность – 53,85%, специфичность – 85,71%), $SII \geq 616,95$ (чувствительность – 56,41%, специфичность – 76,19%), $AISI \geq 180,15$ (чувствительность – 97,44%, специфичность – 45,24%), $NLR \geq 2,589$ (чувствительность – 58,97%, специфичность – 69,05%), $PLR \geq 105,99$ (чувствительность – 76,92%, специфичность – 52,38%), $MLR \geq 0,299$ (чувствительность – 82,05%, специфичность – 45,24%). Из дополнительных рассмотренных нами индексов пороговое значение $ИСЛМ \geq 4,44$ с чувствительностью 100,00% и специфичностью 60,94% ($p < 0,001$) позволяло прогнозировать спортивный травматизм.

Обсуждение

Обнаруженные нами при обследовании профессиональных спортсменов нарушения сердечного ритма и проводимости – синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям, эпизоды предсердного ритма, наличие атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад сердца – указывают на необходимость динамического наблюдения и должны учитываться при индивидуальной организации тренировочного процесса. Мягкая и умеренная АГ, в том числе ночная, выявленная в когорте профессиональных спортсменов по данным суточного мониторинга АД, служит маркером перетренированности и показанием к углубленному обследованию, направленному на обнаружение факторов риска АГ, определение поражения органов-мишеней и стратификацию сердечно-сосудистого риска. Применение велоэргометрических нагрузочных проб позволило диагностировать скрытую диастолическую гипертензию, провоцируемую физической нагрузкой, что также стратифицирует этих спортсменов в группы повышенного сердечно-сосудистого риска. Наше исследование показало, что гематологические лейкоцитарные индексы, рассчитанные на основании показателей общего анализа крови, будучи недорогим и легко воспроизводимым методом, могут служить маркерами нарушения иммунного статуса и перетренированности спортсменов.

Физические упражнения усиливают вызванные стрессом изменения в иммунной и нейро-

**Таблица 2.** Гендерные различия в показателях лейкоцитарных индексов

Параметр, Ме [P ₂₅ ; P ₇₅]	Группа женщин (n = 76)	Группа мужчин (n = 104)	Значение p (критерий Манна – Уитни)
SIRI	1,44 [0,9; 2,16]	1,42 [0,8; 2,2]	0,35
SII	465,5 [127,24; 674]	466,38 [127,14; 684]	0,2523
AISI	281,0 [181,15; 564,4]	280,4 [180,15; 561,14]	0,252
NLR	2,27 [1,7; 3,03]	2,26 [1,6; 3,03]	0,6
PLR	119 [93,81; 137,7]	119 [93,81; 137,7]	0,25
MLR	0,35 [0,26; 0,46]	0,34 [0,24; 0,46]	0,568
ИСЛМ	4,50 [3,67; 5,74]	4,88 [3,98; 5,64]	0,35
ЛИ	0,67 [0,55; 0,88]	0,83 [0,66; 1,01]	0,003
ЛИИ	1,13 [0,89; 1,39]	0,93 [0,78; 1,18]	0,002

AISI (aggregate index of systemic inflammation) – совокупный индекс системного воспаления, MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) – отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII (systemic immune inflammation index) – индекс системного воспаления, SIRI (system inflammation response index) – индекс ответа на системное воспаление, ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, ЛИ – лимфоцитарный индекс, ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

Таблица 3. Результаты ROC-анализа для оценки чувствительности и специфичности лейкоцитарных индексов

Конечная точка исследования / параметр	Порог отсечения	AUC (ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Значение p
Спортивный травматизм					
SIRI	≥ 0,772	0,498 (0,366; 0,630)	92,31	18,75	0,973
SII	≥ 258,881	0,464 (0,333; 0,595)	96,15	10,94	0,493
AISI	≥ 164,410	0,469 (0,338; 0,600)	84,62	23,44	0,560
NLR	≥ 2,843	0,493 (0,361; 0,625)	38,46	71,88	0,900
PLR	≥ 116,839	0,482 (0,350; 0,614)	61,54	50,00	0,732
MLR	≥ 0,220	0,471 (0,340; 0,602)	100,0	7,81	0,580
ИСЛМ	≥ 4,440	0,870 (0,777; 0,963)	100,0	60,94	< 0,001
Ухудшение спортивного результата					
SIRI	≥ 2,097	0,713 (0,600; 0,826)	53,85	85,71	< 0,001
SII	≥ 616,95	0,705 (0,591; 0,819)	56,41	76,19	< 0,001
AISI	≥ 180,15	0,733 (0,623; 0,843)	97,44	45,24	< 0,001
NLR	≥ 2,589	0,652 (0,532; 0,772)	58,97	69,05	0,004
PLR	≥ 105,99	0,638 (0,517; 0,759)	76,92	52,38	0,010
MLR	≥ 0,299	0,664 (0,545; 0,782)	82,05	45,24	0,002
ИСЛМ	≥ 4,410	0,476 (0,350; 0,603)	66,67	40,48	0,668

AISI (aggregate index of systemic inflammation) – совокупный индекс системного воспаления, AUC (area under the curve) – площадь под кривой, MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) – отношение моноцитов к лимфоцитам, NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) – отношение тромбоцитов к лимфоцитам, SII (systemic immune inflammation index) – индекс системного воспаления, SIRI (system inflammation response index) – индекс ответа на системное воспаление, ДИ – доверительный интервал, ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

Чувствительность – доля правильно идентифицированных положительных результатов от их общего числа; специфичность – доля правильно идентифицированных отрицательных результатов от их общего числа

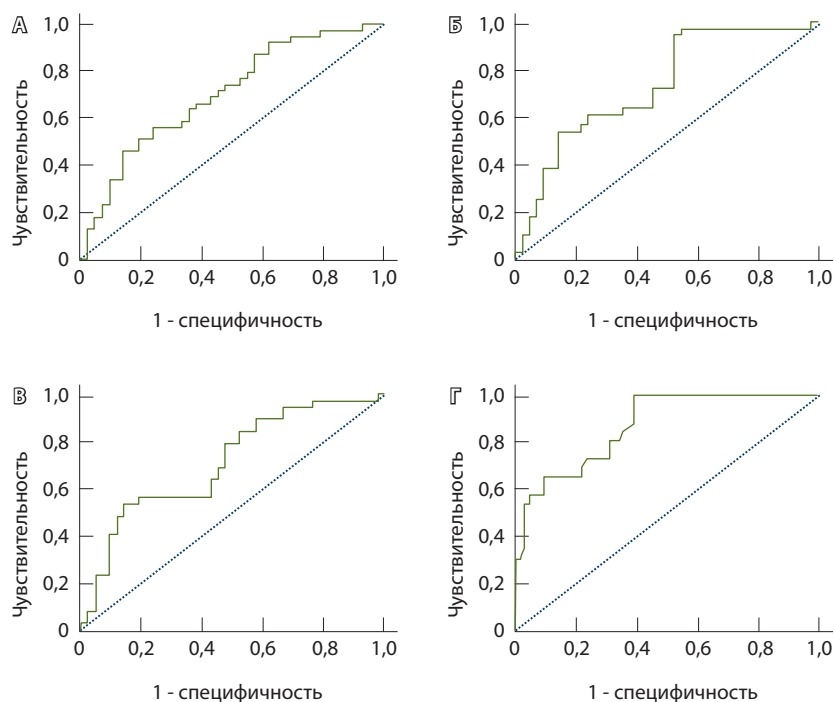


Рис. 2. Результаты ROC-анализа для прогнозирования ухудшения спортивного результата (А – ROC-кривая для SII, AUC = 0,705; Б – ROC-кривая для SIRI, AUC = 0,713) и для прогнозирования спортивного травматизма (В – ROC-кривая для AISLM, AUC = 0,870). AISI (aggregate index of systemic inflammation) – совокупный индекс системного воспаления, SII (systemic immune inflammation index) – индекс системного воспаления, SIRI (system inflammation response index) – индекс ответа на системное воспаление, AISLM – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов

эндокринной системах, а также в уровне циркулирующих метаболитов, которые напрямую влияют на функции иммунных клеток [11]. Чем сильнее интенсивность тренировки, тем больше повышаются уровни адреналина и норадреналина в крови с последующей мобилизацией белых иммунных клеток [12]. За физическими нагрузками следует зависящее от их интенсивности повышение симпатической активности (например, высвобождение катехоламинов). Интенсивные физические упражнения мобилизуют лейкоциты. Это приводит к острому и непродолжительному лейкоцитозу, вызванному увеличением количества лимфоцитов, продуцируемых костным мозгом. Стойкий лейкоцитоз зависит от нейтрофилов. Лимфоциты и моноциты демонстрируют раннее увеличение; напротив, набор нейтрофилов не зависит от адренергических механизмов. Замедленное увеличение нейтрофилов может быть опосредовано уровнем кортизола в крови и/или связанным с физической нагрузкой повреждением тканей либо повышением уровня хемокинов [13]. Эти изменения зависят от интенсивности и продолжительности нагрузки.

При оценке перетренированности профессиональных спортсменов важно принимать во внимание уровень эндогенной интоксикации, информативным маркером которого может быть ЛИИ. Мы рассчитывали ЛИИ по формуле В.К. Островского и соавт. [14] (отношение суммы клеток миелоидного ряда в процентах к сумме остальных видов лейкоцитов), которая проще в вычислении, чем формула Я.Я. Кальф-Калифа [15]. Однако полученные нами статистически значимые различия ЛИИ, как и ЛИ, для мужчин и женщин не позволили оценить прогностическую значимость этих индексов. В качестве еще одного показателя, пригодного для описания иммунного воспаления, вызванного физическими нагрузками, мы рассматривали NLR (отношение нейтрофилов к лимфоцитам). D. Walzik и соавт. отметили, что в 9 из 11 проанализированных ими исследований в ответ на интенсивные физические нагрузки наблюдалось повышение NLR [9]. Из проанализированных нами лейкоцитарных индексов (SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR, AISLM) значимыми предикторами при прогнозировании ухудшения спортивного результата на соревнованиях оказались SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, MLR (пороговые значения: SIRI $\geq 2,097$, SII $\geq 616,95$, AISI $\geq 180,15$, NLR $\geq 2,589$, PLR $\geq 105,99$, MLR $\geq 0,299$). Это комплексные показатели, которые могут зависеть от степени утомления нервной системы и свидетельствовать о снижении функционального резерва. Включение этих маркеров в параметры оценки состояния здоровья может позволить получить целостное представление о воспалении, вызванном физической нагрузкой, что отражается на клеточных изменениях в кровотоке. В соревновательном спорте эти маркеры могут облегчить диагностику процессов восстановления после физических нагрузок или помочь выявить периоды повышенного риска заражения или перетренированности и тем самым оптимизировать программы тренировок [9].

Сегодня данные о потенциальной ценности лейкоцитарных индексов в качестве маркеров клеточного иммунного воспаления, вызванного физической нагрузкой, ограничены. Однако благодаря небольшим временным, финансовым и инфраструктурным затратам, необходимым для оценки и расчета этих индексов, применение таких маркеров в условиях физической нагрузки представляется вполне возможным и простым в реализации. Благодаря внедрению лейкоцитарных индексов в стандартную оценку состояния спортсмена тренеры и врачи получают дополнительную информацию о его потребностях в восстановлении. Мы считаем, что это приведет к пересмотру представлений



об интенсивности, продолжительности и регулярности физических упражнений и что показатели активации лейкоцитов, повреждения эритроцитов, окислительного стресса и липидного профиля могут служить хорошими маркерами для определения предполагаемых защитных порогов.

Развитию интоксикации у профессиональных спортсменов на фоне высокой регулярной физической активности могут способствовать адаптивные метаболические перестройки, сопровождаемые повышением активности процессов перекисного окисления липидов и возникновением хронических воспалительных процессов в миокарде, а субстрат в виде сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, нарушения сердечного ритма и проводимости) во время соревновательного процесса ухудшает состояние спортсмена и приводит к более высокому риску травм, ухудшению состояния здоровья вследствие декомпенсации имеющейся гипертензии и появлению жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма.

По результатам обследования сердечно-сосудистой системы спортсменов, полученным в ходе настоящего исследования, выявлены сердечно-сосудистые заболевания, которые увеличивают риск травматизации, снижают спортивный результат и при интенсивных регулярных многократных физических нагрузках могут способствовать развитию более тяжелой степени АГ. Интенсивные занятия спортом не исключают вероятности развития АГ у спортсмена, несмотря на то что высокую физическую активность считают фактором первичной профилактики этой патологии. По данным исследования, проведенного под руководством А.В. Смоленского среди спортсменов – членов молодежной сборной России по академической гребле (средний возраст – $17,1 \pm 2,1$ года), АГ 1-й степени была диагностирована у 25,6% (у 12 из 47) [16]. В нашей когорте профессиональных спортсменов, занимающихся высокодинамическими видами спорта, мягкая АГ зарегистрирована у 18,3%, тяжелая АГ в ночное время – у 7,2%, а у 15% выявлены пограничные значения АД. Ночное повышение АД приводит к дезадаптивным расстройствам вегетативной нервной системы, что подтверждается повышенными уровнями гематологических лейкоцитарных индексов у обследованных нами спортсменов. Отметим также, что при проведении велоэргометрической нагрузочной пробы у 13 (7,2%) испытуемых исследование было прекращено в связи с неадекватным подъемом ДАД, у 15 (8,3%) в период отдыха фиксировались единичные желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы. Характерно также, что проведение велоэргометрической нагрузочной

пробы – теста, при котором нагрузка косвенно эквивалентна таковой во время тренировки или соревнований, – выявило латентные, скрытые маркеры гипертензионного фактора, стало провоцирующим субстратом для раннего выявления АГ у профессионального спортсмена и признаков перетренированности.

А.В. Жолинский и соавт. проанализировали данные 15 464 спортсменов сборных команд; среди заболеваний системы кровообращения нарушения сердечного ритма встречались с наибольшей частотой – 36,6% [17]. Нами получены сходные результаты: при проведении ЭКГ нарушения сердечного ритма в покое зарегистрированы у 29,4% профессиональных спортсменов. Это свидетельствует о пользе скрининговой ЭКГ для выявления потенциально опасных нарушений сердечного ритма и проводимости, что, в свою очередь, позволяет выстроить вектор индивидуального тренировочного процесса с учетом имеющихся изменений на ЭКГ. Для более точной верификации нарушений сердечного ритма и проводимости, в том числе за счет вагусных влияний, которые невозможно учесть при одномоментном снятии ЭКГ, следует использовать холтеровское мониторирование ЭКГ. Кроме этого, определение клинически незначимых, несимптомных или малосимптомных пароксизмальных нарушений ритма имеет важное значение как фактор перетренированности и дифференциальной диагностики с наличием структурных аномалий проводящей системы сердца. По данным литературы, среди нарушений ритма сердца спортсменов без структурной патологии миокарда лидируют желудочковая экстрасистолия и брадиаритмии [18], что подтверждается результатами нашего исследования, согласно которым среди нарушений ритма сердца преобладали брадиаритмии.

Аэробные тренировки, независимо от их интенсивности, способствуют усилению воспалительных реакций в плазме крови. Субклиническое повреждение мышц вызывает острую воспалительную реакцию, которая приводит к ухудшению физической формы. Наши данные, как и работы других исследователей [11, 19–22], свидетельствуют о том, что интенсивные тренировки в условиях соревнований ассоциированы с высоким и продолжительным окислительным и протеолитическим стрессом, который может стать фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для хронического стресса, ассоциированного со снижением резистентности организма и сдвигами гомеостаза, характерны хроническая интоксикация, изменения со стороны нейроэндокринной регуляции и иммунитета.



Заключение

Предварительный скрининг сердечно-сосудистых заболеваний, направленный прежде всего на выявление нарушений, ассоциированных с внезапной сердечной смертью, является необходимым медицинским обследованием. Даже в нашей небольшой когорте профессиональных спортсменов, занимающихся высокодинамическими видами спорта, у четверти диагностирована АГ разной степени, а почти у трети зафиксированы изменения на ЭКГ. Стратегия скрининга сердечно-сосудистых заболеваний у спортсменов должна быть комплексной, так как только комплексное обследование сердечно-сосудистой системы позволяет получить детальный результат. Кроме того, согласно клиническим рекомендациям по спортивной кардиологии, в случае наследственно обусловленных синдромов значимое место должны занимать и генетические исследования.

По данным нашего исследования, статистически значимыми предикторами ухудшения спортивного

результата оказались повышенные значения SIRI, SII, AISI, NLR, PLR и MLR. Таким образом, ухудшение спортивного результата – показатель, который может зависеть от степени утомления нервной системы, свидетельствовать о снижении функционального резерва, что, безусловно, нуждается в уточнении в дальнейших исследованиях. ИСЛМ, отражающий взаимоотношение аффекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса, при пороговом значении $\geq 4,44$ показал чувствительность 100,00% и специфичность 60,94% в прогнозировании спортивного травматизма ($p < 0,001$) и может рассматриваться как перспективный маркер риска спортивного травматизма.

Анализ корреляции данных кардиологического исследования спортсменов с уровнем эндогенной интоксикации представляется интересным направлением в плане выявления маркеров риска развития сердечно-сосудистой патологии у данной категории. ©

¹ Самойлов А.С., Разинкин С.М., Голобородько Е.В. и др. Оценка и интерпретация биохимических показателей высококвалифицированных спортсменов в ходе тренировочно-спортивной деятельности: методические рекомендации. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2018. 36 с.

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20159 «Ассоциативная роль полиморфных аллельных вариантов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с ремоделированием левого желудочка и нагрузочной артериальной гипертензией у профессиональных спортсменов как маркерами предрасположенности к формированию «спортивного» сердца», <https://rscf.ru/project/25-25-20159>, гранта Красноярского краевого фонда науки, в организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.А. Суздалева – разработка дизайна клинической части исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.А. Чернова – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; Н.А. Лукьянова – анализ результатов, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; О.О. Кардашова – формирование групп пациентов, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; С.В. Верещагина – проведение лабораторных исследований, анализ и интерпретация результатов; С.Ю. Никулина – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Petek BJ, Churchill TW, Moulson N, Kliethermes SA, Baggish AL, Drezner JA, Patel MR, Ackerman MJ, Kucera KL, Siebert DM, Salerno L, Zigman Suchsland M, Asif IM, Maleszewski JJ, Harmon KG. Sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes: A 20-year study. *Circulation*. 2024;149(2):80–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065908.
- Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: A state-of-the-art review. *Heart*. 2014;100(16):1227–1234. doi: 10.1136/heartjnl-2014-093872.rep.
- Shabana A, El-Menyar A, Gehani A. Sudden cardiac death in athletes: Where do we stand. *Crit Pathw Cardiol*. 2013;12(3):161–169. doi: 10.1097/HPC.0b013e318299cbfd.
- Трищенко С.Н. Интеральные гематологические показатели у спортсменов с хронической патологией глотки. *Российская оториноларингология*. 2012;1:166–169.
- Trychtenkova SN. [Integrated haematological indicators at sportsmen with a chronic pathology of a throat]. *Russian Otorhinolaryngology*. 2012;1:166–169. Russian.
- Никулина Г.Ю. Современные критерии перенапряжения и гипотезы синдрома перетренированности у спортсменов. *Прикладная спортивная наука*. 2020;1(11):98–105.
- Nikulina GYu. [Modern overstrain criteria and overtraining syndrome conjecture in athletes]. *Applied Sports Science*. 2020;1(11):98–105. Russian.
- Delsmann MM, Stürznickel J, Amling M, Ueblacker P, Rolvien T. Muskuloskelettale Labordiagnostik im Leistungssport [Musculoskeletal laboratory diagnostics in competitive sport]. *Orthopade*. 2021;50(9):700–712. German. doi: 10.1007/s00132-021-04072-1.
- Королев ДС, Архангельская АН, Фесюн АД, Гуревич КГ. Особенности изменений гематологических и биохимических показателей у спортсменов-борцов. *Физиология человека*. 2021;47(5):95–101. doi: 10.31857/S0131164621040056.
- Korolev DS, Arkhangel'skaya AN, Fesyun AD, Gurevich KG. Characteristics of changes in hematological and biochemical parameters of wrestling



- athletes. *Human Physiology*. 2021;47(5):558–563. doi: 10.1134/S0362119721040058.
8. Трушина ЭН, Мустафина ОК. Об эффективности применения лейкоцитарных индексов в диагностике иммунных нарушений у спортсменов (обзор литературы). *Человек. Спорт. Медицина*. 2023;23(4):40–46. doi: 10.14529/hsm230405.
 - Trushina EN, Mustafina OK. [On the efficiency of leukocyte indices in the diagnosis of immune disorders in athletes (A review of foreign literature)]. *Human Sport Medicine*. 2023;23(4):40–46. Russian. doi: 10.14529/hsm230405.
 9. Walzik D, Joisten N, Zacher J, Zimmer P. Transferring clinically established immune inflammation markers into exercise physiology: Focus on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(7):1803–1814. doi: 10.1007/s00421-021-04668-7.
 10. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP, Task Force 8: Classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364–1367. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.01515.
 11. Neves PRDS, Tenório TRDS, Lins TA, Muniz MTC, Pithon-Curi TC, Botero JP, Do Prado WL. Acute effects of high- and low-intensity exercise bouts on leukocyte counts. *J Exerc Sci Fit*. 2015;13(1):24–28. doi: 10.1016/j.jesf.2014.11.003.
 12. Калинин СА, Шульгина СМ, Антропова ЕН, Рыкова МП, Садова АА, Кутько ОВ, Орлова КД, Яздовский ВВ, Кofiadi ИА. Состояние системы иммунитета человека и животных при физических нагрузках различного генеза. *Иммунология*. 2019;40(3):72–82. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13008.
 - Kalinin SA, Shulgina SM, Antropova EN, Rykova MP, Sadova AA, Kutko OV, Orlova KD, Yazdovskiy VV, Kofiadi IA. [The immune system status of humans and animals during exercises of various origin]. *Immunologiya*. 2019;40(3):72–82. Russian. doi: 10.24411/0206-4952-2019-13008.
 13. Risøy BA, Raastad T, Hallén J, Lappegård KT, Baeverfjord K, Kravdal A, Siebke EM, Benestad HB. Delayed leukocytosis after hard strength and endurance exercise: Aspects of regulatory mechanisms. *BMC Physiol*. 2003;3:14. doi: 10.1186/1472-6793-3-14.
 14. Островский ВК, Свитич ЮМ, Вебер ВР. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых и гнойных и воспалительных заболеваниях легких. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1983;131(11):21–24.
 - Ostrovsky VK, Svitich YuM, Weber VR. [Leukocyte index of intoxication in acute purulent and inflammatory lung diseases]. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 1983;131(11):21–24. Russian.
 15. Кальф-Калиф ЯЯ. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении. *Врачебное дело*. 1941;(1):31–35.
 - Kalf-Kalif YaYa. [On the leukocyte index of intoxication and its prognostic value]. *Vrachebnoye Delo*. 1941;(1):31–35. Russian.
 16. Смоленский АВ, Золичева СЮ, Михайлова АВ, Камаев КА, Колбая ЛИ. Морфофункциональные отличия юных гребцов с повышенным уровнем артериального давления. *Физиология человека*. 2010;36(4):107–110.
 - Smolensky AV, Zolicheva SYu, Mikhailova AV, Kamaev KA, Kolbaya LI. Morphofunctional characteristics of young rowers with increased blood pressure. *Human Physiology*. 2010;36(4):462–465. doi: 10.1134/S0362119710040122.
 17. Жолинский АВ, Кадыкова АИ, Гладышев НС, Терехов МВ. Ивашечкин АА, Максютин ВВ,

Screening for cardiovascular disorders in professional athletes and the role of leukocyte indices in prediction of adverse outcomes of training and competition

I.A. Suzdaleva^{1,2} • A.A. Chernova^{1,2} • N.A. Lukyanova¹ • O.O. Kardashova² • S.V. Vereschagina² • S.Yu. Nikulina¹

Background: Current rates of cardiovascular morbidity among professional athletes depend not only on the sport type, but also on gender, age, ethnicity, screening strategies, and level of physical activity, its frequency, duration and intensity. Biochemical, immunological, hormonal, and psychological parameters are used as overtraining markers; however, they are not accurate enough for prediction of overtraining. In this regard, leukocyte indices calculated from a routine hematology test seem promising.

Aim: To screen for cardiovascular disorders in a group of professional athletes with standard cardiological assessment methods, to evaluate the prognostic significance of leukocyte indices in the diagnosis of endogenous inflammation and overtraining, and to compare the values of leukocyte indices with the competitive results of the athletes.

Methods: This was an observational cross-sectional, single stage, uncontrolled study in a random subject sample. From September 2021 to August 2022, we examined 180 highly qualified professional

athletes on an outpatient basis. The athletes were practicing highly dynamic sport types (contact sport types such as combat sports, ice hockey, and football were excluded). All athletes had a routine hematology test (blood samples were taken 2 to 3 days before competitions) followed by calculation of hematological leukocyte indices: systemic inflammation response index (SIRI), systemic inflammation index (SII), aggregate index of systemic inflammation (AISII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), leukocyte intoxication index (LII), lymphocyte index (LI), and lymphocyte-to-monocyte ratio index (LMRI). The instrumental cardiovascular assessments included electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, 24-hour blood pressure monitoring, cycling exercise functional test, and echocardiography (EchoCG). The study endpoints were adverse events occurring during the competition: 1) sports injuries during competition evaluated by a staff doctor of the national team; 2) deterioration of athletic performance

compared to that shown by the athlete during training sessions (evaluated by a group of trainers).

Results: The cohort consisted of 180 highly qualified professional athletes (orienteering, alpine skiing, biathlon, athletics, and swimming), with a mean age of 20.55 ± 2.69 years, including 42.2% ($n = 76$) women and 57.8% ($n = 104$) men. A high percentage of individuals with varying degrees of arterial hypertension (AH) were identified based on 24-hour blood pressure monitoring: mild AH, mostly at night, was found in 18.3% ($n = 33$) of the cases, while severe night AH in 7.2% ($n = 13$) of the cases. 24-hour ECG monitoring showed the following heart rhythm and conduction disorders: incomplete right bundle branch block in 15% ($n = 27$), sinus arrhythmia in 48.3% ($n = 87$), and atrial rhythm in 7.8% ($n = 14$). At EchoCG, the most common change was an apical or median chord of the left ventricle (44.4%, $n = 80$). In 13 (7.2%) of the patients, the cycling exercise test was discontinued due to an inadequate increase in diastolic blood pressure. Among the 90 athletes who had a valid assessment of their



Некрасова АИ, Митрофанов СИ, Иванов МВ, Каштанова ДА, Юдин ВС, Кескинов АА, Юдин СМ, Деев РВ, Скворцова ВИ. Структура заболеваний системы кровообращения и их генетические предикторы у спортсменов с высокой интенсивностью тренировочной и соревновательной нагрузки. Спортивная медицина: наука и практика. 2023;13(4):12–26. doi: 10.47529/2223-2524.2023.4.9.

Zholinsky AV, Kadykova AI, Gladyshev NS, Terekhov MV, Ivashechkin AA, Maksyutina VV, Nekrasova AI, Mitrofanov SI, Ivanov MV, Kаштанова DA, Yudin VS, Keskinov AA, Yudin SM, Deev RV, Skvortsova VI. [Structure of circulatory system diseases and their genetic predictors in athletes with high intensity of training and competitive load]. Sports Medicine: Research and Practice. 2023;13(4):12–26. Russian. doi: 10.47529/2223-2524.2023.4.9.

18. Гаврилова ЕА, Чурганов ОА, Брынцева ЕВ, Ларинцева ОС. Нарушения ритма сердца как проявление патологического спортивного сердца на разных этапах спортивной подготовки. Современные вопросы био-

медицины. 2022;6(1):11. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_11.

Gavrilova EA, Churganov OA, Bryntseva EV, Larintseva OS. [Heart rhythm disorders as a manifestation of the pathological athletic heart at different stages of sports training]. Modern Issues of Biomedicine. 2022;6(1):11. Russian. doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_01_11.

19. Díaz Martínez AE, Alcaide Martín MJ, González-Gross M. Basal values of biochemical and hematological parameters in elite athletes. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(5):3059. doi: 10.3390/ijerph19053059.

20. Спасский АА, Мягкова МА, Левашова АИ, Кукушкин СК, Куршев ВВ, Янова ЮВ, Веселова ЛВ. Методология комплексной оценки адаптационного потенциала спортсмена к нагрузке. Спортивная медицина: наука и практика. 2019;9(3):49–61. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2019.3.49.

Spassky AA, Myagkova MA, Levashova AI, Kukushkin SK, Kurshev VV, Yanova YuV, Veselova LV. [Methodology of comprehensive assessment of the athlete's adaptive potential to the load]. Sports Medicine: Research and Prac-

tice. 2019;9(3):49–61. Russian. doi: 10.17238/ISSN2223-2524.2019.3.49.

21. Матвиенко ВВ, Тулекеев ТМ, Шведский ТМ, Байгиреева ГУ. Морфология периферической крови у спортсменов высокой квалификации. Вестник физической культуры и спорта. 2018;4(23):119–124.

Matvienko VV, Tulekeev TM, Shwedsky MS, Baigireeva GU. [Morphology of peripheral blood in athletes of high qualification]. Bulletin of Physical and Sports. 2018;4(23):119–124. Russian.

22. Андросова ЛВ, Симонов АН, Пономарева НВ, Ключник ТП. Кластерный анализ маркеров воспаления сыворотки крови условно здоровых людей. Медицинская иммунология. 2021;23(2):293–302. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2134.

Androsova LV, Simonov AN, Ponomareva NV, Klyushnik TP. [Cluster analysis of blood serum inflammation markers of conditionally healthy people]. Medical Immunology. 2021;23(2):293–302. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-CAO-2134.

sports injury history, 26 (28.9%) had a sports injury. Deterioration in athletic performance was recorded in 39 cases (48.1%) of the 81 checkup lists available for the analysis. SIRI, SII, AISI, NLR, PLR, and MLR were significant predictors of deterioration in athletic performance. The deterioration of the competitive sports results was associated with SIRI ≥ 2.097 (sensitivity 53.85%, specificity 85.71%; AUC = 0.713, $p < 0.001$), SII ≥ 616.95 (sensitivity 56.41%, specificity 76.19%; AUC = 0.705, $p < 0.001$), AISI ≥ 180.15 (sensitivity 97.44%, specificity 45.24%; AUC = 0.733, $p < 0.001$). LMRI ≥ 4.44 had 100.00% sensitivity and 60.94% specificity in the prediction of sports injuries (AUC = 0.870, $p < 0.001$).

Conclusion: A preliminary screening for cardiovascular disorders aimed primarily at identifying those associated with a sudden cardiac death, is necessary when conducting an in-depth medical examination of athletes. LMRI (threshold value

≥ 4.44), which reflects the relationship between the affecter and effector components of the immune process, can be considered a promising marker of the risk of sports-related injuries.

Key words: cardiovascular disorders, arterial hypertension, rhythm disorders, leukocyte indices, athletes, overtraining syndrome

For citation: Suzdaleva IA, Chernova AA, Lukyanova NA, Kardashova OO, Vereschagina SV, Nikulina SYu. Screening for cardiovascular disorders in professional athletes and the role of leukocyte indices in prediction of adverse outcomes of training and competition. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(3):133–144. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-015.

Received May 22, 2025; revised October 13, 2025; accepted for publication October 18, 2025; published online October 27, 2025

Funding

The study was performed under the grant from the Russian Research Foundation # 25-25-20159 "An associative role of polymorphic allele variants of the renin-angiotensin-aldosterone system with left ventricular remodeling and stress-related arterial hypertension in professional athletes as markers of predisposition to the "athlete heart" (<https://rscf.ru/project/25-25-20159>) and under the grant of the Krasnoyarsk Regional Research foundation, in the Federal State Budgetary Institution "Federal Siberian Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia".

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

I.A. Suzdaleva, design of the clinical part of the study, data collection and management, data analysis, text writing; A.A. Chernova, the study concept and design, analysis of results, text editing; N.A. Lukyanova, analysis of results, statistical analysis, text editing; O.O. Kardashova, patient group recruitment, clinical data collection, analysis and interpretation of results, text writing; S.V. Vereschagina, laboratory studies, analysis and interpretation of results; S.Yu. Nikulina, the paper concept and design, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Irina A. Suzdaleva – Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy¹; Head of the Department of Medical Prevention, Medical Center of Siberian Federal University²; ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-3860-1131>
✉ Ul. Kolomenskaya 26, Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation. E-mail: irina-ler@bk.ru

Anna A. Chernova – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy¹; Head of the Department of Science and Innovation²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2977-1792>. E-mail: anekchachernova@yandex.ru

Natalia A. Lukyanova – PhD (in Phys.-Math.), Associate Professor, Department of Medical Cybernetics and Computer Science²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0477-3938>. E-mail: nalukyanovakrsk@gmail.com

Oksana O. Kardashova – Head of the Therapeutic Department, Medical Center of Siberian Federal University²; ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-5453-8535>. E-mail: kardashova.oks@yandex.ru

Svetlana V. Vereschagina – PhD, Head of the Laboratory Diagnostics Department²; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4460-8838>. E-mail: vereschagina_sv@skc-fmba.ru

Svetlana Yu. Nikulina – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6968-7627>. E-mail: niculina@mail.ru

¹ Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

² Federal Siberian Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Kolomenskaya 26, Krasnoyarsk, 660037, Russian Federation



Оригинальная статья

Интегративная психодерматологическая классификация зуда: дифференцирующая психометрическая характеристика и предикторы тяжелых кластеров зуда

Миченко А.В.^{1,2,3,4} • Львов А.Н.^{1,2} • Камалов А.А.² • Круглова Л.С.¹ • Романов Д.В.^{5,6}

Обоснование. Зуд – ключевой дерматологический симптом, отличающийся разнообразием клинических характеристик, провоцирующих и этиологических факторов, а также последствий, включая влияние на психологические параметры. Ранее мы предложили интегративную психодерматологическую типологию зуда, основанную на оценке его продолжительности и влияния на качество жизни.

Цель – на основании сравнительного клинико-психометрического обследования типы зуда, выделенные ранее по критериям хронификации и влияния на качество жизни пациентов, ранжировать по степени тяжести с учетом ассоциации с психосоматическими характеристиками (тревогой, депрессией, дисморфофобией, уровнем воспринимаемого стресса, стигматизацией) и определить предикторы попадания пациента в группы зуда высокой степени тяжести.

Материал и методы. Поперечное сплошное наблюдательное исследование проведено на базе трех амбулаторных дерматологических клиник с ноября 2021 по декабрь 2024 г. На первом этапе обследованы пациенты с atopическим дерматитом ($n = 106$), псориазом ($n = 101$), акне ($n = 104$), меланотомными невусами ($n = 105$), меланомой ($n = 88$), кожными токсическими реакциями на фоне противоопухолевой терапии ($n = 93$), из которых были отобраны 203 пациента с зудом для последующего анализа. На основании двухэтапного кластерного анализа, включавшего 7 количественных переменных, характеризующих зуд, – интенсивность (числовая рейтинговая шкала), частота, влияние на повседневную жизнь, общение с людьми, сон, удовлетворенность жизнью и настроение (шкала 5PLQ), а также категориальную переменную – квалификацию зуда как острого / хронического (менее / более 6 недель), выделены 4 кластера (типа) зуда: 1) зуд хронический, слабо влияющий на качество жизни; 2) зуд острый, слабо влияющий на качество жизни; 3) зуд острый, сильно влияющий

на качество жизни; 4) зуд хронический, сильно влияющий на качество жизни.

В настоящем исследовании (второй этап) выделенные 4 типа зуда сравнили по степени тяжести ассоциированных психосоматических расстройств по данным психометрического обследования с применением шкал тревоги GAD-2 и депрессии PHQ-2, входящих в состав скрининговой шкалы оценки тревоги и депрессии PHQ-4; шкалы оценки воспринимаемого стресса PSS-10; опросника воспринимаемой стигматизации PSQ; опросника дисморфофобии DCQ. Провели поиск предикторов попадания пациентов в группы тяжелых типов зуда.

Результаты. Среди 203 пациентов с зудом и различными дерматозами и новообразованиями кожи, а также кожными токсическими реакциями на фоне противоопухолевой терапии преобладали женщины (71,9%), медиана возраста – 45 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 30–60 лет). Пациенты с исследуемыми типами зуда не отличались по уровню образования ($p = 0,07$), семейному положению ($p = 0,653$), занятости ($p = 0,124$) и индексу массы тела ($p = 0,192$). Выявлены значимые различия между пациентами с различными типами зуда по всем использованным шкалам и оцениваемым параметрам с нарастанием параметров от 1-го к 4-му кластеру соответственно: по медиане суммарного балла тревоги и депрессии по шкале PHQ-4 (3,0; 3,0; 5,0; 8,0; $p < 0,001$), тревоги по шкале GAD-2 (2; 2; 3; 4; $p < 0,001$), депрессии по шкале PHQ-2 (1; 1; 3; 3; $p < 0,001$), дисморфофобии по шкале DCQ (5; 5; 5; 11; $p < 0,001$), уровню стигматизации по шкале PSQ (11; 16; 17; 26,5; $p < 0,001$), процентной доле пациентов с показателями депрессии (17,7%; 17,8%; 51,4%; 65,9%; $p < 0,001$), тревоги (15,2%; 28,9%; 51,4%; 65,9%; $p < 0,001$) и дисморфофобии (6,3%; 4,4%; 17,1%; 34,1%; $p < 0,001$) выше пороговых диагностических значений, уровню воспринимаемого стресса по шкале PSS-10 ($p < 0,001$). Предикторами попадания в группы с более тяжелыми типами зуда

оказались уровни дисморфофобии и воспринимаемой стигматизации: увеличение данных показателей сопровождалось повышением вероятности отнесения к кластерам тяжести зуда 3 и 4 (отношение шансов (ОШ) 1,77, 95% ДИ 1,33–2,36 и ОШ 1,66, 95% ДИ 1,25–2,19 соответственно).

Заключение. Обоснованность предложенной нами ранее интегративной психодерматологической типологии зуда подтверждена наличием статистически значимых отличий, выявленных в данном исследовании при психометрической оценке ассоциированных психосоматических характеристик. Увеличение показателей от 1-го к 4-му кластеру позволяет ранжировать выделенные ранее 4 типа зуда по степени тяжести: зуд хронический, слабо влияющий на качество жизни (1) – легкий; зуд острый, слабо влияющий на качество жизни (2) – среднелегкий; зуд острый, сильно влияющий на качество жизни (3) – среднетяжелый; зуд хронический, сильно влияющий на качество жизни (4) – тяжелый. Дифференциация типов зуда по степени тяжести имеет практическое значение, поскольку позволяет обоснованно стратифицировать пациентов по группам, выделяя лиц, испытывающих наиболее тяжелые последствия зуда и потенциально нуждающихся в комплексном междисциплинарном ведении.

Ключевые слова: зуд, качество жизни, хронический зуд, тревога, депрессия

Для цитирования: Миченко АВ, Львов АН, Камалов АА, Круглова ЛС, Романов ДВ. Интегративная психодерматологическая классификация зуда: дифференцирующая психометрическая характеристика и предикторы тяжелых кластеров зуда. Альманах клинической медицины. 2025;53(3):145–159. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-013.

Поступила 24.06.2025; доработана 07.08.2025; принята к публикации 01.09.2025; опубликована онлайн 01.10.2025



Миченко Анна Валентиновна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹; врач-дерматовенеролог^{2,3,4};

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>

✉ 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1а, Российская Федерация. E-mail: amichenko@mail.ru

Львов Андрей Николаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела аспирантуры и ординатуры, профессор кафедры дерматовенерологии

и косметологии¹; гл. науч. сотр.²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>. E-mail: alvov@mail.ru

Камалов Армаис Альбертович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>. E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Круглова Лариса Сергеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии

и косметологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>. E-mail: kruglovals@mail.ru

Романов Дмитрий Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии и психосоматики Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского⁵; зав. отделом клинической эпидемиологии⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>. E-mail: newt777@mail.ru

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1а, Российская Федерация

² Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; 119992, г. Москва, Ломоносовский пр., 27–10, Российская Федерация

³ Международный институт психосоматического здоровья; 107031, г. Москва, ул. Неглинная, 14–1а, Российская Федерация

⁴ Институт пластической хирургии и косметологии; 105066, г. Москва, ул. Ольховская, 27, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8–2, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34

Разработка типологии зуда – фундаментальная задача дерматологии, решение которой послужит оптимизации подходов к ведению пациентов с острым и хроническим зудом различной этиологии.

Разработанные до настоящего времени классификации зуда основаны преимущественно на оценке этиологических и патофизиологических факторов. В 2003 г. R. Twycross и соавт. вычленили 5 типов зуда. Первый – пруритоцептивный, или кожный, зуд, вызванный стимуляцией свободных нервных окончаний С-волокон каким-либо пруритогеном, например выделяющимися в коже нейропептидами или цитокинами при дерматите. Второй тип – невропатический зуд, обусловленный повреждением нервных волокон на любом участке афферентного пути передачи сигнала зуда (например, при множественном склерозе, постгерпетической невралгии, парестетической ноталгии). Третий тип – нейрогенный зуд, имеющий центральное происхождение, но не ассоциированный с повреждением нервных клеток (например, вследствие накопления эндогенных опиоидов, что наблюдается при холестазах или употреблении опиоидов либо при некоторых психиатрических расстройствах). Четвертый – психогенный зуд, возникающий при воздействии психологических факторов в отсутствие психиатрического заболевания. В отдельный тип обособлен смешанный зуд [1]. Эта классификация отражает нейрофизиологический подход к систематике зуда, основанный на патофизиологических механизмах его развития, и предлагает упорядоченную группировку его типов в соответствии с вовлеченными участками сигнального пути передачи ощущения зуда. Вместе с тем данная классификация имеет ряд

ограничений: отсутствует категория зуда неясной этиологии, некоторые заболевания попадают сразу в несколько категорий.

S. Ständer и соавт. избрали тактику приближения к клинической практике и предприняли попытку объединить дерматологический статус пациента, определяемый при клиническом осмотре, и этиологическую природу зуда, предложив в 2007 г. двухэтапную классификацию зуда [2]. На первом этапе только на основании данных клинической картины предложено отнести пациента к одной из следующих категорий: зуд при высыпаниях (а), зуд без высыпаний (b, c, d), хронические экскориации (a, b, c, d). Буквенные обозначения в скобках описывают второй этап классификации, на котором уже с учетом результатов дополнительных исследований (патоморфологического, лабораторных, радиологического) и уточнения этиологической природы зуд охарактеризован как дерматологический (а), системный (b), неврологический (c), психогенный (психиатрический) (d), смешанный (e), другой (f). Эта классификация предусматривает полиморфизм клинических дерматологических проявлений зуда различной этиологии и позволяет отразить сложные клинические случаи, когда у пациента с заболеванием кожи имеется зуд, обусловленный наличием сопутствующего системного заболевания.

Позже, в 2016 г., данная классификация зуда была детализирована S. Ständer [3], которая дополнила ее критерием хронификации: зуд, длящийся менее 6 месяцев, характеризуется как острый, более 6 месяцев – как хронический. Была также обобщена терминология для обозначения особых типов зуда в соответствии с этиологической принадлежностью: атопический, диабетогенный,



печеночный, нейропатический, паранеопластический, продромальный, зуд неизвестного происхождения, сенильный, соматоформный, уремический. Это позволило дифференцировать типы зуда, возникающего, прежде всего, в отсутствие высыпаний. И хотя эта классификация представляется наиболее всеобъемлющей, она не отражает степень тяжести и бремя зуда.

В последующих исследованиях большое внимание уделялось изучению психосоматических аспектов зуда. На основании результатов этих исследований мы предложили клиническую классификацию зуда [4, 5], включающую пруритогенный, системный, неврологический / нейропатический, психогенный, функциональный, идиопатический, соматоформный (при психических расстройствах, включая амплифицированный зуд), многофакторный (при сочетании двух и более вышеперечисленных причин). Тем самым была детализирована психосоматическая составляющая зуда в дерматологической практике, предложена и подробно изучена новая форма зуда, лежащая в основе феномена соматизации.

И наконец, в 2020 г. F. Cevikbas и соавт. предприняли попытку обобщить имеющиеся представления о зуде и разработали его классификацию на основании различных этиологических факторов и фактора хронификации [6], выделив острый (продолжающийся менее 6 недель), хронический (продолжающийся 6 недель и дольше), нейрогенный, нейропатический, пруритоцептивный, психогенный зуд (в том числе при дерматозойном бреде).

Таким образом, предложенные до настоящего времени классификации зуда опираются преимущественно на этиопатогенетические параметры и не позволяют оценить истинное бремя зуда для пациентов, а также тяжесть зуда с точки зрения ассоциированных психометрических характеристик пациентов. Для улучшения понимания психосоматических характеристик зуда и оптимизации работы с пациентами с точки зрения бремени этого субъективного ощущения требуется разработка систематики зуда, отражающей связь со значимыми психосоматическими параметрами.

Ранее нами был проведен кластерный анализ данных 203 пациентов с зудом, который позволил выделить 4 типа зуда, ранжированных в следующем порядке: 1) хронический, слабо влияющий на качество жизни; 2) острый, слабо влияющий на качество жизни; 3) острый, сильно влияющий на качество жизни; 4) хронический, сильно влияющий на качество жизни [7]. При сопоставлении выделенных кластеров (типов) зуда по полу отличий не установлено. В то же время обнаружено, что от хронического зуда, сильно влияющего на качество жизни, чаще

страдали пациенты более молодого возраста, и наоборот, кластер хронического зуда, слабо влияющего на качество жизни, характеризовался наиболее высоким показателем среднего возраста ($p = 0,022$). Показано преобладание атопического дерматита в 3-м и 4-м кластерах зуда и кожных токсических реакций в 1-м и 2-м кластерах зуда ($p < 0,01$), что отражает наиболее высокую частоту зуда у пациентов с указанными заболеваниями кожи и клинические отличия зуда в данных группах пациентов. Что касается пациентов с псориазом, большинство попало в 1-й и 2-й кластеры зуда, однако больше трети пациентов распределились в 3-й (12%) и 4-й (24%) кластеры, следовательно, существенная часть этих пациентов испытывает значительное бремя зуда [7]. Пациенты с атопическим дерматитом ожидаемо распределились главным образом в кластеры острого (18,4%) и хронического (36,8%) зуда, сильно влияющего на качество жизни [7]. Интересные особенности продемонстрировали пациенты с меланомой и меланоцитарными невусами: если первые почти одинаково часто испытывали острый (46,2%) либо хронический (53,8%) зуд, слабо влияющий на качество жизни, то у вторых в 90% случаев был острый зуд, слабо влияющий на качество жизни [7]. Обращает на себя внимание, что для пациентов с акне был характерен только острый зуд, который преимущественно слабо влиял на качество жизни (76,2%), тем не менее почти четверть пациентов фиксировала сильное влияние зуда на качество жизни (23,8%) [7]. Отмечено преобладание в 1-м и 2-м кластерах (хронический или острый зуд, слабо влияющий на качество жизни) пациентов с легкими формами заболевания кожи, а больных с тяжелыми проявлениями поражения кожи – в 3-м и 4-м кластерах (хронический или острый зуд, сильно влияющий на качество жизни).

Цель настоящей работы – на основании сравнительного клинико-психометрического обследования типы зуда, выделенные ранее по критериям хронификации и влияния на качество жизни пациентов, ранжировать по степени тяжести с учетом ассоциации с психосоматическими характеристиками (тревогой, депрессией, дисморфофобией, уровнем воспринимаемого стресса, стигматизацией) и определить предикторы попадания пациента в группы зуда высокой степени тяжести.

Материал и методы

Дизайн исследования

Работа проведена в рамках многоцентрового observational поперечного сплошного неконтролируемого наблюдательного исследования. Этапы исследования представлены на рис. 1.

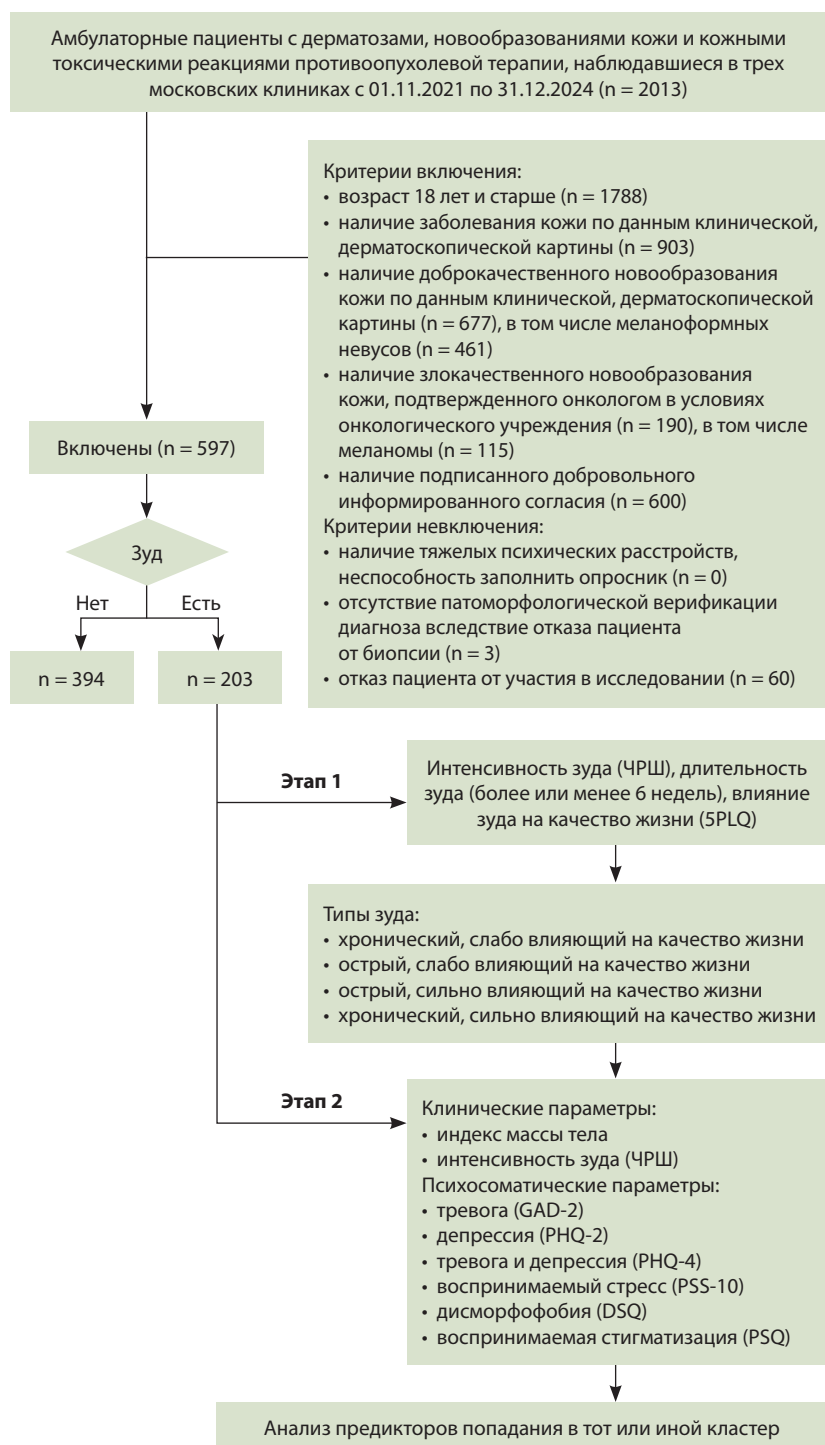


Рис. 1. Дизайн исследования. DCQ (Dysmorphic Concern Questionnaire) – опросник дисморфобии, GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2) – шкала скрининговой оценки тревоги, PHQ-2 (Two Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки депрессии, PHQ-4 (Four Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки тревоги и депрессии, PSQ (Perceived Stigmatization Questionnaire) – опросник воспринимаемой стигматизации, PSS-10 (Perceived Stress Scale-10) – шкала оценки воспринимаемого стресса, 5PLQ (PruNet Lifequality Questionnaire) – опросник «Зуд и качество жизни – 5», ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование служили возраст старше 18 лет; наличие зуда; нозологическая верификация заболевания кожи или типа кожной токсической реакции дерматологом по данным клинической, дерматоскопической картины, по показаниям – при помощи патоморфологического исследования; нозологическая верификация доброкачественного новообразования кожи дерматологом по данным клинической, дерматоскопической картины, по показаниям – при помощи патоморфологического исследования; нозологическая верификация злокачественного новообразования кожи онкологом в условиях онкологического учреждения; подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании; участие в ранее проведенном нами исследовании психометрических характеристик пациентов с зудящими и традиционно не относящимися к зудящим дерматозами, новообразованиями кожи, кожными токсическими реакциями противоопухолевой терапии [7].

Критериями не включения были возраст менее 18 лет; наличие тяжелых психических расстройств; неспособность заполнить опросник, предложенный в рамках исследования. Критерий исключения – отказ пациента от патоморфологической верификации диагноза при наличии клинических и/или дерматоскопических показаний к биопсии.

Условия проведения

Набор пациентов осуществлен в период с ноября 2021 по декабрь 2024 г. на клинических базах кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Международный институт психосоматического здоровья, Институт пластической хирургии и косметологии.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с февраля 2021 по январь 2025 г.

Основной исход исследования

Выделенные на предыдущем этапе типы (кластеры) зуда в настоящей работе сравнивали по клиническим и психосоматическим параметрам: индекс массы тела, тревога (средний балл по шкале, выявленная тревога по шкале), депрессия (средний балл по шкале, выявленная депрессия по шкале), дисморфобия (средний балл по шкале,



выявленная дисморфофобия по шкале), уровень воспринимаемого стресса, стигматизация.

Для выявления естественного разбиения набора данных, описывающих зуд, обследованная выборка пациентов была разделена на предыдущем этапе [7] на кластеры, в соответствии с которыми были выделены четыре подгруппы зуда: хронический, слабо влияющий на качество жизни; острый, слабо влияющий на качество жизни; острый, сильно влияющий на качество жизни; хронический, сильно влияющий на качество жизни (этап 1, см. рис. 1). В настоящем исследовании (этап 2, см. рис. 1) проведена сравнительная характеристика пациентов с выделенными типами зуда по социодемографическим, соматическим (индекс массы тела) и психосоматическим параметрам (показатели уровня тревоги и депрессии по шкалам PHQ-4, PHQ-2, GAD-2; уровень стигматизации и дисморфофобии по шкалам PSQ и DCQ; доля пациентов с выявленными по шкалам тревожной, депрессией, дисморфофобией; уровень воспринимаемого стресса по шкале PSS-10). Далее оценены предикторы попадания в тот или иной кластер зуда.

Методы регистрации исходов

При изучении психосоматических характеристик пациентов с выделенными типами зуда использовали комплекс психометрических шкал, валидированных для применения на русском языке: шкала скрининговой оценки тревоги GAD-2 (англ. Generalized Anxiety Disorder-2) [8] и шкала скрининговой оценки депрессии PHQ-2 (англ. Two Item Patient Health Questionnaire) [9], входящие в состав шкалы скрининговой оценки тревоги и депрессии PHQ-4 (англ. Four Item Patient Health Questionnaire) [10]; шкала оценки воспринимаемого стресса PSS-10 (англ. Perceived Stress Scale-10) [11]; опросник дисморфофобии DCQ (англ. Dysmorphic Concern Questionnaire) [12]; опросник воспринимаемой стигматизации PSQ (англ. Perceived Stigmatization Questionnaire) [13].

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (протокол № 01/2021 от 04.02.2021).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Расчет размера выборки не проводили, в исследование включены все амбулаторные пациенты, соответствующие критериям включения и невключения, обратившиеся на прием к дерматологу.

Методы статистического анализа данных.

Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.8.7 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывали границы 95% доверительного интервала ($ДИ$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 ; Q_3). Для категориальных данных указывали абсолютные значения и процентные доли; 95% $ДИ$ для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности проводили, применяя критерий хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Далее статистический анализ выполняли с использованием языка программирования Python (версия 3.11) и следующих библиотек: pandas и NumPy для предобработки данных, OrderedModel (statsmodels) для построения порядковой логистической регрессии, scikit-learn для стандартизации переменных. Анализ мультиколлинеарности проводили через фактор инфляции дисперсии (statsmodels). Визуализацию создавали средствами matplotlib и seaborn. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методология анализа. Поскольку принадлежность к кластерам зуда представляет собой упорядоченную категориальную переменную с четырьмя уровнями (кластеры 1–4), для выявления значимых предикторов данных кластеров был

**Таблица 1.** Социодемографические, соматические и психосоматические характеристики обследованной выборки (количественные) (n = 203)

Показатель	Значение	Q ₁ ; Q ₃ / 95% ДИ	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст, лет, Me	45,00	30,00; 60,00	18,00	85,00
Соматический параметр				
Индекс массы тела, кг/м ² , Me	24,00	21,00; 28,00	15,00	44,00
Психосоматические параметры				
Стигматизация, баллы по шкале PSQ, Me	15,00	9,00; 27,00	0,00	58,00
Уровень воспринимаемого стресса, баллы по шкале PSS-10, M ± SD	18,54 ± 6,98	17,58–19,51	0,00	35,00
Депрессия, баллы по шкале PHQ-2, Me	2,00	0,00; 3,00	0,00	6,00
Тревога, баллы по шкале GAD-2, Me	2,00	1,00; 4,00	0,00	8,00
Тревога и депрессия, баллы по шкале PHQ-4, Me	4,00	2,00; 6,00	0,00	12,00
Дисморфофобия, баллы по шкале DCQ, Me	5,00	3,00; 10,00	0,00	21,00

DCQ (Dysmorphic Concern Questionnaire) – опросник дисморфофобии, GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2) – шкала скрининговой оценки тревоги, PHQ-2 (Two Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки депрессии, PHQ-4 (Four Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки тревоги и депрессии, PSQ (Perceived Stigmatization Questionnaire) – опросник воспринимаемой стигматизации, PSS-10 (Perceived Stress Scale-10) – шкала оценки воспринимаемого стресса, ДИ – доверительный интервал

использован метод многофакторной упорядоченной логистической регрессии.

На этапе предварительного анализа в качестве независимых переменных были проанализированы все потенциальные предикторы (возраст, индекс массы тела, общий балл воспринимаемой стигматизации (PSQ), показатель стресса по шкале PSS-10, баллы депрессии (PHQ-2) и тревоги (GAD-2), общий балл по опроснику GHQ-4 и показатель дисморфофобии (DCQ)). Перед построением модели были исключены записи с пропущенными значениями, проведена проверка на мультиколлинеарность посредством расчета коэффициента инфляции дисперсии (англ. variance inflation factor, VIF). Переменные с VIF более 10 (возраст, индекс массы тела, баллы депрессии и тревоги, общий балл PHQ-4) были исключены из дальнейшего анализа. В финальную модель вошли предикторы с допустимым уровнем мультиколлинеарности: PSQ, PSS-10 и DCQ. Данные предикторы были стандартизованы (z-преобразование) для обеспечения

сопоставимости коэффициентов и улучшения сходимости модели. Оценку параметров модели проводили с использованием метода L-BFGS с увеличением максимального числа итераций до 5000 для обеспечения устойчивости решения.

Результаты

Участники исследования

В настоящей работе приведены результаты обследования 203 пациентов, отобранных по критерию наличия зуда из ранее представленной выборки, включавшей 597 пациентов¹ как с зудящими дерматозами, так и с традиционно не относящимися к зудящим заболеваниям кожи, кожными токсическими реакциями противоопухолевой терапии, а также с доброкачественными и злокачественными меланоцитарными новообразованиями кожи, описанных в нашей предыдущей публикации [7].

Социодемографические, клинические и психосоматические характеристики пациентов (n = 203) представлены в табл. 1 и 2. В обследованной

¹ На предыдущем этапе были обследованы пациенты с atopическим дерматитом (n = 106), псориазом (n = 101), акне (n = 104), меланоформными невусами (n = 105), меланомой (n = 88), кожными токсическими реакциями на фоне противоопухолевой терапии (n = 93). При проведении двухэтапного кластерного анализа для выявления естественного разбиения набора данных, описывающих зуд, на кластеры были использованы такие количественные переменные, характеризующие зуд, как интенсивность (числовая рейтинговая шкала), частота зуда (пункт 1 шкалы 5PLQ (англ. PruNet Lifequality Questionnaire – опросник «Зуд и качество жизни – 5»), влияние зуда на повседневную жизнь (пункт 2 шкалы 5PLQ), влияние зуда на общение с людьми (пункт 3 шкалы 5PLQ), влияние зуда на сон (пункт 4 шкалы 5PLQ), влияние зуда на удовлетворенность жизнью и настроение (пункт 5 шкалы 5PLQ), а также квалификация зуда как острого / хронического (менее / более 6 недель) в качестве категориальной переменной. В результате анализа с применением указанных 7 переменных все пациенты с зудом, на которых имелась в полном объеме информация по этим признакам (203 наблюдения), были разделены на четыре кластера: зуд хронический, слабо влияющий на качество жизни; зуд острый, слабо влияющий на качество жизни; зуд острый, сильно влияющий на качество жизни; зуд хронический, сильно влияющий на качество жизни [7].



выборке преобладали пациенты женского пола, молодого и среднего возраста, медиана показателя индекса массы тела приближалась к верхней границе нормы. Значительная часть выборки была представлена пациентами с неполным высшим образованием, не состоящими в браке, работающими. Медианы исследуемых психосоматических показателей (тревога, депрессия, дисморфофобия) также находились ниже границ отсечек для констатации тревоги, депрессии, дисморфофобии (3 балла для тревоги и депрессии, 14 баллов для дисморфофобии). Показатели шкал для оценки стигматизации и уровня воспринимаемого стресса были в пределах средних значений. В целом по выборке наличие тревоги или депрессии по результатам скринингового психометрического обследования зарегистрировано более чем у трети пациентов, дисморфофобии – у каждого седьмого пациента.

Сравнительная характеристика типов зуда

Далее было проведено сравнительное исследование выделенных четырех кластеров зуда. Поскольку их сопоставление по полу, возрасту и диагнозам было представлено в нашей предыдущей работе [7], рассмотрим ранее не обсуждаемые параметры.

Социодемографические и соматические параметры. Как видно из данных табл. 3, пациенты изучаемых кластеров зуда не отличались по уровню образования, семейному положению и занятости. По индексу массы тела отличий также не было.

Суммарный балл шкалы скрининговой оценки тревоги и депрессии PHQ-4. По показателю суммарного балла тревоги и депрессии четыре кластера зуда значимо отличались ($p < 0,001$, см. табл. 3). Следует подчеркнуть, что кластеры с острым и хроническим зудом, слабо влияющим на качество жизни, характеризовались наименьшими и почти одинаковыми показателями по шкале PHQ-4. В свою очередь, в кластерах с острым и хроническим зудом, сильно влияющим на качество жизни, зарегистрировано значимое повышение показателей тревоги и депрессии по шкале PHQ-4. Важно отметить, что у пациентов 4-го кластера (с хроническим зудом, сильно влияющим на качество жизни) показатели были максимальными, таким образом, этот кластер можно считать наиболее тяжелым (рис. 2А). Различия наглядно проиллюстрированы попарными сравнениями, где значимые отличия выявлены при сравнении всех кластеров (см. рис. 2А).

Уровень депрессии (суммарный балл по шкале PHQ-2). По показателю уровня депрессии по шкале PHQ-2 выделенные четыре типа зуда различались с очень высокой значимостью ($p < 0,001$). В 1-м

и 2-м кластерах показатели шкалы PHQ-2 были близкими и наименьшими, во 2-м и 3-м кластерах – также близкими, но наивысшими (рис. 2Б), что указывает на потенциальную ассоциацию сильного влияния зуда на качество жизни и симптомов депрессии.

Попарные сравнения также демонстрируют значимые различия при сравнении групп с зудом, сильно и слабо влияющим на качество жизни

Таблица 2. Социодемографические и психосоматические характеристики обследованной выборки (категориальные) (n = 203)

Показатель	Количество пациентов		95% ДИ
	абс.	%	
Социодемографические параметры			
Пол:			
мужской	57	28,1	22,0–34,8
женский	146	71,9	65,2–78,0
Образование:			
среднее	53	26,5	20,5–33,2
неполное высшее	97	48,5	41,4–55,7
высшее	50	25,0	19,2–31,6
Брак:			
в браке	58	28,7	22,6–35,5
не в браке	144	71,3	64,5–77,4
Занятость:			
пациент не указал	21	10,3	6,5–15,4
на пенсии	54	26,6	20,7–33,2
на больничном	4	2,0	0,5–5,0
студент	23	11,3	7,3–16,5
работает	101	49,8	42,7–56,8
Психосоматические параметры			
Депрессия:			
отсутствие	134	66,0	59,0–72,5
наличие	69	34,0	27,5–41,0
Тревога:			
отсутствие	129	63,5	56,5–70,2
наличие	74	36,5	29,8–43,5
Дисморфофобия:			
отсутствие	175	86,2	80,7–90,6
наличие	28	13,8	9,4–19,3

ДИ – доверительный интервал

**Таблица 3.** Описательная статистика переменных в зависимости от кластера зуда

Показатель / категория	Кластеры зуда				Значение p
	Кластер 1 (1)	Кластер 2 (2)	Кластер 3 (3)	Кластер 4 (4)	
Социодемографические характеристики					
Образование, абс. (%):					
среднее	17 (21,3)	16 (36,4)	12 (34,3)	10 (22,7)	0,070
неполное высшее	37 (46,2)	18 (40,9)	20 (57,1)	23 (52,3)	
высшее	26 (32,5)	10 (22,7)	3 (8,6)	11 (25,0)	
Семейное положение, абс. (%):					
в браке	24 (30,4)	13 (29,5)	7 (20,0)	14 (31,8)	0,653
не в браке	55 (69,6)	31 (70,5)	28 (80,0)	30 (68,2)	
Занятость, абс. (%):					
пациент не указал	7 (8,9)	7 (15,6)	3 (8,6)	4 (9,1)	0,124
на пенсии	16 (20,3)	18 (40,0)	8 (22,9)	12 (27,3)	
на больничном	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	
студент	11 (13,9)	3 (6,7)	3 (8,6)	6 (13,6)	
работает	44 (55,7)	17 (37,8)	21 (60,0)	19 (43,2)	
Соматическая характеристика					
ИМТ, кг/м², Ме [Q ₁ ; Q ₃]	24,00 [21,00; 27,00]	24,00 [22,00; 30,00]	26,00 [23,00; 29,00]	24,00 [20,75; 27,75]	0,192
Психосоматические характеристики					
Тревога и депрессия, баллы по шкале PHQ-4, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [1,00; 5,00]	5,00 [2,50; 7,50]	8,00 [4,75; 10,00]	< 0,001 p ₃₋₁ = 0,007 p ₄₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,045 p ₄₋₂ < 0,001 p ₄₋₃ = 0,044
Депрессия, баллы по шкале PHQ-2, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	1,00 [0,00; 2,00]	1,00 [0,00; 2,00]	3,00 [1,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	< 0,001 p ₃₋₁ = 0,004 p ₄₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,004 p ₄₋₂ < 0,001
Тревога, баллы по шкале GAD-2, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,50; 4,00]	4,00 [2,00; 6,00]	< 0,001 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ < 0,001 p ₄₋₃ = 0,017
Уровень воспринимаемого стресса, баллы по шкале PSS-10, M ± SD	17,49 ± 6,94	16,27 ± 7,35	20,20 ± 6,08	21,43 ± 6,24	< 0,001 p ₁₋₄ = 0,012 p ₂₋₄ = 0,002
Дисморфофобия, баллы по шкале DCQ, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5,00 [2,00; 8,00]	5,00 [3,00; 8,00]	5,00 [4,00; 10,50]	11,00 [3,00; 15,25]	< 0,001 p ₄₋₁ < 0,001 p ₄₋₂ = 0,013
Стигматизация, баллы по шкале PSQ, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	11,00 [8,00; 18,00]	16,00 [11,00; 28,00]	17,00 [8,00; 29,00]	26,50 [14,00; 34,75]	< 0,001 p ₄₋₁ < 0,001
Депрессия, абс. (%):					
отсутствие	65 (82,3)	37 (82,2)	17 (48,6)	15 (34,1)	< 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,004 p ₂₋₄ < 0,001
наличие	14 (17,7)	8 (17,8)	18 (51,4)	29 (65,9)	



Тревога, абс. (%):					< 0,001
отсутствие	67 (84,8)	32 (71,1)	17 (48,6)	13 (29,5)	$p_{1-3} < 0,001$
наличие	12 (15,2)	13 (28,9)	18 (51,4)	31 (70,5)	$p_{1-4} < 0,001$
Дисморфофобия, абс. (%):					$p_{2-4} < 0,001$
отсутствие	74 (93,7)	43 (95,6)	29 (82,9)	29 (65,9)	< 0,001
наличие	5 (6,3)	2 (4,4)	6 (17,1)	15 (34,1)	$p_{1-4} < 0,001$
					$p_{2-4} = 0,002$

DCQ (Dysmorphic Concern Questionnaire) – опросник дисморфофобии, GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2) – шкала скрининговой оценки тревоги, PHQ-2 (Two Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки депрессии, PHQ-4 (Four Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки тревоги и депрессии, PSQ (Perceived Stigmatization Questionnaire) – опросник воспринимаемой стигматизации, PSS-10 (Perceived Stress Scale-10) – шкала оценки воспринимаемого стресса, ИМТ – индекс массы тела

(см. рис. 2Б). Таким образом, по показателю симптомов депрессии изучаемые в настоящей работе типы зуда значительно отличаются, что свидетельствует о значимости силы влияния зуда на качество жизни для формирования симптомов депрессии.

При сравнении кластеров зуда по доле пациентов с выявленной при скрининге депрессией обнаружена схожая закономерность: при 1-м и 2-м типах зуда доля таких пациентов была минимальной, а при 3-м и 4-м типах зуда последовательно увеличивалась (рис. 2В).

Уровень тревоги (суммарный балл по шкале GAD-2). Четыре группы пациентов с различными типами зуда различались по уровню тревоги с высокой значимостью ($p < 0,001$). Самые низкие показатели уровня тревоги отмечены при первых двух типах зуда (хронический, слабо влияющий на качество жизни; острый, слабо влияющий на качество жизни), самый высокий показатель был характерен для 4-го типа зуда (хронический, сильно влияющий на качество жизни) (рис. 2Г). Полученные результаты согласуются с данными литературы, иллюстрирующими прямую положительную корреляцию зуда и тревоги (чем сильнее зуд, тем выше уровень тревоги, и наоборот) [14].

При попарных сравнениях 1, 2 и 3-й типы зуда имели значимые отличия по сравнению с 4-м типом (рис. 2 Г, Д). Это подтверждает, что 4-й тип зуда самый тяжелый.

Уровень воспринимаемого стресса. При сравнении различных типов зуда по уровню воспринимаемого стресса выявлены значимые отличия (см. табл. 3). Самый низкий уровень стресса выявлен при 1-м типе зуда, а самый высокий – при 4-м (рис. 2Е). Примечательно, что тяжесть ассоциированного стресса увеличивалась пропорционально росту влияния зуда на качество жизни от 1-го к 4-му кластеру. При межгрупповых сравнениях типы зуда также значительно отличались по уровню воспринимаемого стресса (1-й и 4-й типы зуда, 2-й и 4-й типы зуда), что подчеркивает нарастание

выраженности ассоциации со стрессом от 1-го и 2-го кластеров к 3-му и 4-му.

Дисморфофобия. По показателю суммарного балла шкалы скрининговой оценки дисморфофобии изучаемые четыре типа (кластера) зуда также значительно отличались (см. табл. 3). При этом наименьшие и сопоставимые показатели отмечены в 1, 2 и 3-м кластерах, и только в 4-м кластере зарегистрированы высокие показатели дисморфофобии (рис. 2Ж), что указывает на ассоциацию дисморфофобии с хроническим зудом, сильно влияющим на качество жизни. При попарном сравнении значимые различия были выявлены только при сравнении 1-го и 4-го кластеров ($p = 0,38$) и 2-го и 4-го кластеров ($p < 0,001$), что может указывать на значительный вклад хронического зуда, сильно влияющего на качество жизни, в нарушения образа тела у пациентов с хроническими зудящими дерматозами. Эти данные также подчеркивают большую значимость именно параметров влияния зуда на качество жизни и его хронификации, а не параметра интенсивности зуда, для развития дисморфофобии.

Доля пациентов с выявленной по данным опросника дисморфофобией возрастала от 1-го кластера к 4-му (рис. 2З), также указывая на увеличение тяжести кластеров по критерию ассоциации с психосоматическими расстройствами.

Уровень воспринимаемой стигматизации. Уровень стигматизации при различных типах зуда значительно отличался (см. табл. 3). Отмечено увеличение суммарного балла по шкале PSQ по мере возрастания влияния зуда на качество жизни и хронификации зуда (рис. 2И).

Анализ предикторов попадания в выделенные кластеры зуда

При определении факторов, предсказывающих попадание пациента в тот или иной кластер зуда, регрессионный анализ выявил отсутствие статистически значимой связи показателя PSS-10 с тяжестью кластера зуда ($p = 0,377$). В соответствии

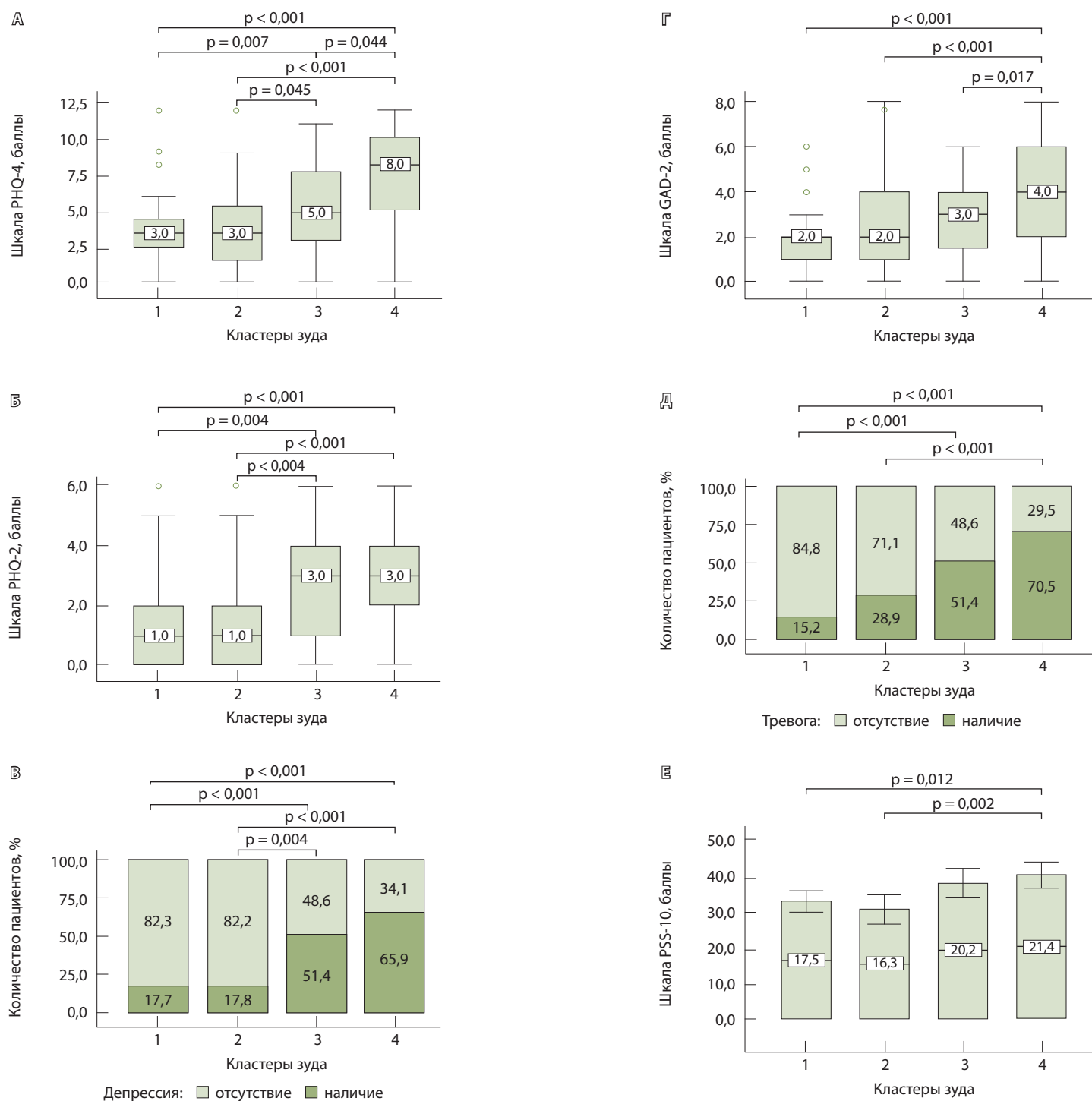


Рис. 2. Сравнительная характеристика психометрических показателей в группах с различным типом зуда (кластер 1 – хронический зуд, слабо влияющий на качество жизни (КЖ); кластер 2 – острый зуд, слабо влияющий на КЖ; кластер 3 – острый зуд, сильно влияющий на КЖ; кластер 4 – хронический зуд, сильно влияющий на КЖ): **А** – суммарный балл по шкале скрининговой оценки тревоги и депрессии; **Б** – уровень депрессии; **В** – доли пациентов с выявленной депрессией; **Г** – уровень тревоги; **Д** – доли пациентов с выявленной тревогой; **Е** – уровень воспринимаемого стресса; **Ж** – показатель дисморфобии; **З** – доли пациентов с верифицированной дисморфобией; **И** – уровень воспринимаемой стигматизации. На всех графиках четко прослеживается общая тенденция к увеличению показателей от 1-го к 4-му типу зуда. DCQ (Dysmorphic Concern Questionnaire) – опросник дисморфобии, GAD-2 (Generalized Anxiety Disorder-2) – шкала скрининговой оценки тревоги, PHQ-2 (Two Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки тревоги и депрессии, PHQ-4 (Four Item Patient Health Questionnaire) – шкала скрининговой оценки тревоги и депрессии, PSQ (Perceived Stigmatization Questionnaire) – опросник воспринимаемой стигматизации, PSS-10 (Perceived Stress Scale-10) – шкала оценки воспринимаемого стресса



Рис. 2. Окончание.

с принципом построения наиболее экономной модели предиктор PSS-10 был исключен из финального анализа. Таким образом, в итоговой модели рассматривались только статистически значимые предикторы: PSQ и DCQ (табл. 4). Показатель дисморфофобии (DCQ) продемонстрировал наиболее выраженное влияние ($p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что увеличение стандартизованного

значения DCQ на одну единицу повышает шансы отнесения к более высокому кластеру в 1,77 раза (95% ДИ 1,33–2,36). Общий балл воспринимаемого стресса (PSQ) также показал значимую положительную связь с тяжестью кластера (отношение шансов 1,66, 95% ДИ 1,25–2,19; $p < 0,001$). Показатель по шкале PSS-10 не имел статистически значимой связи с тяжестью кластера зуда ($p = 0,377$).

Как видно из табл. 4, статистически значимыми оказались только пороговые значения, отделяющие кластер 1 от объединенных кластеров 2–4 ($p < 0,001$). Пороговые значения между кластерами 2 и 3–4 ($p = 0,776$), а также между кластерами 3 и 4 ($p = 0,988$) не достигли уровня статистической значимости, что свидетельствует об отсутствии четких границ между этими уровнями тяжести зуда в рамках данной модели.

Качественный анализ выявленных зависимостей показал, что с ростом показателя дисморфофобии вероятность принадлежности к кластеру 1 последовательно снижалась, в то время как вероятность отнесения к кластерам 3 и 4 увеличивалась. Аналогичная, хотя и менее выраженная динамика наблюдалась для показателя стресса.

Обсуждение

Отдельные исследователи как наиболее значимый параметр рассматривают характеристику интенсивности зуда и изучают психосоматические и патофизиологические особенности при зуде разной интенсивности; в их работах установлены значимые отличия по выраженности тревоги [15] и депрессии [16]. Наше исследование, напротив, показало, что основополагающей характеристикой является не интенсивность, а длительность существования зуда (острый или хронический) и его влияние на качество жизни. Характеристика интенсивности зуда в нашем исследовании имела меньшее значение, и в предварительном кластерном анализе разделение на кластеры (типы зуда) проводилось по параметрам длительности зуда и его влияния на качество жизни [7].

Хронический зуд, сильно влияющий на качество жизни, сопровождался наиболее высокими показателями по всем шкалам, использованным для оценки психосоматических характеристик пациентов. Это соотносится с данными исследований, согласно которым хронический зуд ассоциирован с повышенной частотой развития симптомов тревоги, депрессии и дисморфофобии [14, 17–19].

Примечательно, что хронический зуд, слабо влияющий на качество жизни, несмотря на его продолжительность, оказался в наименьшей степени ассоциирован с психосоматическими параметрами.



Это указывает на неоднородность хронического зуда не только в плане его влияния на качество жизни, но и в плане связи с тревогой, депрессией, дисморфофобией, уровнем стресса и стигматизацией. Этот тип зуда нуждается в дальнейшем изучении, поскольку только дерматологическими параметрами (например, невысокой интенсивностью зуда) объяснить слабую ассоциацию длительно персистирующего зуда, слабо влияющего на качество жизни, с оцененными в настоящем исследовании базовыми психосоматическими параметрами (тревога, депрессия, дисморфофобия) не представляется возможным. Вероятно, речь может идти о механизмах контроля зуда с помощью эффективной терапии и/или психологических / поведенческих механизмах совладания (копинга) с персистирующим зудом относительно невысокой интенсивности. Действительно, хронический зуд у пациентов более старшего возраста и при меньшей его интенсивности был ассоциирован с минимально выраженными психосоматическими расстройствами, что потенциально может указывать на лучшее совладание с зудом пациентов старшей возрастной группы. Роль копинга в процессе адаптации к зуду и его преодолении пациентом подчеркивается некоторыми исследователями [20], однако ее оценка не входила в задачи настоящего исследования.

В свою очередь острый зуд, слабо либо сильно влияющий на качество жизни, отражал аналогичную ассоциацию силы влияния на психосоматические параметры пациентов, демонстрируя более высокую частоту и выраженность ассоциированных психосоматических расстройств при зуде, сильно влияющем на качество жизни. При этом показатели всегда занимали промежуточное положение между показателями пациентов с хроническим зудом, сильно либо слабо влияющим на качество жизни. Таким образом, данные две категории зуда, по всей вероятности, могут быть трактованы с учетом влияния на качество жизни и ассоциации с психосоматическими параметрами как среднелегкий зуд и среднетяжелый зуд.

Полученные данные подчеркивают значимое влияние зуда на качество жизни, роль зуда в формировании психосоматической составляющей клинической картины заболевания и правомерность включения критерия влияния зуда на качество жизни пациентов как основополагающего параметра для выделения новой психодерматологической типологии зуда.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения. Поскольку дизайн исследования носил поперечный характер, дальнейшая динамика пациентов с острым зудом не отслеживалась и не представлялось возможным установить, какая часть из них перешла в категорию хронического зуда, слабо либо сильно влияющего на психосоматические характеристики. С этим также может быть связано промежуточное положение больных с острым зудом (независимо от его влияния на качество жизни) между хроническим зудом, слабо влияющим либо сильно влияющим на качество жизни.

Масштабное эпидемиологическое исследование, направленное на изучение психосоматических соотношений при зуде [21], показало, что пациенты с повышенным уровнем тревоги и депрессии сообщают о более интенсивном зуде. В целом наши результаты соотносятся с этими данными, поскольку в настоящей выборке было показано, что хронический зуд, сильно влияющий на качество жизни, ассоциирован с более высокими показателями и интенсивности зуда, и выраженности ассоциированных психосоматических расстройств (тревоги, депрессии, дисморфофобии), а также уровня воспринимаемого стресса.

Проведя регрессионный анализ, мы установили, что психологические факторы, в особенности дисморфофобия и уровень стресса, служат значимыми предикторами тяжести зуда у пациентов с дерматологическими заболеваниями. Отсутствие значимых порогов между кластерами 2–3 и 3–4 косвенно свидетельствует о плавном характере

Таблица 4. Результаты многофакторной порядковой логистической регрессии

Предиктор	Коэффициент (β)	SE	z	p	ОШ (95% ДИ)
Уровень воспринимаемой стигматизации по шкале PSQ	0,505	0,142	3,55	< 0,001	1,66 (1,25–2,19)
Показатель дисморфофобии по шкале DCQ	0,573	0,146	3,93	< 0,001	1,77 (1,33–2,36)
Пороговые значения:					
кластер 1 vs 2–4	-0,551	0,152	-3,61	< 0,001	–
кластер 2 vs 3–4	0,039	0,137	0,28	0,776	–
кластер 3 vs 4	-0,002	0,159	-0,015	0,988	–

DCQ (Dysmorphic Concern Questionnaire) – опросник дисморфофобии, PSQ (Perceived Stigmatization Questionnaire) – опросник воспринимаемой стигматизации, SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов



перехода между этими категориями тяжести, тогда как четкое разграничение между кластером 1 и остальными предполагает существование качественно иного паттерна симптоматики при хроническом зуде, не влияющем на качество жизни.

Практическое применение полученных в ходе настоящего исследования результатов предусматривает два взаимодополняющих направления. Во-первых, скрининговое обследование дерматологических пациентов должно включать оценку дисморфобических проявлений с помощью стандартизированных инструментов (например, DCQ), что позволит выявлять группы риска развития среднетяжелых и тяжелых форм зуда. Во-вторых, разработанные регрессионные уравнения могут служить основой для создания прогностического алгоритма, оценивающего индивидуальную вероятность отнесения пациента к высоким кластерам на основании психологических показателей.

Основное методологическое ограничение исследования – его перекрестный дизайн, не позволяющий установить причинно-следственные связи между психологическими факторами и динамикой зуда. Лонгитюдные исследования с многократными измерениями переменных могли бы уточнить направленность выявленных ассоциаций.

Заключение

Предложенная в ранее опубликованной нашей статье интегративная психодерматологическая типология зуда, основанная на оценке продолжительности зуда и его влияния на качество жизни,

представляется обоснованной также и в свете анализа тяжести ассоциированных психосоматических расстройств, проведенного в настоящей работе. Целесообразность выделения четырех типов зуда (1 – зуд хронический, слабо влияющий на качество жизни; 2 – зуд острый, слабо влияющий на качество жизни; 3 – зуд острый, сильно влияющий на качество жизни; 4 – зуд хронический, сильно влияющий на качество жизни) дополнительно подтверждается обнаружением значимых отличий, выявленных в данном исследовании при сравнительной психометрической оценке ассоциированных психосоматических расстройств у пациентов с различными типами зуда. Полученные результаты свидетельствуют о правомерности ранжирования выделенных четырех типов зуда по тяжести ассоциированных психосоматических расстройств следующим образом: зуд 1-го типа – легкий, зуд 2-го типа – среднетяжелый, зуд 3-го типа – среднетяжелый, зуд 4-го типа – тяжелый.

Дифференциация выделенных типов зуда по степени тяжести ассоциированных психосоматических параметров позволит обоснованно выявлять пациентов, наиболее подверженных риску развития ассоциированных психосоматических расстройств и испытывающих наибольшее бремя заболевания кожи, сопровождаемого зудом. Именно эта категория пациентов потенциально нуждается в помощи междисциплинарной команды врачей и назначении эффективной противозудной терапии в соответствии с верифицированным дерматологическим диагнозом. [®]

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Миченко – концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста, утверждение итогового

варианта текста рукописи; А.Н. Львов – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.В. Романов – анализ результатов, статистическая обработка данных, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.А. Камалов, Л.С. Круглова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность тем, чей вклад в написание рукописи был недостаточен для признания их соавторами, но вместе с тем считается авторами значимым (консультации, техническая помощь, переводы и пр.).

Список литературы / References

- Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepietowski JC, Zyl-icz Z. Itch: Scratching more than the surface. QJM. 2003;96(1):7–26. doi: 10.1093/qjmed/hcg002.
- Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, Bergasa NV, Gieler U, Misery L, Wallengren J, Darsow U, Streit M, Metzger D, Luger TA, Greaves MW, Schmelz M, Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical classification of itch: A position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm Venereol. 2007;87(4):291–294. doi: 10.2340/00015555-0305.
- Ständer S. Classification of itch. Curr Probl Dermatol. 2016;50:1–4. doi: 10.1159/000446009.
- Бобко СИ, Цыкин АА. Кожный зуд: современное состояние проблемы. РМЖ. Дерматология. 2016;(10):606–612.
- Bobko SI, Tsykin AA. [Itchy skin: The current state-of-the-art]. RMJ. Dermatology. 2016;(10):606–612. Russian.
- Львов АН, Бобко СИ, Романов ДВ. Соматоформный и амплифицированный зуд. Российский журнал кожных и венерологических болезней. 2013;(4):39–43.
- Lvov AN, Bobko SI, Romanov D.V. [Somatoform and amplified itch]. Russian Journal of



- Skin and Veneral Diseases. 2013;(4):39–43. Russian.
6. Cevikbas F, Lerner EA. Physiology and pathophysiology of itch. *Physiol Rev.* 2020;100(3):945–982. doi: 10.1152/physrev.00017.2019.
 7. Миченко АВ, Львов АН, Круглова ЛС, Пасека МЭ, Воробьева ДИ, Романов ДВ. Клинико-психометрическое обоснование типологии зуда с учетом влияния на качество жизни: результаты поперечного сплошного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(12):24–31. doi: 10.33978/2307-3586-2025-21-12-24-31.
 8. Michenko AV, Lvov AN, Kruglova LS, Paseka ME, Vorobeva DI, Romanov DV. [Clinical and psychometric substantiation of the typology of pruritus taking into account the impact on quality of life: Results of a cross-sectional observational study]. *Effective Pharmacotherapy.* 2025;21(12):24–31. Russian. doi: 10.33978/2307-3586-2025-21-12-24-31.
 9. Vrublevska J, Renemane L, Kivite-Urtane A, Rancans E. Validation of the generalized anxiety disorder scales (GAD-7 and GAD-2) in primary care settings in Latvia. *Front Psychiatry.* 2022;13:972628. doi: 10.3389/fpsy.2022.972628.
 9. Погосова НВ, Довженко ТВ, Бабин АГ, Курсаков АА, Выгодин ВА. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей врачебной амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):18–24. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
 - Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, Kursakov AA, Vygodin VA. [Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: Sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice]. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(3):18–24. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
 10. Золотарева АА, Костенко ВЮ, Лебедева АА, Чумакова МА. Скрининг тревоги и депрессии в общей популяции: адаптация Patient Health Questionnaire-4 в России. Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2024;58(2):45–54. doi: 10.31363/2313-7053-2024-899.
 - Zolotareva AA, Kostenko VYu, Lebedeva AA, Chumakova MA. [Screening for anxiety and depression in the general population: Adaptation of the Patient Health Questionnaire-4 in Russia].
 - V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2024;58(2):45–54. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2024-899.
 11. Золотарева АА. Психометрические свойства русскоязычной версии Шкалы воспринимаемого стресса (версии PSS-4, 10, 14). Клиническая и специальная психология. 2023;12(1):18–42. doi: 10.17759/cpse.2023120102.
 - Zolotareva AA. [Psychometric properties of the Russian version of the Perceived Stress Scale (PSS-4, 10, 14)]. *Clinical Psychology and Special Education.* 2023;12(1):18–42. Russian. doi: 10.17759/cpse.2023120102.
 12. Храмцова НИ, Плаксин СА, Заякин ЮЮ, Глушенков АС, Фадеева МВ, Соцков АЮ, Пономарев ДН. Синдром дисморфофобии: современные диагностические подходы. Пермский медицинский журнал. 2022;39(1):35–46. doi: 10.17816/pmj39135-46.
 - Khramtsova NI, Plaksin SA, Zayakin YuYu, Glushenkov AS, Fadeeva MV, Sotskov AYU, Ponomarev DN. [Body dysmorphic disorder: Some diagnostic approaches]. *Perm Medical Journal.* 2022;39(1):35–46. Russian. doi: 10.17816/pmj39135-46.
 13. Сорокин МЮ. Распространенность внешней стигматизации у психически больных и ее вза-

Integrative psychodermatological typology of itch: the differentiating psychometric characteristics and predictors of severe itch clusters

A.V. Michenko^{1,2,3,4} • A.N. Lvov^{1,2} • A.A. Kamalov² • L.S. Kruglova¹ • D.V. Romanov^{5,6}

Background. Itch is a key dermatological symptom with variety of clinical characteristics, provoking and etiological factors, as well as consequences, including its impact on psychological parameters. Previously, we have proposed an integrative psychodermatological typology of itch based on the assessment of its duration and impact on quality of life.

Aim: Based on a comparative clinical and psychometric assessment, to rank by severity the types of itch previously identified according to the chronicity criteria and impact on quality of life, taking into account their associations with psychosomatic characteristics (anxiety, depression, dysmorphophobia, perceived stress, and stigmatization), and to determine the predictors of a patient getting into the groups with severe types of itch.

Methods: This was a multicenter, cross-sectional observational study conducted in three outpatient dermatology clinics from November 2021 to December 2024. During the initial study step, 203 patients with itch were selected for subsequent analysis from those with atopic dermatitis (n = 106), psoriasis (n = 101), acne (n = 104), melanocytic nevi (n = 105), melanoma (n = 88), and skin toxic reactions to anti-tumor treatments (n = 93). Based on a two-step cluster analysis of seven quantitative characteristics of itch (intensity, numerical rating scale), frequency, impact on everyday life, communication with others, sleep,

life satisfaction and mood (SPLQ), as well as one categorical variable qualifying itch as acute / chronic (less / more than 6 weeks), we have identified four itch clusters (types): 1) chronic itch with a little impact on quality of life; 2) acute itch with a little impact on quality of life; 3) acute itch with a strong impact on quality of life; 4) chronic itch with a strong impact on quality of life.

In this study (step 2), the types of itch identified were compared depending to the severity of associated psychosomatic disorders according to psychometric evaluation for anxiety (GAD-2), depression (PHQ-2, both parts of PHQ-4 anxiety and depression screening scale), for perceived stress (PSS-10), stigmatization (PSQ), and dysmorphophobia (DCQ). We also looked for predictors of severe itch types.

Results: The study included 203 patients with itch and various dermatoses and skin neoplasms, as well as skin toxic reactions to antitumor therapy (71.9% women, median age 45 years, 95% confidence interval [CI]: 30–60 years). The patients with the identified four types of itch did not differ in terms of education (p = 0.07), marital status (p = 0.653), employment (p = 0.124), and body mass index (p = 0.192). There were significant differences between the patients with different types of itch on all the scales used and the parameters evaluated, with an increase in parameters from cluster 1 to cluster 4, respectively, as follows: the

median total score of anxiety and depression (PHQ-4: 3.00; 3.00; 5.00; 8.00; p < 0.001), anxiety score (GAD-2: 2; 2; 3; 4; p < 0.001), depression (PHQ-2: 1; 1; 3; 3; p < 0.001), dysmorphophobia score (DCQ: 5; 5; 5; 11; p < 0.001), stigmatization level (PSQ: 11; 16; 17; 26.5; p < 0.001), the proportion of patients with depression (17.7; 17.8; 51.4; 65.9%; p < 0.001), anxiety (15.2; 28.9; 51.4; 65.9%; p < 0.001) and dysmorphophobia (6.3; 4.4; 17.1; 34.1; p < 0.001) above diagnostic thresholds, the level of perceived stress on the PSS-10 scale (p < 0.001). Dysmorphophobia parameters and the perceived stigmatization level were the predictors of more severe types of itch: an increase in these indices was associated with an increase in the odds ratio (OR) of getting into itch clusters 3 and 4 (OR 1.77, 95% CI: 1.33–2.36 and OR 1.66, 95% CI: 1.25–2.19, respectively).

Conclusion: The validity of the previously proposed by us typology is confirmed by identification of statistically significant differences found in this study with the psychometric assessment of associated psychosomatic characteristics. The increments in the parameters from the 1st to the 4th cluster allow us to rank the previously selected types of itch according to severity: 1) chronic itch, which has little effect on quality of life, as mild; 2) acute itch with little effect on quality of life as mild-to-moderate; 3) acute itch severely affecting quality of life, as moderate-to-severe; 4) chronic itch with strong effects on quality of life, as



- имосвязь с мотивацией к лечению. Неврологический вестник. 2016;(2):73–77. doi: 10.17816/nb14010.
- Sorokin MYu. [Prevalence of social stigmatization in psychiatric patients and its correlation with motivation for treatment]. *Neurology Bulletin*. 2016;(2):73–77. Russian. doi: 10.17816/nb14010.
14. Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;87:17–26. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009.
 15. Fontao SM, Manso P, Audije-Gil J, Gascueña DH, Dapena F, Aresté N, Sánchez-Álvarez E, Molina P, Ojeda R, Goicoechea M, Simó VE, Bezhold GA, Prieto-Velasco M, Lloret MJ, Santos AB, Buades JM, Narváez C, Sánchez-Villanueva R, Pérez-Morales RE, Jiménez MDA; Fundación Renal Española Working Group; Prurito Working Group. Quality of life and clinical data in hemodialysis patients with different degrees of pruritus. *Sci Rep*. 2025;15(1):6222. doi: 10.1038/s41598-024-83833-2.
 16. Stolz J, Salameh P, Asero R, Kocatürk E, Peter J, Grattan C, Herzog LS, Muñoz M, Dissemond J, Staubach-Renz P, Bauer A, Thomsen SF, Giménez-Arnau AM, Puertolas M, Bocquet A, Makris M, Gregoriou S, Khoshkhui M, Kouzegaran S, van Doorn MBA, Kasperska-Zajac A, Gąsior M, Zajac M, Latysheva E, Fomina D, Kovalkova E, Andrenova G, Sedova E, Vitchuk A, Bizjak M, Košnik M, Kulthanan K, Tuchinda P, Day C, Deetlefs M, Aulenbacher F, Weller K, Kolkhir P, Metz M, Pereira MP. Parameters linked with higher itch severity in chronic spontaneous urticaria-chronic urticaria registry results. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;S2213–2198(25)00498–2. doi: 10.1016/j.jaip.2025.05.033.
 17. Stefaniak A, Berek-Zamorska M, Zeidler C, Ständer S, Szepietowski JC. Chronic itch affects patients' ability to experience pleasure: Anhedonia in itchy disorders. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv35420. doi: 10.2340/actadv.v104.35420.
 18. Lee J, Suh H, Jung H, Park M, Ahn J. Association between chronic pruritus, depression, and insomnia: A cross-sectional study. *JAAD Int*. 2021;3:54–60. doi: 10.1016/j.jdin.2021.02.004.
 19. Schut C, Dalgard FJ, Bewley A, Evers AWM, Gieler U, Lien L, Sampogna F, Ständer S, Tomás-Aragónés L, Vulink N, Finlay AY, Legat FJ, Titeca G, Jemec GB, Misery L, Szabó C, Grivcheva-Panovska V, Spillekom-van Koulik S, Balieva F, Szepietowski JC, Reich A, Roque Ferreira B, Lvov A, Romanov D, Marron SE, Gracia-Cazaña T, Svensson A, Altunay IK, Thompson AR, Zeidler C, Kupfer J; ESDAP Study collaborators. Body dysmorphia in common skin diseases: Results of an observational, cross-sectional multicentre study among dermatological outpatients in 17 European countries. *Br J Dermatol*. 2022;187(1):115–125. doi: 10.1111/bjd.21021.
 20. Reszke R, Szepietowski JC. Itch and psyche: Bilateral associations. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(2):adv00026. doi: 10.2340/00015555-3346.
 21. Zeidler C, Kupfer J, Dalgard FJ, Bewley A, Evers AWM, Gieler U, Lien L, Sampogna F, Tomas Aragonés L, Vulink N, Finlay AY, Legat FJ, Titeca G, Jemec GB, Misery L, Szabó C, Grivcheva Panovska V, Spillekom van Koulik S, Balieva F, Szepietowski JC, Reich A, Ferreira BR, Lvov A, Romanov D, Marron SE, Gracia Cazaña T, Elyas A, Altunay IK, Thompson AR, van Beugen S, Ständer S, Schut C. Dermatological patients with itch report more stress, stigmatization experience, anxiety and depression compared to patients without itch: Results from a European multi-centre study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38(8):1649–1661. doi: 10.1111/jdv.19913.

severe one. Differentiation of the types of itch by severity is of practical importance, since it allows us to reasonably identify groups of patients most severely affected by and potentially being in need of comprehensive interdisciplinary management.

Key words: itch, quality of life, chronic itch, anxiety, depression

For citation: Michenko AV, Lvov AN, Kamalov AA, Kruglova LS, Romanov DV. Integrative psychodermatological typology of itch: the differentiating psychometric characteristics and predictors of severe itch clusters. *Almanac of Clinical Medicine*. 2025;53(3):145–159. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-013.

Received June 24, 2025; revised August 7, 2025; accepted for publication September 1, 2025; published online October 1, 2025

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding this article.

Authors' contribution

A.V. Michenko, the study concept and design, patient group recruitment, data collection and management, data analysis, statistical analysis, text writing, approval of the final version of the manuscript; A.N. Lvov, the study concept and design, data analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; D.V. Romanov, data analysis, statistical analysis, text editing, approval of the final version of the manuscript; A.A. Kamalov, L.S. Kruglova, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Anna V. Michenko – MD, PhD, Associate Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology¹; Dermatovenerologist^{2,3,4}; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>
✉ Ul. Marshala Timoshenko 19–1a, Moscow, 121359, Russian Federation.
E-mail: amichenko@mail.ru

Andrey N. Lvov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Postgraduate Studies and Residency, Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology¹; Chief Research Fellow²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3875-4030>.
E-mail: alvov@mail.ru

Armais A. Kamalov – MD, PhD, Professor, Academician of Russ. Acad. Sci., Director²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>.
E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Larisa S. Kruglova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>. E-mail: kruglovals@mail.ru

Dmitry V. Romanov – MD, PhD, Professor, Department of Psychiatry and Psychosomatics, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine²; Head of the Department of Clinical Epidemiology⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>.
E-mail: newt777@mail.ru

¹ Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; ul. Marshala Timoshenko 19–1a, Moscow, 121359, Russian Federation

² Medical Scientific and Educational Institute, M.V. Lomonosov Moscow State University; Lomonosovskiy pr. 27–10, Moscow, 119992, Russian Federation

³ International Institute of Psychosomatic Health; ul. Neglinnaya 14–1a, Moscow, 107031, Russian Federation

⁴ Institute of Plastic Surgery and Cosmetology; ul. Olkhovskaya 27, Moscow, 105066, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8–2, Moscow, 119048, Russian Federation

⁶ Scientific Center for Mental Health; Kashirskoe shosse, 34, Moscow, 115522, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение сочетанного течения вульгарной пузырчатки и токсического эпидермального некролиза

Молочков А.В.¹ • Куприянова А.Г.¹ • Карзанов О.В.¹ • Сетдикова Г.Р.¹ • Большакова Е.А.¹ • Корнюшенко В.О.¹ • Молочков В.А.¹

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

Куприянова Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения морфологической диагностики и лаборатории дерматоонкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: annak2003@bk.ru

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Сетдикова Галия Равилевна – д-р мед. наук, руководитель отделения морфологической диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Большакова Елена Андреевна – врач отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2448-7388>. E-mail: elenabolshakova1999@mail.ru

Корнюшенко Владислава Олеговна – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1989-2364>. E-mail: match05.12@mail.ru

Молочков Владимир Алексеевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и лаборатории дерматоонкологии, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: vlmolochkov@yandex.ru

Сочетание вульгарной пузырчатки и токсического эпидермального некролиза представляет собой крайне редкую и клинически сложную коморбидную патологию, характеризующуюся разнонаправленными иммунными механизмами повреждения кожи. В статье на клиническом примере показаны трудности дифференциальной диагностики и терапевтического выбора, обусловленные необходимостью одновременного воздействия на гуморальный и клеточный звенья иммунитета. Описано клиническое наблюдение пациента 33 лет с быстро прогрессирующим буллезно-эрозивным поражением кожи. При проведении иммунофенологического исследования выявлено отложение IgG и C3-компонента комплемента в зоне межклеточных контактов эпидермиса, подтвержден диагноз вульгарной пузырчатки. Индекс площади поражения при пузырчатке (PDAI) на пике клинических проявлений составил 78 баллов. Непосредственно перед госпитализацией пациент получал курс антибиотиков. Наряду с обнаружением отложения IgG и C3-компонента комплемента методом прямой иммунофлуоресценции выявлено практически тотальное внутриэпидермальное отслоение эпидермиса при патоморфологическом исследовании, что в сочетании с развитием клинической картины, характерной для токсического эпидермального некролиза, позволило заподозрить наличие двух диагнозов. В течение 9 недель проводилось лечение высокими дозами системных глюкокортикостероидов в сочетании с плазмаферезом, в результате курса терапии состояние удалось стабилизировать. На 9-й неделе от момента госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния пациента. На 10-й неделе госпитализации к лечению высокими дозами системных глюкокортикостероидов добавлен ритуксимаб, что привело к положительному клиническому эффекту уже

на 13-й неделе. Через 24 недели от начала лечения достигнут значительный клинический результат: полная эпителизация эрозий и стойкая ремиссия кожного процесса.

Выбранная терапевтическая тактика привела к одновременному истощению пула В-лимфоцитов, ответственных за продукцию патогенных аутоантител при пузырчатке, и значимой супрессии системы клеточного иммунитета, ключевой при токсическом эпидермальном некролизе. У пациентов с пузырчаткой, особенно с атипичным, быстро прогрессирующим течением и на фоне приема лекарственных средств, следует исключать развитие токсического эпидермального некролиза. Методы иммунофлуоресцентного исследования играют решающую роль в диагностике таких сочетанных состояний. Комбинированную терапию ритуксимабом и глюкокортикостероидами можно рассматривать как стратегию воздействия на патогенетические звенья обоих заболеваний. Данное наблюдение подчеркивает необходимость тщательного диагностического анализа и разработки четких алгоритмов ведения подобных сложных случаев.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка, ритуксимаб, токсический эпидермальный некролиз, генно-инженерная биологическая терапия

Для цитирования: Молочков АВ, Куприянова АГ, Карзанов ОВ, Сетдикова ГР, Большакова ЕА, Корнюшенко ВО, Молочков ВА. Клиническое наблюдение сочетанного течения вульгарной пузырчатки и токсического эпидермального некролиза. Альманах клинической медицины. 2025;53(3):160–167. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-018.

Поступила 27.10.2025; доработана 31.10.2025; принята к публикации 06.11.2025; опубликована онлайн 12.11.2025

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В клинической практике ведение пациентов с обширным эрозивным кожным процессом, особенно в случае его стремительного развития, представляет сложную задачу. Как правило, такой процесс носит жизнеугрожающий характер, что обуславливает

необходимость особо тщательного подхода к верификации диагноза и, как следствие, к выбору терапевтической тактики. Основной диагностический поиск проводится между вульгарной пузырчаткой (ВП) и токсическим эпидермальным некролизом (ТЭН).



ВП – потенциально опасное для жизни аутоиммунное заболевание, поражающее кожу и/или слизистые оболочки [1]. Заболеваемость ВП составляет 0,1–0,5 случая на 100 тыс. в год [2]. Средний возраст начала заболевания – 50–60 лет [3]. Патогенез ВП связан с выработкой аутоантител класса IgG, направленных против различных адгезионных структур эпидермиса, в том числе десмоглеинов (Dsg) 1 и 3, основных компонентов десмосом. Связывание IgG-аутоантител с Dsg приводит к потере адгезии эпидермальных кератиноцитов, что, в свою очередь, вызывает образование внутриэпидермальных пузырей и эрозий.

ТЭН – опасная для жизни лекарственная реакция, характеризующаяся обширным разрушением кератиноцитов, приводящим к отслойке эпидермиса и эпителия слизистых оболочек с образованием обширных эрозий [4]. Заболеваемость в мире составляет 1–2 и более случаев на 1 млн в год [5, 6]. В основе патогенеза ТЭН лежит опосредованная Т-клетками реакция гиперчувствительности IV (замедленного) типа [7].

Современные подходы к лечению ВП основаны на применении высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) в сочетании с адъювантами, такими как метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил и другие, однако у некоторых пациентов могут возникать серьезные побочные эффекты, рецидивы заболевания или отсутствовать ответ на лечение. Терапия ТЭН сводится главным образом к исключению приема препарата, вызвавшего реакцию, назначению высоких доз ГКС, посиндромного лечения, антибиотикотерапии. Нередко применяется плазмаферез.

В мировой литературе нами найдено описание одного случая сочетания ВП и ТЭН [8]. Встречаются также единичные описания случаев сочетания ТЭН с другими аутоиммунными, в том числе буллезными, дерматозами [9, 10].

Представляем клиническое наблюдение пациента с устойчивой к проводимой терапии ВП в сочетании с ТЭН.

Клиническое наблюдение

Пациент 33 лет был госпитализирован в дерматовенерологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в июле 2024 г. с жалобами на обширные болезненные эрозии на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей, наличие эрозий на слизистой полости рта.

Из анамнеза известно, что считает себя больным с февраля 2024 г., когда после механической травмы груди появились единичные поверхностные эрозии. С диагнозом «стрептодермия» получал лечение по месту

жительства (антибактериальная, наружная терапия), без значительного клинического эффекта. Кожный процесс продолжал прогрессировать, появились эрозии на коже волосистой части головы (ВЧГ), спины, на слизистой полости рта.

В мае 2024 г. пациент самостоятельно обратился в частный медицинский центр, где клинически был установлен диагноз «вульгарная пузырчатка, осложненная стрептодермией». Назначен короткий курс системных ГКС (препарат Дипроспан), десенсибилизирующая, антибактериальная, противогрибковая терапия, на фоне чего наблюдался положительный эффект в виде отсутствия свежих высыпаний, частичная эпителизация имеющихся эрозий.

После завершения курса терапии, в июне 2024 г., пациент отметил ухудшение состояния, появление большого количества свежих пузырей и эрозий, тотальное поражение слизистой полости рта, выраженную слабость.

При поступлении состояние тяжелое, патологический кожный процесс имел распространенный, симметричный характер. Локализовался на коже ВЧГ, лица, туловища, верхних и нижних конечностей. Был представлен эрозиями различных размеров, ярко-красного цвета, местами сливающимися между собой, с умеренной экссудацией, частично покрытыми геморрагическими корками (рис. 1 А, Б). На ягодичной складке справа (рис. 1В), на коже правого локтя – пузыри с вялой крышкой и мутным содержимым. Симптом Никольского резко положительный. На слизистой полости рта – множественные эрозии с фибриновым наложением.

Индекс площади поражения при пузырчатке (англ. Pemphigus Disease Area Index, PDAI) на момент госпитализации составлял 78 баллов, что соответствует тяжелой степени течения заболевания. При этом 73 балла приходилось на активный патологический процесс (41 балл – на поражение кожи, 10 баллов – ВЧГ, 22 балла – слизистых оболочек) и 5 баллов – на оценку поствоспалительных изменений. Индекс активности ВП (англ. Pemphigus Vulgaris Activity Score, PVAS) составлял 11 баллов.

Лабораторные и инструментальные исследования. В сыворотке крови пациента выявлено резкое повышение уровня антител к десмоглеинам: анти-Dsg-1 – более 200 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл), анти-Dsg-3 – 88,53 Ед/мл (норма < 20 Ед/мл).

В отделении морфологической диагностики ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского при исследовании биоптата видимо неповрежденной кожи методом иммунофлуоресценции были обнаружены четкие иммуноморфологические признаки акантолитической пузырчатки: фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции мальпигиева слоя эпидермиса с одновременной фиксацией C3-компонента комплемента в той же локализации (рис. 2).



Рис. 1. Состояние кожных покровов пациента при поступлении в стационар. Эрозии в области груди и живота (А), спины (Б), пузырь с вялой покрывкой на ягодичной складке справа (В)

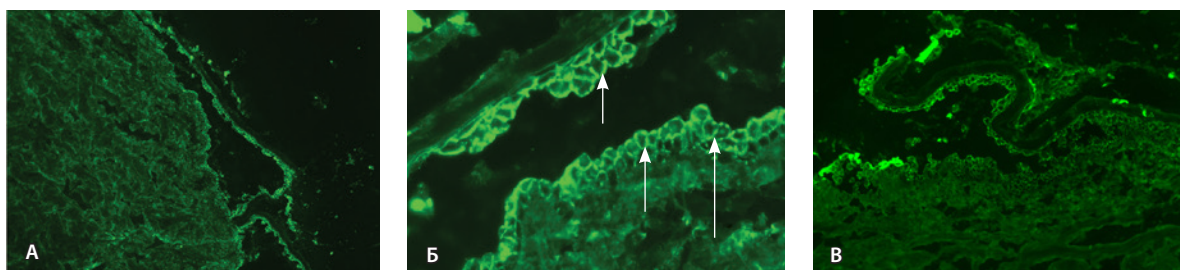


Рис. 2. Фрагмент клинически интактной кожи, криостатные срезы, метод прямой иммунофлуоресценции: А – фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции (МСС) мальпигиева слоя эпидермиса. Тотальный отрыв эпидермиса по базальному слою (увеличение $\times 100$); Б – тот же фрагмент, фиксация IgG в МСС кератиноцитов (белые стрелки, увеличение $\times 400$, фотоувеличение); В – фиксация С3-компонента комплемента в МСС мальпигиева слоя эпидермиса. Тотальный отрыв эпидермиса по базальному слою (увеличение $\times 200$)

Специфическая фиксация С4d-фрагмента комплемента отсутствовала. Обращало на себя внимание практически тотальное внутриэпидермальное отслоение эпидермиса, что не характерно для классического течения заболевания при исследовании интактной кожи. На обзорном препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, также визуализировались некротизированные кератиноциты, резкий отек дермы, тотальное отслоение эпидермиса (рис. 3).

Лечение. С 1-го дня госпитализации пациент получал преднизолон в дозе 100 мг в сутки, инфузионную, антибактериальную, антимикотическую, наружную терапию. В связи с достаточно быстрым прогрессированием кожного процесса с 3-го дня госпитализации начата пульс-терапия метилпреднизолоном (1000 мг в сутки).

Терапия высокими дозами преднизолона не дала положительного эффекта, тяжесть состояния больного значительно нарастала, возникли обширные области отслойки эпидермиса, сформировались крупные эрозивные поверхности с выраженной экссудацией (рис. 4). Появились периферические отеки. В лабораторных анализах отмечалось увеличение степени анемии,

лейкоцитоза, гипопроотеинемии, гипоальбумемии, маркеров острой фазы воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, прокальцитонин). Индекс PDAI составлял 132 балла.

В связи с тяжестью состояния пациента на 3-й неделе госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии ему выполнен курс лечения плазмаферезом (4 процедуры) с последующим введением свежезамороженной плазмы. На фоне лечения состояние больного удалось стабилизировать, отмечалась тенденция к эпителизации эрозий, отсутствовало появление новых

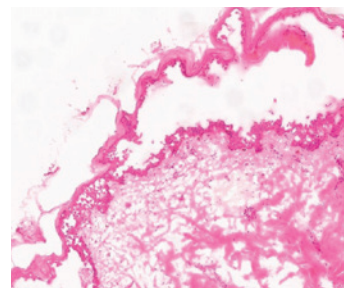


Рис. 3. Фрагмент клинически интактной кожи. Акантолиз, некроз части кератиноцитов, тотальное отслоение эпидермиса, резкий отек дермы (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)



Рис. 4. Состояние кожных покровов через 2,5 недели от момента госпитализации. Обширные области отслойки эпидермиса, крупные эрозивные поверхности с экссудацией в области головы и шеи (А), спины (Б), груди и живота (В)

пузырей, симптом Никольского оставался положительным (рис. 5). Терапия ГКС продолжена в дозе 100 мг в сутки перорально. К лечению добавлен метотрексат в дозе 15 мг в неделю, отменен через 1 неделю в связи с резким повышением аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в биохимических анализах крови.

На 9-й неделе от момента госпитализации (через 5 недель после курса плазмафереза) отмечено резкое ухудшение состояния пациента, появились новые пузыри и эрозии, сформировались участки отслойки эпидермиса с выраженной экссудацией (рис. 6). Состояние пациента расценивалось как тяжелое, в лабораторных анализах нарастал лейкоцитоз (до $16,9 \times 10^9/\text{л}$), С-реактивный белок (до 43,6 мг/л), прокальцитонин (до 4,6 нг/мл), гипоальбунемия (до 30 г/л), гипопропротеинемия (до 48 г/л), анемия.

Ввиду отсутствия положительной клинической динамики на фоне проводимой терапии, а также тяжелого состояния пациента по решению врачебной комиссии на 10-й неделе госпитализации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии пациенту была выполнена первая инфузия препарата ритуксимаб в дозе 1000 мг. Повторная инфузия была проведена в той же дозе спустя 14 дней, обе протекали без осложнений.

Примерно на 13-й неделе госпитализации (3-я неделя от момента первой инфузии ритуксимаба) состояние кожных покровов больного заметно улучшилось: отмечалось уменьшение экссудации, тенденция к эпителизации обширных эрозий кожи, эпителизация эрозий на слизистой полости рта, формирование гиперпигментированных поствоспалительных пятен различных размеров (рис. 7). Сохранялись массивные серозные корки на коже ВЧГ, лица, туловища, верхних и нижних конечностей.

Вплоть до 16-й недели госпитализации (октябрь 2024 г.) продолжалась терапия преднизолоном в дозе



Рис. 5. Состояние кожных покровов в области груди (А) и спины (Б) на 8-й неделе госпитализации (после проведения курса плазмафереза)



Рис. 6. Состояние кожных покровов в области груди и живота (А), спины (Б) на 10-й неделе госпитализации



Рис. 7. Состояние кожных покровов в области груди и живота (А), спины (Б) на 13-й неделе госпитализации (3-я неделя после первой инфузии ритуксимаба)

100 мг в сутки перорально. В связи с положительной клинической динамикой, стабилизацией кожного процесса было решено постепенно снижать дозу ГКС.

На 19-й неделе от начала госпитализации пациент был переведен на амбулаторный этап (доза преднизолона – 60 мг в сутки), при этом состояние кожных покровов продолжало медленно улучшаться (рис. 8).

Исход и результат последующего наблюдения. Через 24 недели от начала лечения достигнут значительный клинический результат: полная эпителизация эрозий, стойкая ремиссия кожного процесса. При осмотре кожных покровов и видимых слизистых новых высыпаний нет, на коже лица, туловища, верхних и нижних конечностей локализуются множественные пятна вторичной пигментации на месте эпителизовавшихся эрозий (рис. 9). Симптом Никольского отрицательный. Терапия преднизолоном продолжена в дозе 45 мг в сутки перорально, с последующим снижением.



Рис. 8. Состояние кожных покровов в области лица и шеи (А), груди и живота (Б), спины (В) на 19-й неделе госпитализации



Рис. 9. Состояние кожных покровов в области лица и шеи (А), груди и живота (Б), спины (В) при осмотре на амбулаторном этапе (24-я неделя с момента выписки из стационара)



Обсуждение

В настоящей публикации мы представили опыт эффективного применения ритуксимаба в сочетании с системными ГКС в качестве терапии спасения при жизнеугрожающем сочетании ВП и ТЭН, а также продемонстрировали значимость метода иммунофлуоресценции в диагностике заболевания и оценке эффективности проводимой терапии. В связи с особенностями клинической картины заболевания у нашего пациента (стремительная генерализация процесса, обширное поражение слизистых оболочек, субтотальное поражение кожных покровов, тяжесть общего состояния) диагностический поиск проводился между ТЭН, паранеопластической пузырчаткой (ПНП) и ВП.

Поскольку пузырчатку следует рассматривать как заболевание потенциально паранеопластической природы, особую настороженность необходимо проявлять в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена слизистая оболочка, отмечается полиморфизм поражения кожных покровов, упорное течение и резистентность к проводимой стандартной терапии, что и наблюдалось у нашего пациента [11]. Клинико-патологические факторы, которые заслуживают рассмотрения при ПНП в этом контексте, обусловлены вовлечением в патологический процесс наряду с классическими антигенами-мишенями (Dsg 1, 3) целого ряда дополнительных белков, в том числе компонентов базальной мембраны: десмоплакинов 1 (250 кД) и 2 (210 кД), антигена буллезного пемфигоида 1 (230 кД), энвоплакина (210 кД), эпиплакина (> 700 кД), периплакина (190 кД), плакофилина-3, что является результатом прогрессии фоновой опухоли [11]. Следует подчеркнуть, что вовлеченность в патологический процесс дополнительных белков приводит к изменению иммуноморфологической картины. Так, в нашем наблюдении развития ВП у молодой женщины на фоне рака шейки матки отмечена одновременная фиксация C4d-фрагмента комплемента и в зоне базальной мембраны, и в области межклеточной склеивающей субстанции кератиноцитов эпидермиса [12]. У представленного в данной статье пациента подобной аномальной фиксации не наблюдалось. Тем не менее в связи с характерными для ПНП клиническими проявлениями был проведен тщательный онкологический поиск. Онкопатологии не выявлено. Заметим, что в работе 2017 г. R.M. McLarney и соавт. подчеркивали схожесть клинических проявлений ПНП и ТЭН. По их мнению, ПНП может клинически имитировать проявления ТЭН, а редкость патологии и малое количество работ, посвященных данной теме, приводят к недооценке тяжести состояния пациента [13].

Ранее мы показали, что тяжелое течение ВП может клинически не отличаться от проявлений ТЭН и требует дополнительных диагностических мероприятий: на основании особенностей иммуноморфологической картины нам удалось дифференцировать синдром ТЭН от аутоиммунного процесса [14]. В описанном в настоящей работе клиническом наблюдении, как указывалось выше, наряду с иммуноморфологической картиной пузырчатки зафиксирован практически тотальный отрыв эпидермиса в супрабазальной области, наличие некротизированных кератиноцитов. Как известно, массивное повреждение и гибель кератиноцитов – характерный признак ТЭН, поскольку активированные цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки атакуют кератиноциты, вызывая их гибель [15, 16].

При пузырчатке иммунный ответ обусловлен гуморальными факторами. В частности, доказана прямая патогенная роль аутоантител, в значительном числе случаев не требующая активации комплемента [17]. Такие антитела способны напрямую повреждать десмоглеины и принадлежат к иммуноглобулинам субкласса G4 [18]. У нашего пациента была обнаружена активация C3-компонента комплемента, что свидетельствует о более широком репертуаре вовлеченных в патологический процесс субклассов антител и напряженности иммунного ответа. При этом гуморальный иммунный ответ, в отличие от клеточного, обладает накопительным эффектом и характеризуется меньшим повреждающим действием по сравнению с последним. Тяжесть повреждений при ТЭН обусловлена именно действием клеточного звена иммунного ответа – цитотоксическими лимфоцитами и естественными киллерами, однако необходимо подчеркнуть, что гибель кератиноцитов при ТЭН реализуется по перфорин/гранзим-В-зависимому пути [15, 16].

Наиболее частым этиологическим агентом развития ТЭН выступают лекарственные препараты. Так, в нашем случае непосредственно перед генерализацией процесса пациент получал курс антибиотиков. На основании вышеперечисленного мы предположили, что наблюдали сочетанное проявление ТЭН и ВП. Это предположение объясняет быстрый положительный эффект от применения ритуксимаба в сочетании с высокими дозами системных ГКС, что позволило достичь истощения пула В-лимфоцитов и значимой супрессии в отношении системы клеточного иммунитета.

Заключение

У пациентов с пузырчаткой, особенно с атипичным, быстропрогрессирующим течением и на фоне приема лекарственных средств, следует исключать



развитие ТЭН. Метод иммунофлуоресценции играет решающую роль в диагностике таких сочетанных состояний. Комбинированная терапия ритуксимабом и ГКС может быть рассмотрена как стратегия воздействия на патогенетические звенья

обоих заболеваний. Представленный клинический пример сочетания ВП и ТЭН подчеркивает необходимость тщательного диагностического анализа и разработки четких алгоритмов ведения подобных сложных случаев. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

А.В. Молочков – курация пациента, редактирование статьи; А.Г. Куприянова – проведение лабораторных исследований (прямой иммунофлуоресцентный анализ), написание текста; О.В. Карзанов, Е.А. Большакова – ведение пациента, написание текста; Г.Р. Сетдикова – интерпретация результатов лабораторных исследований; В.О. Корнюшенко – сбор и анализ данных литературы, написание текста; В.А. Молочков – редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Vinall C, Stevens L, McArdle P. Pemphigus vulgaris: A multidisciplinary approach to management. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013200479. doi: 10.1136/bcr-2013-200479.
- Said S, Golitz L. Vesiculobullous eruptions of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(1):133–160. vi. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.005.
- Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):268–280. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01323.x.
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1.
- Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JL. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023.
- Yang MS, Lee JY, Kim J, Kim GW, Kim BK, Kim JY, Park HW, Cho SH, Min KU, Kang HR. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165933. doi: 10.1371/journal.pone.0165933.
- Shah H, Parisi R, Mukherjee E, Phillips EJ, Dodiuk-Gad RP. Update on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(6):891–908. doi: 10.1007/s40257-024-00889-6.
- Wolkenstein P, Chosidow O, Léonard F, Fraitag S, Pelissier S, Roujeau JC, Kalis B, Revuz J. Association d'un pemphigus et d'un syndrome de Lyell [Association of pemphigus and Lyell's syndrome]. *Ann Dermatol Venerol.* 1990;117(11):904–905. French.
- Воробьева ЛД, Асеева ЕА, Соловьев СК, Белоусова ТА, Лопатина НЕ, Сажина ЕГ, Серикова ГВ. Токсический эпидермальный некролиз как вариант тяжелого поражения кожи при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):785–790. doi: 10.14412/1995-4484-2018-785-790.
- Vorobyeva LD, Aseeva EA, Solovyev SK, Belousova TA, Lopatina NE, Sazhina EG, Serikova GV. [Toxic epidermal necrolysis as a variant of severe skin lesions in systemic lupus erythematosus]. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(6):785–790. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2018-785-790.
- Tapsoba G-P, Ouédraogo A-N, Ouédraogo M-S, Korsaga/Somé N, Barro/Traoré F, Niamba P, Traoré A. Association fortuite de deux dermatoses bulleuses: Cas d'une pemphigoïde bulleuse et d'un syndrome de Lyell. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* 2016;143:S417. French. doi: 10.1016/j.jannder.2016.09.100.
- Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
- Карзанов ОВ, Куприянова АГ, Баранов ИА, Рыдакова ВЮ, Корнюшенко ВО, Зотов АИ, Молочков АВ. К вопросу о дифференциальной диагностике истинной пузырчатки, осложненной кандидозной инфекцией при неопластических заболеваниях. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2025;9(7):426–431. doi: 10.32364/2587-6821-2025-9-7-6.
- Karzanov OV, Kupriyanova AG, Baranov IA, Rudakova VYu, Kornushenko VO, Zotov AI, Molochkov AV. [On the issue of differential diagnosis of true pemphigus complicated by candidal infection in neoplastic diseases]. *Russian Medical Inquiry.* 2025;9(7):426–431. Russian. doi: 10.32364/2587-6821-2025-9-7-6.
- McLarney RM, Valdes-Rodriguez RH, Isaza-Gonzalez G, Miller JH, Hsu S, Motaparthi K. Paraneoplastic pemphigus mimicking toxic epidermal necrolysis: An underdiagnosed entity? *JAAD Case Rep.* 2017;4(1):67–71. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.11.002.
- Молочкова ЮВ, Филипповская ЖС, Куприянова АГ, Митина ЕВ, Карзанов ОВ, Сухова ТЕ, Петрова МС, Черняева ЕВ. Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОРИТ: клинические наблюдения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;18(6):97–104. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104.
- Molochkova YuV, Philippovskaya ZhS, Kupriyanova AG, Mitina EV, Karzanov OV, Sukhova TE, Petrova MS, Chernyaeva EV. [Differential diagnostics of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in ICU: Case reports]. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021;18(6):97–104. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104.
- Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in an HIV cohort: An observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(1):49–54. doi: 10.2165/11593240-000000000-00000.
- Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002;118(4):728–733. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.
- Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol.* 1986;137(9):2835–2840.
- Funakoshi T, Lunardon L, Ellebrecht CT, Nagler AR, O'Leary CE, Payne AS. Enrichment of total serum IgG4 in patients with pemphigus. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1245–1253. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11144.x.



Combination of vulgar pemphigus and toxic epidermal necrolysis: a case report

A.V. Molochkov¹ • A.G. Kupriyanova¹ • O.V. Karzanov¹ •
G.R. Setdikova¹ • E.A. Bolshakova¹ • V.O. Korniyushenko¹ •
V.A. Molochkov¹

A combination of vulgar pemphigus and toxic epidermal necrolysis is an extremely rare and clinically complex comorbidity characterized by divergent immune mechanisms of skin damage. We present a case report of a 33-year old patient with rapidly progressive bullous and erosive skin lesions. Immunofluorescence studies showed IgG and the C3 complement component deposits in the intercellular epidermal contacts; the diagnosis of vulgar pemphigus was confirmed. The Pemphigus Disease Area Index (PDAI) at the moment of maximal clinical symptoms was 78. Just before the hospitalization, the patient had been treated with antibiotics. Pathomorphological examination showed virtually total intra-epidermal detachment of the epidermis, in addition to IgG and C3 complement component deposits found by direct immunofluorescence. These findings, combined with clinical manifestations characteristic of toxic epidermal necrolysis, allowed to suspect two diseases. For 9 weeks, the patient was treated with high dose systemic glucocorticosteroids and plasmapheresis, which led to stabilization of the disease. At week 9 from the day of hospitalization, there was a dramatic deterioration in the patient's condition. At week 10 of the hospitalization, rituximab was added to high dose systemic glucocorticosteroids resulting in clinical improvement at week 13. By week 24 after the treatment initiation, a significant clinical result was achieved, seen as

complete epithelialization of the erosions and stable remission of the skin disease.

The treatment strategy chosen has led to simultaneous exhaustion of B cell pool responsible for production of pathogenic auto-antibodies in pemphigus and to significant suppression of cell immunity, which plays a key role in toxic epidermal necrolysis. Toxic epidermal necrolysis should be excluded in patients with pemphigus, especially with atypical rapidly progressive course and medication-associated. Immunofluorescence methods play a decisive role in the diagnosis of these comorbid disorders. Combination therapy with rituximab and corticosteroids can be considered as a strategy targeting the pathogenic pathways of both diseases. This case report highlights the need for a thorough diagnostic analysis and the development of clear management algorithms for such complex cases.

Key words: pemphigus vulgaris, rituximab, toxic epidermal necrolysis, biological targeted therapy

For citation: Molochkov AV, Kupriyanova AG, Karzanov OV, Setdikova GR, Bolshakova EA, Korniyushenko VO, Molochkov VA. Combination of vulgar pemphigus and toxic epidermal necrolysis: a case report. Almanac of Clinical Medicine. 2025;53(3):160–167. doi: 10.18786/2072-0505-2025-53-018.

Received October 27, 2025; revised October 31, 2025; accepted for publication November 6, 2025; published online November 12, 2025

Patient's consent

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in an anonymized form and photos in the Almanac of Clinical Medicine journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

A.V. Molochkov, patient management, text editing; A.G. Kupriyanova, laboratory studies (direct immunofluorescence analysis), text writing; O.V. Karzanov, E.A. Bolshakova, patient management, text writing; G.R. Setdikova, interpretation of the laboratory test results; V.O. Korniyushenko, collection and analysis of the literature data, text writing; V.A. Molochkov, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Dermatovenereology and Dermatooncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

Anna G. Kupriyanova – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Morphological Diagnostics and Laboratory of Dermatooncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1096-5717>. E-mail: annak2003@bk.ru

Oleg V. Karzanov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Galiya R. Setdikova – MD, PhD, Head of Department of Morphological Diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Elena A. Bolshakova – Medical Physician of the Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2448-7388>. E-mail: elenabolshakova1999@mail.ru

Vladislava O. Korniyushenko – Junior Researcher Fellow, Department of Dermatovenereology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1989-2364>. E-mail: match05.12@mail.ru

Vladimir A. Molochkov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Dermatovenereology and Laboratory of Dermatooncology, Professor of Department of Dermatovenereology and Dermatooncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3388-9224>. E-mail: vlmolochkov@yandex.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation