

Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russian Journal  
of Therapeutic Practice

№ 4 / 2025

Том  
Vol. 6



ROSTOV ROSTOVSKIIY  
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ  
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

# Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

Т. 6, № 4, 2025

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Дробота Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Ефремов В.В., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Котиева И.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)  
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Хрипун И.А., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Артемонов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)  
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Драпкина О.М., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Конради А.О., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Сычев Д.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ткачева О.Н., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Lovic Dragan, MD, PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD, PhD (Riga, Latvia)

### Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Нахичеванский, 29.  
E-mail: therapeuticjour@gmail.com  
Тел. +7 918 571 0558

Отпечатано: ИП Ютишев А.А.  
344082, г. Ростов-на-Дону,  
пер. Доломановский, 45А,  
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 24.12.2025 Зак. 703  
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информацион-  
ных технологий и массовых коммуника-  
ций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого  
издания не может быть преобразована в  
электронный вид либо воспроизведена  
любым способом без предварительного  
согласования с издателем.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Неврология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:  
**Богданова Д.П.**

Технический редактор:  
**Соколова А.В.**

Верстка – ИП Ютишев А.А.

# South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal

Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.6, №4, 2025

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Mikhail M. Batyushin, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor  
(Rostov-on-Don, Russia)

Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Efremov V.V., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don,  
Russia)

Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don,  
Russia)

Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kotieva I.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)

Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Khripun I.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don,  
Russia)

Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don,  
Russia)

Shlyk I.F., Dr. Sci. Medicine, Associate Professor (Rostov-on-Don,  
Russia)

Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Professor (Moscow, Russia)

Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Moscow, Russia)

Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Novosibirsk, Russia)

Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Drapkina O.M., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Moscow, Russia)

Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)

Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Konradi A.O., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(St.Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Volgograd, Russia)

Skoromet A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(St.Petersburg, Russia)

Sychov D.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Moscow, Russia)

Tkacheva O.N., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine),  
Professor (Moscow, Russia)

Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor  
(Moscow, Russia)

Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)

Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

### Postal address:

29, Nakhichevansky Lane,

Rostov-on-Don 344022 Russia

E-mail: therapeuticjour@gmail.com

Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for  
supervision of communications, information  
technology and mass communications  
(Roskomnadzor)

ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

All rights reserved. No part of this publi-  
cation may be converted to electronic form  
or reproduced in any way without the prior  
approval of the publisher.

The materials of the submitted articles are  
reviewed in accordance with the requirements  
for publications regulated by the HAC.

*Executive Secretary:*

**Dina P. Bogdanova**

*Technical editor:*

**Anastasia V. Sokolova**

Release date: 24.12.2025 Order 703

Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

<i>Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Сыромятникова Е.Е., Тукиш О.В.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1.....	7
<i>Саркисян Л.Л., Кручинова С.В., Космачева Е.Д.</i> ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОХОДЯЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР.....	16
<i>Никитина Л.Ю., Буйкин С.В., Вебер В.Р., Гасанов М.З., Авдеев С.Н.</i> МУЛЬТИОМИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛОМНЫХ НАРУШЕНИЙ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ.....	28
<i>Кирносова О.А., Никитина А.Д., Никитина Н.М.</i> КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОМИАЛГИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ.....	43
<i>Балязина Е.В., Зыкова О.М., Афанасьева А.В., Сулейманова Л.З.</i> ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР.....	51

### Оригинальные исследования

<i>Татаринцева З.Г., Халафян А.А., Акинъшина В.А., Барбухатти К.О., Космачева Е.Д.</i> СВЯЗЬ МЕЖДУ АНАТОМИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РАКОМ ЛЕГКОГО, ОСНОВАННАЯ НА ВОСПАЛЕНИИ.....	61
<i>Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И.</i> АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ.....	71
<i>Михайлова О.В., Петрова М.М., Лопатина О.Л.</i> ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И УРОВЕНЬ ОКСИТОЦИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ.....	80
<i>Канаева Т.В., Немцева Л.А., Кароли Н.А.</i> ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....	87
<i>Кудряшов Е.А., Казимова А.М., Нетребина А.Д., Бочтарева Т.Р., Скибицкий В.В., Кудряшов Н.Е.</i> ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	93
<i>Горбань В.В., Горбань Е.В., Гринько Е.М., Качаров А.И., Шнейвайс В.В.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ АМБУЛАТОРНОГО СКРИНИНГА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	106
<i>Благодаренко А.Б., Ребров Б.А., Блудова Н.Г., Реброва О.А.</i> ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....	117

### Клинические случаи

<i>Носкова Е.В., Симонова Ж.Г.</i> ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ (МАFLD).....	124
<i>Звоноренко А.В., Звоноренко М.С., Анипенко Т.А., Бабаева А.Р.</i> НЕФРОПАТИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ....	132
<i>Попова Е.А., Канаева Т.В., Кароли Н.А.</i> САРКОИДОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	138

### Мнение эксперта

<i>Чесникова А.И., Грицаева Е.А., Скаржинская Н.С., Ковригина И.В., Кириллов О.В., Чуюко Р.А., Чумпинова С.Ю., Кузьмина А.Е.</i> РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРЕИМУЩЕСТВА РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ».....	144
---	-----

---

## CONTENTS:

### REVIEWS

*Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Syromyatnikova E.E., Tukish O.V.*  
POSSIBILITIES OF OPTIMIZING THERAPY OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION USING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS .....7

*Sarkisyan L.L., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D.*  
PRIMARY PREVENTION OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW ..... 16

*Nikitina L.Y., Buikin S.V., Weber V.R., Gasanov M.Z., Avdeev S.N.*  
MULTI-OMICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: FROM GENETIC AND METABOLOMIC DISORDERS TO PERSONALIZED MEDICINE ..... 28

*Kirnosova O.A., Nikitina A.D., Nikitina N.M.*  
CLINICAL SIGNIFICANCE OF FIBROMYALGIA IN RHEUMATIC DISEASES: DIAGNOSTIC ASPECTS AND THERAPEUTIC STRATEGIES.. 43

*Balyazina E.V., Zykova O.M., Afanasyeva A.V., Suleymanova L.Z.*  
PERSISTENT IDIOPATHIC FACIAL PAIN..... 51

### ORIGINAL RESEARCH

*Tatarintseva Z.G., Akinshina V.A., Khalafyan A.A., Barbuhatti K.O., Kosmacheva E.D.*  
INFLAMMATION-BASED ASSOCIATION BETWEEN ANATOMICAL SEVERITY OF CORONARY HEART DISEASE AND LUNG CANCER.... 61

*Tikhomirova N.Yu., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I.*  
ANALYSIS OF THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH VENOUS SYSTEM PATHOLOGY ..... 71

*Mikhailova O.V., Petrova M.M., Lopatina O.L.*  
POSTOPERATIVE COGNITIVE REHABILITATION AND OXYTOCIN LEVELS IN BIOLOGICAL FLUIDS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING..... 80

*Kanaeva T.V., Nemtseva L.A., Karoli N.A.*  
FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN COVID-19 PATIENTS..... 87

*Kudryashov E.A., Kazimova A.M., Netrebina A.D., Bochtareva T.R., Skibitsky V.V., Kudryashov N.E.*  
THE INFLUENCE OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE ON THE ADHERENCE TO TREATMENT OF OUTPATIENT PATIENTS WITH HYPERTENSION ..... 93

*Gorban V.V., Gorban E.V., Grinko E.M., Kacharov A.I., Shneyvais V.V.*  
PROSPECTS FOR OUTPATIENT SCREENING OF CARDIOVASCULAR ADAPTATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION..... 106

*Rebrov B.A., Blagodarenko A.B., Bludova N.G., Rebrova O.A.*  
THYROID GLAND CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS..... 117

### CLINICAL CASES

*Noskova E.V., Simonova Zh.G.*  
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN A YOUNG FEMALE PATIENT WITH FATTY LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION (MAFLD) ..... 124

*Zvonorenko A.V., Zvonorenko M.S., Anipenko T.A., Babaeva A.R.*  
NEPHROPATHY AS A MANIFESTATION OF MULTIPLE MYELOMA: DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS IN REAL PRACTICE ..... 132

*Popova E.A., Kanaeva T.V., Karoli N.A.*  
SARCOID-LIKE REACTION IN PROSTATE ADENOCARCINOMA..... 138

### Expert opinion

*Chesnikova A.I., Gritsaeva E.A., Skarzhinska N.S., Kovrigina I.V., Kirillov O.V., Chuyako R.A., Chumpina S.Y., Kuzmina A.E.*  
RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS "ADVANTAGES OF EARLY DETECTION, FOLLOW-UP AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PREDIABETES" ..... 144



*Глубокоуважаемые  
коллеги!*

Представляем вашему вниманию заключительный в этом году номер Южно-Российского журнала терапевтической практики. По традиции, завершая очередной этап работы, хотим поблагодарить вас за проявляемый на протяжении всего года интерес к нашему журналу и выразить надежду на дальнейшее сотрудничество.

Уходящий год был благодатным для нашего издания. Мы с честью и ответственностью выполняли свою миссию: публиковали научные обзоры, освещавшие актуальные проблемы клинической практики, представляли результаты оригинальных исследований, отражавшие достижения современной медицины, разбирали сложные клинические случаи и делились профессиональным опытом. Каждый номер журнала создавался с искренним желанием служить развитию отечественной науки и практического здравоохранения. Мы благодарны авторам за вклад в развитие журнала и доверие к нашему изданию; редакционному совету и редакционной коллегии — за неустанный труд, требующий времени, знаний и увлеченности своим делом.

Новый год — это не просто переход к новой дате. Это время подведения итогов и осмысления достигнутого, время надежды и творческих планов. В это время каждый из нас задумывается о смысле проделанной работы и о том, какой вклад мы вносим в науку и общество. Новый год — это возможность переосмыслить свою профессиональную деятельность, переоценить приоритеты и наметить новые горизонты.

Глубокоуважаемые коллеги! Примите самые теплые и искренние поздравления с наступающим 2026 годом!

Пусть Новый год принесет вам мир, достаток, здоровье и радость. Пусть каждый день будет наполнен смыслом, каждое начинание увенчается успехом, а каждое испытание станет источником опыта и мудрости. Желаем вам неиссякаемой творческой энергии, профессиональных побед, признания ваших трудов и уважения в научном сообществе. Пусть семейный очаг согревает вас теплом и любовью, пусть каждый день дарует новые возможности для реализации самых смелых идей и планов.

*Счастливого, успешного и благодатного  
Нового 2026 года!*

*С уважением, от редакции «Южно-Российского  
журнала терапевтической практики»  
доктор медицинских наук, профессор  
А.И. Чесникова*

**Семавик®** —

# Твоё тело — его дело

Единый кардиометаболический  
подход к лечению СД2



Информация предназначена для медицинских  
и фармацевтических работников

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, Звенигородская ул., д. 9  
Тел. (812) 703-79-75 (многоканальный), факс (812) 703-79-76  
Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)



## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

**Е.А. Кужелева, А.А. Гарганеева, Е.Е. Сыромятникова, О.В. Тукиш**

*Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия*

В статье представлен систематический обзор литературы, посвящённый анализу эффективности и безопасности применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) при хронической сердечной недостаточности (СН) с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Вопрос исследования касался возможностей совместного приёма препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) и арГПП-1. Поиск литературы осуществлялся в системе PubMed. В окончательный анализ вошли 11 исследований, соответствующих изучаемой теме. Согласно анализу, арГПП-1 являются эффективным средством для терапии пациентов с ХСНсФВ, приводя к уменьшению симптомов СН и улучшению качества жизни таких больных. Вопросы одновременного назначения арГПП-1 и иНГЛТ2 достаточно подробно изучены у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: продемонстрированы эффективность и безопасность такой комбинации. При отсутствии СД у пациентов с ХСНсФВ оптимизация лечения с использованием класса арГПП-1 требует проведения дополнительных специально спланированных исследований.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, арГПП-1, ХСНсФВ, иНГЛТ2.

**Для цитирования:** Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Сыромятникова Е.Е., Тукиш О.В. Возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса с помощью применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-7-15.

**Контактное лицо:** Кужелева Елена Андреевна, kea@cardio-tomsk.ru.

## POSSIBILITIES OF OPTIMIZING THERAPY OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION USING GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS

**E.A. Kuzheleva, A.A. Garganeeva, E.E. Syromyatnikova, O.V. Turkish**

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia*

The article presents a systematic review of the literature devoted to the analysis of the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The research question concerned the possibilities of co-administration of drugs from the groups of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT-2) and GLP-1 RA. The literature was searched in the PubMed system. The final analysis included 11 studies relevant to the topic under study. According to the analysis, GLP-1 RA is an effective treatment for patients with CHF, leading to a reduction in HF symptoms and an improvement in the quality of life of such patients. The issues of simultaneous administration of GLP-1 RA and iSGLT-2 have been studied in sufficient detail in patients with type 2 diabetes mellitus: the effectiveness and safety of such a combination have been demonstrated. In the absence of diabetes in patients with HF, optimization of treatment using the GLP-1 RA class requires additional specially planned studies. The article presents a systematic review of the literature devoted to the analysis of the efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) in chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The research question concerned the possibilities of co-administration of drugs from the groups of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (iSGLT-2) and GLP-1 RA. The literature was searched in the PubMed system. The final analysis included 11 studies relevant to the topic under study. According to the analysis, GLP-1 RA is an effective treatment for patients with CHF, leading to a reduction in HF symptoms and an improvement in

the quality of life of such patients. The issues of simultaneous administration of GLP-1 RA and iSGLT-2 have been studied in sufficient detail in patients with type 2 diabetes mellitus: the effectiveness and safety of such a combination have been demonstrated. In the absence of diabetes in patients with HF, optimization of treatment using the GLP-1 RA class requires additional specially planned studies.

**Keywords:** chronic heart failure, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, HFpEF, iSGLT-2.

**For citation:** Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Syromyatnikova E.E., Turkish O.V. Possibilities of optimizing therapy of heart failure with preserved ejection fraction using glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-7-15.

**Corresponding author:** Elena A. Kuzheleva, kea@cardio-tomsk.ru.

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является серьёзной проблемой современного здравоохранения, а её распространённость превышает 64 миллиона человек в мире [1]. При этом около 50% пациентов с ХСН имеет фенотип с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Оптимальная медикаментозная терапия ХСН на сегодняшний день предусматривает как можно более быстрое назначение терапевтических доз препаратов, оказывающих болезнь-модифицирующее действие, в число которых входят ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа (иНГЛТ2), что позволяет существенно улучшить прогноз пациентов с ХСН со сниженной ФВ левого желудочка [2-4]. В свою очередь иНГЛТ2, разрабатываемые первоначально для лечения сахарного диабета (СД) 2 типа, произвели настоящую революцию в лечении пациентов с ХСНсФВ, доказав благоприятное влияние на отдалённый прогноз таких больных в рандомизированных клинических исследованиях [5, 6], что позволило данной группе препаратов занять заслуженные позиции в клинических рекомендациях [2, 7].

## Ожирение и ХСНсФВ

Вместе с тем, если обратиться к тексту клинических рекомендаций [2-4, 7], нельзя обойти вниманием необходимость лечения коморбидных состояний или заболеваний, явившихся причиной или способствующих развитию сердечной недостаточности (СН), одним из которых является ожирение. Влияние ожирения на патогенез СН представляет собой очень сложный и многогранный процесс, включающий как гемодинамические, так и молекулярно-клеточные механизмы, проявляющиеся индукцией воспаления, патологическим ремоделированием сердечной мышцы, что в конечном итоге приводит к систолической и диастолической дисфункции левого желудочка [8, 9]. Лечение ожирения де-

монстрирует самостоятельное благоприятное влияние на клиническое течение и прогноз СН, особенно её фенотипа с сохранённой ФВ левого желудочка [9, 10]. В настоящее время появляется всё больше публикаций, освещающих вопросы лечения ожирения в когорте больных с ХСНсФВ, посредством назначения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) наряду с применением базисной терапии ХСН [11, 12].

**Агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида 1 (арГПП-1)** — группа препаратов для лечения СД 2 типа и ожирения. АрГПП-1 являются одной из предпочтительных групп препаратов для лечения СД 2 типа у пациентов с наличием или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно атеросклеротического генеза<sup>1</sup> [13].

Впервые благоприятные кардиоваскулярные эффекты арГПП-1 были продемонстрированы в исследовании LEADER, включающем 9340 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском [14]. Применение лираглутида привело к снижению смертности от ССЗ (ОР 0,78; 95% ДИ [0,66–0,93];  $p = 0,007$ ) и смертности от всех причин (ОР 0,85; 95% ДИ [0,74–0,97];  $p = 0,02$ ) в течение 3,8 лет наблюдения. Последующие исследования, анализирующие влияние арГПП-1 на сердечно-сосудистые исходы, — SUSTAIN-6, HARMONY, REWIND и AMPLITUDE-O — продемонстрировали, что применение данной группы препаратов превосходило плацебо в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 типа [15–18].

С учётом механизма действия арГПП-1, связанного с контролем метаболизма глюкозы и энергетического гомеостаза посредством регуляции секреции инсулина и глюкагона, моторики желудочно-кишечного тракта и потребления пищи данная группа препаратов на сегодняшний день активно применяется для лечения СД

<sup>1</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – М.; 2025.

2 типа и ожирения<sup>2</sup>. Вместе с тем рецепторы ГПП-1 представлены во многих органах и тканях, включая сердце и сосуды [19], кроме этого, доказано влияние арГПП-1 на иммунную систему в виде снижения активности системного воспаления, что в совокупности может объяснять благоприятное влияние данной группы препаратов на сердечно-сосудистую систему [20].

**Семаглутид при ХСНсФВ.** Семаглутид является единственным препаратом из группы арГПП-1, доступным как для подкожных инъекций, так и для приёма внутрь [21]. Данный препарат обладает широкой доказательной базой как для лечения СД 2 типа, так и ожирения у пациентов с наличием и отсутствием СД. Так, в исследовании SELECT (n=17 604 пациента) изучалось, распространяются ли клинические преимущества семаглутида по сравнению с плацебо на пациентов без диабета, но с ССЗ в анамнезе и индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами в данном исследовании составила 33 месяца. Первичной конечной точкой был комбинированный показатель МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт). Согласно полученным результатам, семаглутид снизил частоту МАСЕ на 20% в исследуемой когорте (ОР 0,80; 95% ДИ [0,72–0,90];  $p < 0,001$ ). Кроме этого, отмечалось снижение риска развития составной конечной точки по СН ((первый случай смерти от сердечно-сосудистых причин, госпитализация или срочное обращение за медицинской помощью по поводу СН) ОР 0,82; 95% ДИ [0,71–0,96]). Применение семаглутида сопровождалось значительной потерей веса (разница 8,51% по сравнению с плацебо; 95% ДИ [8,75–8,27]) и уменьшением окружности талии (разница -6,53 см; 95% ДИ [-6,79, 6,27]) [22]. Необходимо отметить, что число пациентов, страдающих ХСН на момент включения в исследование, составило 24,3%, что позволило отдельно анализировать эту когорту больных в заранее запланированных субанализах. В частности, была продемонстрирована эффективность семаглутида у пациентов с любым фенотипом ХСН, сопоставимая с пациентами без ХСН как по влиянию на риск развития МАСЕ, так и на развитие комбинированной конечной точки СН и сердечно-сосудистой смерти [23].

Другими исследованиями семаглутида у пациентов, имеющих СН, явились рандомизированные клинические исследования STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM, включающие мужчин и женщин с ХСН с ФВ левого желудочка  $\geq 45\%$ , II-IV функциональным классом (ФК) ХСН по NYHA и ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), не имеющих

(STEP-HFrEF) или имеющих (STEP-HFrEF DM) СД 2 типа (n = 529 и n = 617 соответственно) [24, 25]. В результате исследования STEP-HFrEF было продемонстрировано уменьшение симптомов СН, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение ИМТ и уровня С-реактивного белка на фоне приёма семаглутида по сравнению с плацебо. В исследовании STEP-HFrEF DM были получены аналогичные результаты [26]. В заранее запланированном объединённом анализе исследований STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM было продемонстрировано статистически значимое благоприятное влияние семаглутида на риск госпитализаций или экстренных обращений по поводу СН (коэффициент риска 0,27 95% ДИ [0,12–0,56],  $p = 0,0004$ ). Риск сердечно-сосудистой смерти или события СН был также ниже в группе семаглутида, чем в группе плацебо (коэффициент риска 0,31 95% ДИ [0,15–0,62],  $p = 0,0008$ ) [27].

Кроме этого, был проведён ещё более масштабный объединённый анализ когорты больных с ХСНсФВ, включённых в исследования SELECT, FLOW (исследование, посвящённое изучению действия семаглутида по сравнению с плацебо у людей с СД 2 типа и хронической болезнью почек), STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM [28]. Основными анализируемыми результатами была как составная конечная точка времени до сердечно-сосудистой смерти или первого события ухудшения СН, так и отдельно время до первого события ухудшения СН и время до сердечно-сосудистой смерти. В результате объединения четырёх исследований у 3743 пациентов (16,8%) из 22 282 участников в анамнезе была ХСНсФВ (1914 пациентам был назначен семаглутид, а 1829 — плацебо). Результаты проведённого анализа продемонстрировали, что в когорте больных с ХСНсФВ семаглутид снижал риск комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистой смерти или ухудшения СН (ОР 0,69; 95% ДИ [0,53–0,89];  $p = 0,0045$ ). Семаглутид также снижал риск ухудшения событий, связанных с СН (ОР 0,59; 95% ДИ [0,41–0,82];  $p = 0,0019$ ). Не наблюдалось значимого влияния на смертность от ССЗ (59 [3,1%] против 67 [3,7%]; ОР 0,82; 95% ДИ [0,57–1,16];  $p = 0,25$ ). У пациентов, принимающих семаглутид, регистрировалась меньшая частота серьезных побочных эффектов по сравнению с группой, получающей плацебо (572 (29,9%) против 708 (38,7%)) [28].

Таким образом, исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, применение семаглутида у пациентов с ХСНсФВ и ожирением является безопасной и эффективной стратегией лечения. Семаглутид способствует достижению одной из основных целей терапии ХСН — улучшению качества жизни, уменьшению симптомов заболевания и повышению толерантности

2 <https://www.fda.gov/>

пациентов к физической нагрузке. Вместе с тем, влияние данного препарата на жесткие конечные точки в виде смертности (общей и сердечно-сосудистой), а также эпизодов ухудшения СН в когорте больных с ХСНсФВ является менее доказанным и нуждается в дополнительном изучении в специально спланированных исследованиях, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные получены в ходе дополнительных заранее предопределенных анализов или в результате анализа вторичных конечных точек исследований.

### Вопросы практического использования арГПП-1 у пациентов с ХСНсФВ

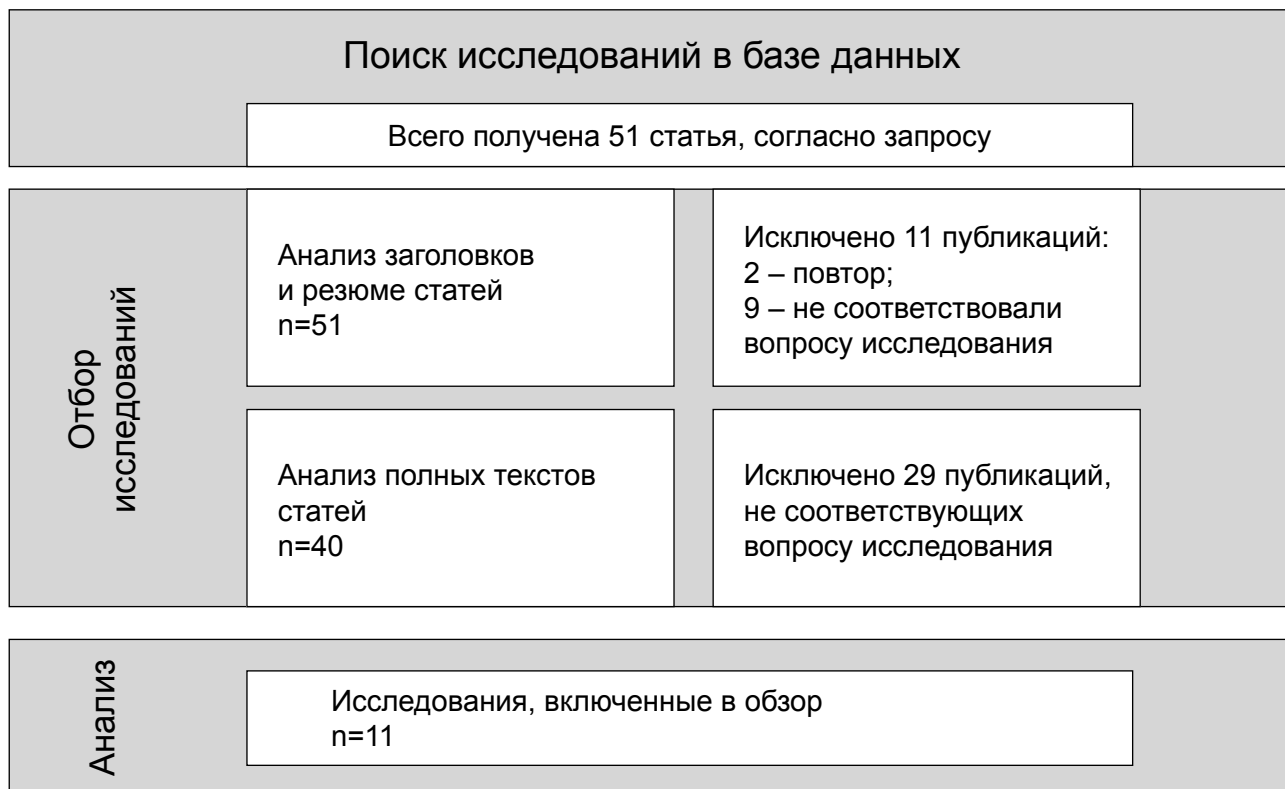
Несмотря на положительное влияние арГПП-1, в частности семаглутида, на клиническое течение ХСНсФВ, практическое использование данных препаратов может столкнуться с рядом вопросов в данной когорте больных, в частности могут вызывать вопросы аспекты совместного применения арГПП-1 с препаратами группы иНГЛТ2, рекомендованными для лечения пациентов с ХСНсФВ. Изучению литературы, касающейся данного вопроса, будет посвящён следующий раздел настоящего обзора. Необходимо отметить, что в ключевых исследованиях

семаглутида (SELECT, STEP-HFrEF и STEP-HFrEF DM) частота применения иНГЛТ2 либо не была указана (SELECT), либо была очень невысокой у пациентов без диабета (3,6% STEP-HFrEF). В свою очередь в когорте больных с СД частота применения иНГЛТ2 составила 32,7% (STEP-HFrEF DM) [27].

Вопрос настоящего исследования был сформулирован следующим образом: какова эффективность и безопасность совместного приема препаратов из групп иНГЛТ2 и арГПП-1. В системе PubMed осуществлён поиск публикаций по ключевым словам: «glucagon-like peptide agonists and sodium-glucose cotransporter inhibitors», «semaglutide and sodium-glucose cotransporter inhibitors», «semaglutide and dapagliflozin», «semaglutide and empagliflozin». Выставлен фильтр «Clinical Trial» и «Randomized Controlled Trial».

Всего по запросу была получена 51 публикация. После анализа заголовков и резюме из последующего анализа были удалены 11 статей, 40 статей были изучены в полнотекстовом варианте (рис. 1). В окончательный анализ вошли 11 исследований, соответствующих изучаемой теме.

Краткое изложение и характеристики одиннадцати включённых исследований представлены в таблице 1.



**Рисунок 1.** Схема отбора статей для анализа.  
**Figure 1.** Article selection scheme for analysis.

## Краткое изложение и характеристики одиннадцати включённых исследований

## Summary and characteristics of the eleven included studies

Источник	Название исследования, количество участников	Длительность наблюдения	Доля пациентов с ХСН, если известно	Доля пациентов с СД	Число пациентов, получающих иНГЛТ2	Число пациентов, получающих арГПП-1, наименование препарата (если доступно)	Результат
Mann JFE, et al. [29]	FLOW, n=3533	3,4 года	19,1%	100%	n = 550 (15,6%)	n=1767 (50%), Семаглутид	Преимущества семаглутида в отношении основных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин были схожими независимо от применения ингибиторов SGLT2 (р взаимодействия 0,741 и 0,901 соответственно). Данные по безопасности не различались между группами пациентов с применением и без применения ингибиторов SGLT2.
Marx N, et al. [30]	SOUL, n=9650	47,5 ± 10,9 мес	23,1%	100%	Исходно n=2596 (26,9%); в ходе исследования n=4718 (48,9%)	Семаглутид пероральный n=4825 (50%)	Пероральный семаглутид снижал основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события независимо от сопутствующего лечения ингибиторами SGLT2. Комбинация препаратов иНГЛТ2 и семаглутида была безопасной.
Zinman B, et al. [31]	SUSTAIN 9, n= 302	30 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН, ФК IV исключение	100%	100%	Семаглутид n=151 (50%)	Добавление семаглутида к терапии ингибиторами SGLT-2 значительно улучшало гликемический контроль и снижало массу тела у пациентов с недостаточно контролируемым С 2 типа и, как правило, хорошо переносилось
Terauchi Y, et al. [32]	NCT02537834, n=67	52 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Тофоглифлозин n = 67 (100%)	Лираглутид n=67 (100%)	Добавление тофоглифлозина к монотерапии агонистом рецептора ГПП-1 является эффективным вариантом лечения с приемлемым профилем безопасности.
Lam CSP, et al. [33]	AMPLITUDE-O, n = 4076	1,81 года	18,1%	100%	SGLT2 N=618, 15,2%	Эфпегленатид, n = 2717 (66,7%)	Эффективность и безопасность эфпегленатида, по-видимому, не зависят от сопутствующего применения ингибитора SGLT2. Эти данные подтверждают эффективность комбинированной терапии ингибитором SGLT2 и агонистом рецептора глюкагоноподобного пептида-1 при СД 2 типа.
Vernstrøm L, et al. [34]	n=120	32 нед.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин n = 60 (50%)	Семаглутид n = 60 (50%) (n=30 семаглутид + эмпаглифлозин)	Комбинированная терапия продемонстрировала существенное и клинически значимое снижение суточного систолического АД по сравнению с применением любого из этих методов в отдельности. Комбинированная терапия увеличила время нахождения гликемии в диапазоне, не повышая при этом риск гипогликемии.

Таблица / Table 1 (окончание)

Источник	Название исследования, количество участников	Длительность наблюдения	Доля пациентов с ХСН, если известно	Доля пациентов с СД	Число пациентов, получающих иНГЛТ2	Число пациентов, получающих арГПП-1, наименование препарата (если доступно)	Результат
Katogiannis K, et al. [35]	n=200	6 мес.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин n=200 (100%)	Лираглутид n=100 (50%) (эмпаглифлозин + лираглутид n=50)	Лечение лираглутидом, эмпаглифлозином и их комбинацией в течение 6 месяцев показало более выраженное улучшение функции левого предсердия, оцениваемое по деформации левого предсердия, по сравнению с лечением инсулином, параллельно с улучшением функции артерий и миокарда.
Arnott C, et al. [36]	Программа CANVAS (Два РКИ CANVAS и CANVAS-R), 10 142	188 нед.	14,4%	100%	Канаглифлозин n=10 142 (100%)	арГПП1 n=407 (4%)	Возможен синергический эффект ингибирования SGLT2 при использовании на фоне РА ГПП1 для промежуточных кардиометаболических маркеров.
Agarwal R, et al. [37]	CONFIDENCE n=801	180 дней	3,7%, ХСНнФВ исключали	100%	Эмпаглифлозин, 66,7%	арГПП-1 n=182 (23%)	Одновременное применение финеренона и ингибитора SGLT2 было эффективным и хорошо переносимым по сравнению с монотерапией, независимо от фоновое использования АР ГПП-1.
Sivalingam S, et al. [38]	n=60	4 мес.	Нет точных данных по частоте ХСН	100%	Эмпаглифлозин, 100%	Семаглутид, 50%	Добавление семаглутида к эмпаглифлозину не повлияло на скорость резорбции креатинина (UACR), измеренную СкФ, 24-часовое систолическое АД, массу тела или уровень ренина в плазме у пациентов с СД 2 типа и альбуминурией. Семаглутид улучшил гликемический контроль и уровень альдостерона в плазме по сравнению с плацебо.
Chen SY, et al. [39]	Ретроспективное TriNetX n=96 051	12 мес.	90,6%	100%	После псевдорандомизации n=10544 (100%)	После псевдорандомизации n=5272 (50%)	Пациенты, получавшие терапию арГПП-1 и ингибиторами SGLT2, имели значительно более низкий риск смертности или госпитализации по сравнению с монотерапией ингибитором SGLT2. Побочные эффекты, связанные с приёмом препарата, отслеживались в качестве показателей безопасности, которые не выявили значимых различий между группами.

Таким образом, все анализируемые исследования, в которых оценивалась эффективность и безопасность одновременного применения иНГЛТ2 и арГПП-1, включали пациентов с СД 2 типа. В нескольких исследованиях была неизвестна частота встречаемости ХСН в исследуемой когорте. В проспективных клинических исследованиях доля пациентов с ХСН в среднем составила 16%. Во всех проанализированных исследованиях не сообщалось о повышении риска серьёзных неблагоприятных событий при совместном применении иНГЛТ2 и арГПП-1 по сравнению с применением одного из этих препаратов. Напротив, комбинированное применение данных препаратов приводило к улучшению функции почек, структурного состояния левого предсердия, показателя гликированного гемоглобина. Вместе с тем, необходимо отметить, что в рамках данного обзора не было

отметить, что в рамках данного обзора не было

найден ни одного клинического исследования, специально анализирующего комбинацию препаратов из групп иНГЛТ2 и арГПП-1 у пациентов с ХСНсФВ без СД. Таким образом, комбинация препаратов из групп арГПП-1 и иНГЛТ2 при наличии показаний для их приёма является эффективной и безопасной как у пациентов с ХСНсФВ, так и в других когортах больных при наличии СД 2 типа.

В целом, полученные результаты согласуются с современными представлениями о применении арГПП-1, подчеркивающими преимущества арГПП-1 у пациентов с сочетанием ХСНсФВ и СД 2 типа. Так, Ferreira J.P. et al. [40], основываясь на имеющихся данных, представляют стратегию использования арГПП-1 в зависимости от клинической ситуации: по мнению авторов, если после активного скрининга на СН у пациента есть СД 2 типа и риск атеросклеротического заболевания, но нет СН, арГПП-1, следует рассмотреть для улучшения сердечно-сосудистых исходов. Если у пациента есть СД 2 типа и ХСНсФВ, арГПП-1 может быть рассмотрен после назначения иНГЛТ2 (препарата первой линии) при высоком риске атеросклероза [40].

Согласно данным крупного метаанализа [41], включающего 12 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых 3065 пациентов (4,2%) из 73 238 участников с диабетом принимали арГПП-1 на момент включения в исследование, было продемонстрировано независимое благоприятное влияние арГПП-1 и иНГЛТ2 на прогноз пациентов с СД 2 типа, что позволяет рекомендовать такую комбинацию для улучшения сердечно-сосудистых и почечных исходов.

Таким образом, пациенты с СД 2 типа являются целевой когортой для назначения арГПП-1 среди пациентов с ХСНсФВ, получающих базисную терапию иНГЛТ2. Такая комбинация демонстрирует эффективность и безопасность как в рандомизированных, так и в ретроспективных исследованиях реальной клинической практики. Появление на фармрынке отечественного семаглутида (Сема-

вик® и Семавик Некст®) значительно расширяет доступность эффективного лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Дальнейшие исследования помогут более детально раскрыть механизмы их протективного действия на сердечно-сосудистую систему при лечении СД 2 типа и ожирения, а также подобрать оптимальные комбинации инкретинов с другими препаратами [8].

### Ограничения

Поиск литературы осуществлялся в одной базе данных PubMed ввиду отсутствия полноценного доступа к другим международным базам данных. В нескольких анализируемых исследованиях не указывалось точное количество пациентов с ХСН.

### Заключение

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 являются эффективным средством для терапии пациентов с ХСНсФВ, приводя к уменьшению симптомов СН и улучшению качества жизни таких больных. Вопросы одновременного назначения арГПП-1 и иНГЛТ2 достаточно подробно изучены у пациентов с СД 2 типа: продемонстрирована эффективность и безопасность такой комбинации. Пациенты с СД 2 типа являются целевой когортой для назначения арГПП-1 на фоне базисной терапии иНГЛТ2 при наличии ХСНсФВ с целью лучшего контроля диабета, снижения ИМТ, улучшения качества жизни и уменьшения симптомов ХСН, а также возможного улучшения прогноза пациентов. При отсутствии СД у пациентов с ХСНсФВ оптимизация лечения с использованием класса арГПП-1 требует проведения дополнительных специально спланированных исследований.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
2. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11): 6162.
3. Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(18):e1033. Erratum in: *Circulation*. 2022;146(13):e185. Erratum in: *Circulation*. 2023;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.000000000001063.

4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. Solomon SD, McMurray JIV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Vaumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
8. Черкашин Д.В., Салухов В.В., Халимов Ю.Ш. Сердечно-сосудистые эффекты семаглутида и тирзепатида и их потенциал в кардиопротекции. *Медицинский Совет*. 2025;19(13):157-172. Cherkashin D.V., Salukhov V.V., Khalimov Y.S. Cardiovascular effects of semaglutide and tirzepatide and their potential for cardioprotection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2025;19(13):157-172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-323>
9. Aryee EK, Ozkan B, Ndumele CE. Heart Failure and Obesity: The Latest Pandemic. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;78:43-48. doi: 10.1016/j.pcad.2023.05.003
10. Vest AR, Schauer PR, Rodgers JE, Sanderson E, LaChute CL, Seltz J, et al. Obesity and Weight Loss Strategies for Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12(9):1509-1527. doi: 10.1016/j.jchf.2024.06.006
11. Shahid I, Khan MS, Butler J, Fonarow GC, Greene SJ. Initiation and sequencing of guideline-directed medical therapy for heart failure across the ejection fraction spectrum. *Heart Fail Rev*. 2025;30(3):515-523. doi: 10.1007/s10741-025-10481-7
12. Inciardi RM, Riccardi M, Savarese G, Metra M, Vaduganathan M, Solomon SD. Tailoring medical therapy for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2025;27(2):190-193. doi: 10.1002/ejhf.3558
13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827
14. Lopez J, Makuvire T, Davis JD, Carbone S. The Short and Sweet on Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Heart Failure. *US Cardiol*. 2025;19:e12. doi: 10.15420/usc.2024.44
15. Marso SP, Bain SC, Consoi A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141
16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
18. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896-907. doi: 10.1056/NEJMoa2108269
19. Попов С.В., Бощенко А.А., Маслов Л.Н., Журавлева О.А., Мухомедзянов А.В., Слидневская А.С., и др. Пептиды – кардиопротекторные препараты будущего. Глюкагоноподобный пептид-1. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2025;40(3):11-18. Popov S.V., Boshchenko A.A., Maslov L.N., Zhuravleva O.A., Mukhomedzyanov A.V., Slidnevskaya A.S., et al. Peptides are cardioprotective drugs of the future. Glucagon-like peptide-1. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2025;40(3):11-18. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2025-40-3-11-18
20. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2016;24(1):15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009
21. Smits MM, Van Raalte DH. Corrigendum: Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:786732. Erratum for: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645563. doi: 10.3389/fendo.2021.786732.
22. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563
23. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, Kahn SE, Emerson SS, Ryan D, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404(10454):773-786. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01498-3
24. Butler J, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Davies MJ, Kitzman DW, Petrie MC, et al. Semaglutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(22):2087-2096. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.811
25. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Christensen L, Davies M, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):1000-1010. doi: 10.1016/j.jchf.2023.05.010
26. Harrington J. STEP HFpEF DM: a sweet sequel. *Heart Fail Rev*. 2024;29(5):913-915. doi: 10.1007/s10741-024-10408-8
27. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, Borlaug BA, Abildstrøm SZ, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;403(10437):1635-1648. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00469-0
28. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456):949-961. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X
29. Mann JFE, Rossing P, Bakris G, Belmar N, Bosch-Traberg H, Busch R, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*. 2024;30(10):2849-2856. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0
30. Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, Arechavaleta R, Bain SC, Bajaj HS, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in People With Type 2 Diabetes, According to SGLT2i Use: Prespecified Analyses of the SOUL Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(23):1639-1650. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545

31. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):e5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(8):e20. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):e22. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X
32. Terauchi Y, Fujiwara H, Kurihara Y, Suganami H, Tamura M, Senda M, et al. Long-term safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, added on glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week open-label, multicenter, post-marketing clinical study. *J Diabetes Investig.* 2019;10(6):1518-1526. doi: 10.1111/jdi.13066
33. Lam CSP, Ramasundarathetige C, Branch KRH, Sattar N, Rosentstock J, Pratley R, et al. Efglenatide and Clinical Outcomes With and Without Concomitant Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition Use in Type 2 Diabetes: Exploratory Analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation.* 2022;145(8):565-574. Erratum in: *Circulation.* 2023;147(23):e720. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934.
34. Vernstrøm L, Gullaksen S, Sørensen SS, Funck KL, Laugesen E, Poulsen PL. Separate and combined effects of empagliflozin and semaglutide on vascular function: A 32-week randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(5):1624-1635. doi: 10.1111/dom.15464
35. Katogiannis K, Thymis J, Kousathana F, Pavlidis G, Korakas E, Kountouri A, et al. Effects of Liraglutide, Empagliflozin and Their Combination on Left Atrial Strain and Arterial Function. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(3):395. doi: 10.3390/medicina60030395
36. Arnott C, Neuen BL, Heerspink HJL, Figtree GA, Kosiborod M, Lam CS, et al. The effects of combination canagliflozin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on intermediate markers of cardiovascular risk in the CANVAS program. *Int J Cardiol.* 2020;318:126-129. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.011
37. Agarwal R, Green JB, Heerspink HJL, Mann JFE, McGill JB, Mottl AK, et al. Impact of Baseline GLP-1 Receptor Agonist Use on Albuminuria Reduction and Safety With Simultaneous Initiation of Finerenone and Empagliflozin in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (CONFIDENCE Trial). *Diabetes Care.* 2025;48(11):1904-1913. doi: 10.2337/dc25-1673
38. Sivalingam S, Wasehuus VS, Rotbain Curovic V, Blond MB, Hansen TW, Persson F, et al. Albuminuria-lowering effect of adding semaglutide on top of empagliflozin in individuals with type 2 diabetes: A randomized and placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):54-64. doi: 10.1111/dom.15287
39. Chen SY, Wu JY, Liao KM, Lin YM. Prognostic benefit of glucagon-like peptide-1 receptor agonists addition to sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: a cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2025;11(4):324-333. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaf014.
40. Ferreira JP, Sharma A, Butler J, Packer M, Zannad F, Vasques-Nóvoa F, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Across the Spectrum of Heart Failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;109(1):4-9. doi: 10.1210/clinem/dgad398
41. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024;12(8):545-557. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00155-4.

### Информация об авторах

**Кужелева Елена Андреевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-8070-2234; kea@cardio-tomsk.ru

**Гарганеева Алла Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-9488-6900; aag@cardio-tomsk.ru

**Сыромятникова Екатерина Егоровна**, ординатор отделения патологии миокарда, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID: 0009-0009-4372-4782, e-mail: Katy00.syrr@gmail.com

**Тукиш Ольга Викторовна**, к.м.н., научный сотрудник, отделение патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ORCID 0000-0002-7661-5808; E-mail: olgatukish@yandex.ru

### Information about the authors

**Elena A. Kuzheleva**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-8070-2234; kea@cardio-tomsk.ru

**Alla A. Garganeeva**, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk; National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-9488-6900; aag@cardio-tomsk.ru

**Ekaterina E. Syromyatnikova**, Resident, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian; Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID: 0009-0009-4372-4782, e-mail: Katy00.syrr@gmail.com

**Olga V. Tukish**, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian; Academy of Sciences, Tomsk, Russia; ORCID 0000-0002-7661-5808; E-mail: olgatukish@yandex.ru

Получено / Received: 13.11.2025

Принято к печати / Accepted: 19.11.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-16-27

## ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОХОДЯЩИХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Л.Л. Саркисян<sup>1</sup>, С.В. Кручинова<sup>1,2</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф.

С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

**Цель:** оценить эффективность различных фармакологических подходов к первичной профилактике дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, вызванной противоопухолевой терапией. **Материалы и методы:** обзор выполнен на основе анализа баз данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science. Проведён систематический обзор литературы с анализом данных об использовании бета-блокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, статинов, ингибиторов SGLT-2 и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Из результатов были исключены клинические случаи, серии случаев, систематические обзоры, метаанализы и исследования на животных. Временные ограничения не устанавливались, и анализировались статьи, опубликованные за все время существования баз данных. Исследования включались, если в них сообщалось об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, статинов, антагонистов минералокортикостероидных рецепторов в качестве первичной профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности у онкологических пациентов. Необходимые условия для включения в анализ: наличие конечных точек исследования, данных о количестве участников, используемых препаратах для химиотерапии и исходах исследования, а также рандомизированный плацебо-контролируемый характер исследования. Основными оцениваемыми исходами были сердечно-сосудистая смертность, развитие сердечной недостаточности/дисфункции левого желудочка и иные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. **Результаты:** данные об эффективности бета-блокаторов противоречивы. Блокаторы рецепторов ангиотензина (в частности, кандесартан), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента демонстрируют улучшение фракции выброса левого желудочка. Статины (аторвастатин и розувастатин) показали эффективность в первичной профилактике кардиотоксичности. Ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали многообещающие результаты в снижении риска кардиотоксичности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Данные об антагонистах минералокортикоидных рецепторов ограничены. **Выводы:** бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, статины и ингибиторы SGLT-2 могут оказывать кардиопротекторный эффект в контексте профилактики кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных стратегий профилактики и лечения, учитывающих индивидуальные факторы риска пациента и применяемую терапию.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, сердечная недостаточность, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы SGLT-2, бета-блокаторы, обзор.

**Для цитирования:** Саркисян Л.Л., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Первичная профилактика дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов с онкологическими заболеваниями, проходящих химиотерапевтическое лечение: систематический обзор. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):16-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-16-27.

**Контактное лицо:** Лусине Лоренцевна Саркисян, lsarkisan2@gmail.com.

## PRIMARY PREVENTION OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION AND HEART FAILURE IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

L.L. Sarkisyan<sup>1</sup>, S.V. Kruchinova<sup>1,2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 n. a. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

**Objective:** to evaluate the effectiveness of various pharmacological approaches for the primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure induced by anticancer therapy. **Materials and methods:** the review was based on an analysis of the PubMed, Embase, Scopus, and Web of Science databases. A systematic literature review was conducted to analyze data on the use of beta-blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, SGLT-2 inhibitors, and mineralocorticoid receptor antagonists. Clinical cases, case series, systematic reviews, meta-analyses, and animal studies were excluded from the results. No time limits were set, and articles published during the lifetime of the databases were analyzed. Studies were included if they reported the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, beta-blockers, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, statins, and mineralocorticosteroid receptor antagonists as primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients. **Results:** data on the effectiveness of beta-blockers are contradictory. Angiotensin receptor blockers (in particular, candesartan), angiotensin-converting enzyme inhibitors demonstrate improvement in left ventricular ejection fraction. Statins (atorvastatin and rosuvastatin) have shown effectiveness in primary prevention of cardiotoxicity. SGLT-2 inhibitors have demonstrated promising results in reducing the risk of cardiotoxicity and adverse cardiovascular events. Data on mineralocorticoid receptor antagonists are limited. **Conclusions:** beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins, and SGLT-2 inhibitors may have a cardioprotective effect in the context of preventing cardiotoxicity caused by anticancer therapy. Additional research is needed to determine the optimal prevention and treatment strategies that take into account individual patient risk factors and the specific therapy being used.

**Keywords:** cardio-oncology, heart failure, statins, mineralocorticoid receptor antagonists, primary prevention, cardiovascular complications, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, SGLT-2 inhibitors, beta-blockers, review.

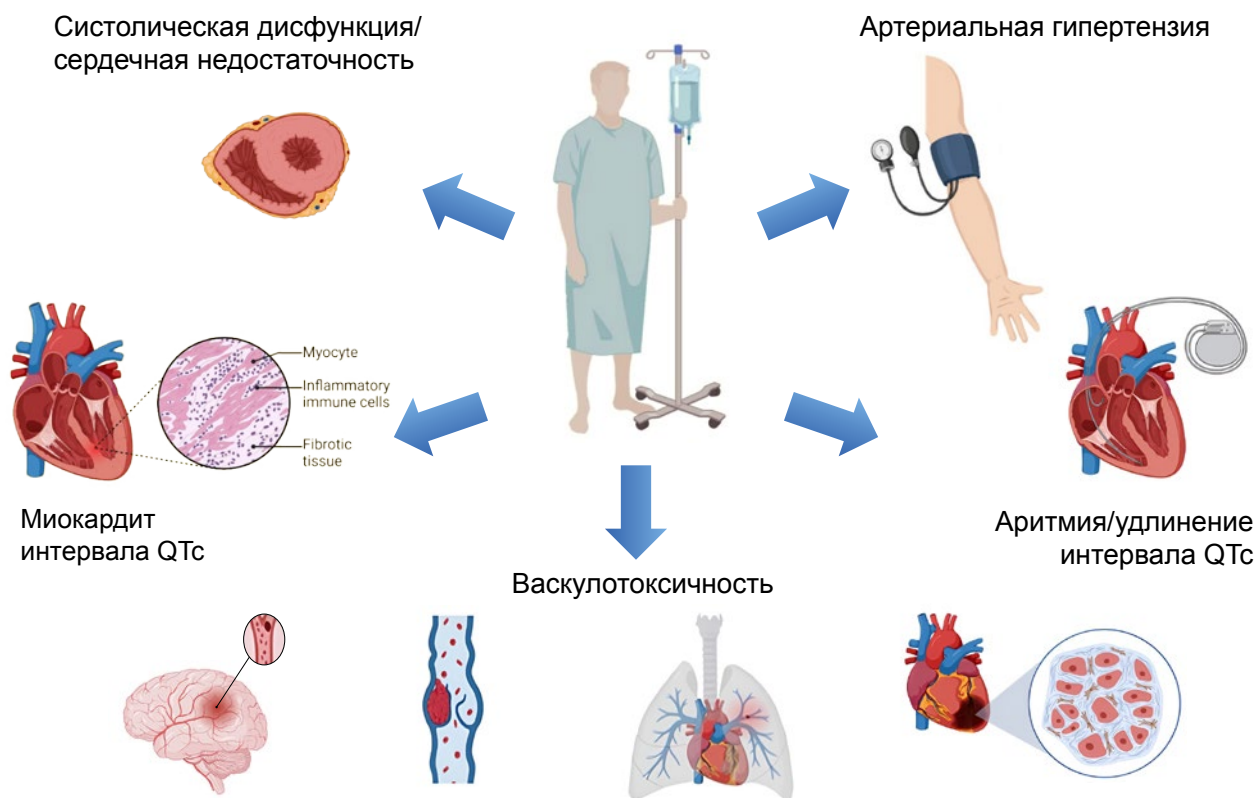
**For citation:** Sarkisyan L.L., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. Primary prevention of left ventricular dysfunction and heart failure in cancer patients undergoing chemotherapeutic treatment: a systematic review. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):16-27. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-16-27.

**Corresponding author:** Lusine L. Sarkisyan, lsarkisan2@gmail.com.

## Введение

Онкологические и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими причинами смертности во всем мире [1]. Благодаря прогрес-

су в скрининге, ранней диагностике и лечении онкологических заболеваний выживаемость пациентов значительно возросла за последние десятилетия [2]. Однако, несмотря на эти достижения, дальнейший прогноз часто определяется



**Рисунок 1.** Основные сердечно-сосудистые осложнения полихимиотерапии.

**Figure 1.** The main cardiovascular complications of polychemotherapy.

развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Основные ССО, связанные с полихимиотерапией, включают систолическую дисфункцию/сердечную недостаточность (СН), миокардит, васкулотоксичность, артериальную гипертензию и аритмии/удлиненные интервала QTc [1] (рис. 1).

Помимо лечения существующих ССЗ, важную роль играет своевременная профилактика у групп риска. Цель данного обзора — систематизировать информацию о первичной профилактике дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и СН у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию.

### Материалы и методы

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed, Embase, Scopus и Web of Science в соответствии с рекомендациями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Основной целью был поиск клинических исследований с использованием следующих ключевых слов: «Angiotensin converting enzyme inhibitors», «Antagonists of mineralocorticoid receptors», «Angiotensin receptor blockers», «statins», «SGLT-2 inhibitors», «beta-blockers», «cardiotoxicity». Последний поиск осуществлялся 01 сентября 2025 г. Алгоритм отбора публикаций представлен на рис. 2.

Английский язык был основным. При необходимости статьи, опубликованные на других языках, переводились. Извлечение данных и оценка

риска систематических ошибок (с использованием шкалы Ньюкасла-Оттавы для когортных исследований) проводились двумя рецензентами независимо друг от друга. Разногласия разрешались путём обсуждения или консультации с третьим рецензентом. Из результатов были исключены клинические случаи, серии случаев, систематические обзоры, метаанализы и исследования на животных. Временные ограничения не устанавливались, и анализировались статьи, опубликованные за всё время существования баз данных. Исследования включались, если в них сообщалось об использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2), статинов, антагонистов минералокортикостероидных рецепторов (АМКР) в качестве первичной профилактики дисфункции ЛЖ и СН у онкологических пациентов. Необходимые условия для включения в анализ: наличие конечных точек исследования, данных о количестве участников, используемых препаратах для химиотерапии и исходах исследования, а также рандомизированный плацебо-контролируемый характер исследования. Основными оцениваемыми исходами были сердечно-сосудистая смертность, развитие СН/дисфункции ЛЖ и иные неблагоприятные сердечно-сосудистые события. Для каждого исследования регистрировались следующие данные: вид онкологического заболевания, препараты химиотерапии, количество пациентов,

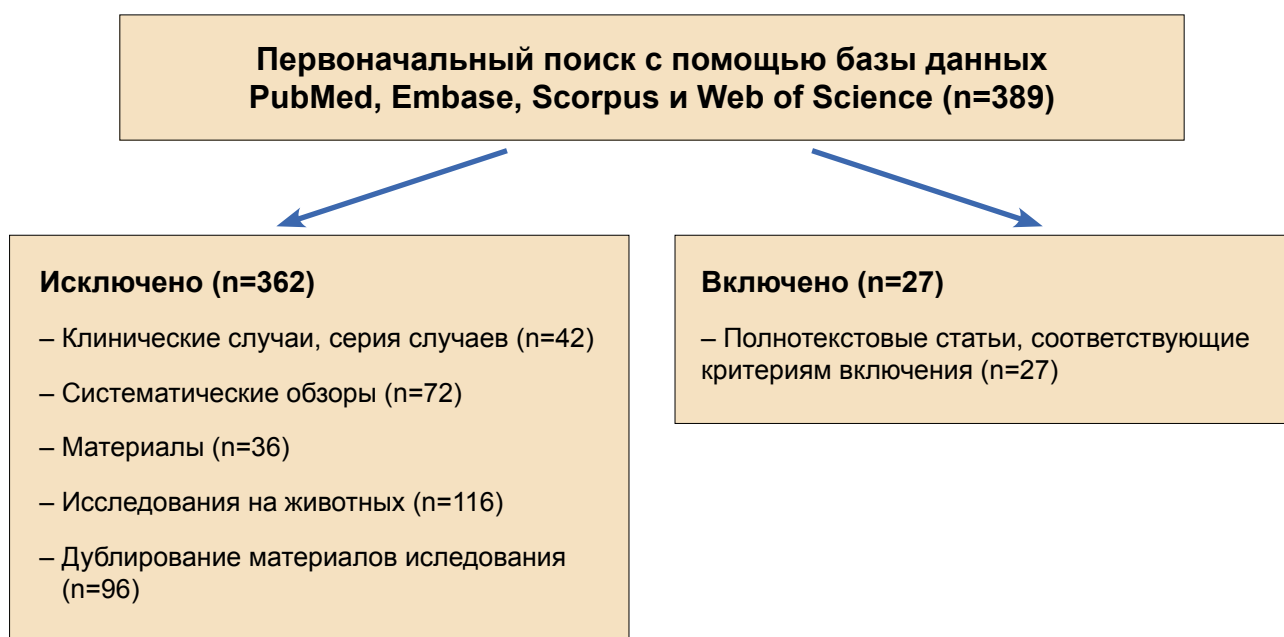


Рисунок 2. Алгоритм отбора публикаций для систематического обзора.

Figure 2. The algorithm for selecting publications for a systematic review.

используемые кардиопротективные препараты, конечные точки и их достижение.

### Результаты

Для первичной профилактики ССО у пациентов высокого и очень высокого риска, получающих кардиотоксичные противоопухолевые препараты, рекомендуется назначение иАПФ или БРА, селективных бета-адреноблокаторов и статинов (при дислипидемии) [1]. Наиболее изученными классами препаратов, оказывающих влияние на профилактику ССО у пациентов, подвергшихся противоопухолевой терапии, являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторы. Значительное количество исследований посвящено изучению комбинированного применения данных препаратов.

Одним из первых исследований влияния иАПФ и бета-адреноблокатора на профилактику ССО стало исследование OVERCOME, в котором участвовали 90 пациентов со злокачественными гемобластомами, подвергшиеся аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и терапии антрациклинами [3]. Средний возраст пациентов составил  $50 \pm 13$  лет, 43% из них были женщинами. Через шесть месяцев в группе, получавшей эналаприл и карведилол, значимого изменения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не наблюдалось. В контрольной группе отмечено статистически значимое снижение ФВЛЖ, что привело к абсолютному различию в  $-3,1\%$  ( $p = 0,035$ ), по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ), и  $-3,4\%$  ( $p = 0,09$ ), по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, выполненной у 59 пациентов. Различия в ФВЛЖ (95% доверительный интервал [ДИ]) составило  $-6,38\%$  (95% ДИ:  $-11,9$  до  $-0,9$ ) у пациентов с острым лейкозом и  $-1,0\%$  (95% ДИ:  $-4,5$  до  $2,5$ ) у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток ( $p=0,08$ ). В группе, получавшей эналаприл и карведилол, зафиксирована статистически значимо более низкая частота комбинированной конечной точки, включавшей летальный исход или развитие СН (СН, 6,7% против 22%;  $p = 0,036$ ), а также летальный исход, СН или ФВЛЖ менее 45% в конце периода наблюдения (6,7% против 24,4%;  $p = 0,02$ ), в сравнении с контрольной группой.

В продолжение исследований профилактического применения иАПФ в 2022 г. инициировано исследование PROACT, посвящённое изучению влияния монотерапии эналаприлом (без бета-адреноблокатора) на профилактику кардиотоксичности [4]. PROACT — это проспективное, рандомизированное, открытое клиническое исследование 106 взрослых пациентов с раком

молочной железы и неходжкинской лимфомой, проходящих лечение в медицинских учреждениях Национальной службы здравоохранения Великобритании. Пациенты рандомизированы в группу стандартной терапии (высокодозная химиотерапия на основе антрациклинов – эпирубицин или доксорубицин) в сочетании с эналаприлом (группа вмешательства) или в группу только стандартной терапии (контрольная группа). В группе вмешательства эналаприл назначался, начиная с дозы 2,5 мг дважды в день, с последующей титрацией до максимальной дозы 10 мг дважды в день. Приём эналаприла начинался не менее чем за 2 дня до начала химиотерапии и продолжался в течение 3 недель после введения последней дозы антрациклина. Первичной конечной точкой являлось наличие или отсутствие повышения уровня сердечного тропонина в любой момент времени во время терапии антрациклинами и в течение 1 месяца после введения последней дозы антрациклина. Вторичные конечные точки включали оценку сократительной функции миокарда по данным ЭХО-КГ, комплаентность к терапии эналаприлом и частоту нежелательных явлений.

Параллельно с изучением влияния иАПФ оценивалось также влияние монотерапии карведилолом на риск развития кардиотоксичности [5]. В исследовании SECCY анализировалась роль карведилола в предотвращении антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Двести пациентов с HER2-негативным раком молочной железы и нормальной ФВЛЖ, направленных на терапию антрациклинами (доксорубицин), циклофосфамидом и паклитакселом, были рандомизированы для получения карведилола или плацебо до завершения химиотерапии. Первичной конечной точкой являлось предотвращение снижения ФВЛЖ на  $\geq 10\%$  через 6 месяцев, а вторичные конечные точки включали оценку влияния карведилола на уровень тропонина I, натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и диастолической дисфункции. Первичная конечная точка была достигнута у 14,5% (14 пациентов) в группе карведилола и у 13,5% (13 пациентов) в группе плацебо ( $p = 1,0$ ). Существенных различий в изменении ФВЛЖ или NT-proBNP между группами не выявлено. Однако отмечены статистически значимые различия между группами в уровнях тропонина I в течение исследования: в группе карведилола они были ниже ( $p = 0,003$ ). Дополнительно, в группе карведилола отмечалась более низкая частота диастолической дисфункции ( $p = 0,039$ ), а также тенденция к менее выраженному увеличению конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ во время наблюдения (с  $44,1 \pm 3,64$  мм до  $45,2 \pm 3,2$  мм в сравнении с  $44,9 \pm 3,6$  мм до  $46,4 \pm 4,0$  мм;  $p = 0,057$ ).

Помимо эналаприла и карведилола, в монотерапии изучалось влияние комбинации лизиноприла и карведилола, которые оказались эффективными в профилактике кардиотоксичности у пациенток, получавших трастузумаб после предшествующего воздействия антрациклинов [6]. Целью данного двойного слепого, многоцентрового плацебо-контролируемого исследования являлось определение влияния иАПФ и бета-адреноблокаторов на частоту возникновения индуцированной трастузумабом кардиотоксичности (снижение ФВЛЖ  $>10\%$  или  $>5\%$  при исходном значении  $<50\%$ ). В течение двух лет оценивали кардиотоксичность и частоту прерывания терапии у 468 женщин (средний возраст —  $51 \pm 10,7$  лет) с HER2-позитивным раком молочной железы, получавших трастузумаб на протяжении 12 месяцев. Пациентки были стратифицированы по предшествующему применению антрациклинов и рандомизированы в группы лизиноприла, карведилола или плацебо. В общей когорте частота кардиотоксичности была сопоставима во всех трёх группах (32% — в группе плацебо, 29% — в группе карведилола и 30% — в группе лизиноприла). Однако у пациенток, которые получали антрациклины, частота кардиотоксичности была выше в группе плацебо (47%), чем в группах лизиноприла (37%) и карведилола (31%). Выживаемость была значимо выше в группах карведилола (ОР 0,49; 95% ДИ 0,27-0,89;  $p=0,009$ ) и лизиноприла (ОР 0,53; 95% ДИ 0,30-0,94;  $p=0,015$ ) по сравнению с плацебо. Как во всей когорте, так и в группе, получавшей антрациклины, терапия иАПФ или бета-адреноблокаторами ассоциировалась с меньшим количеством перерывов в терапии трастузумабом.

В контексте изучения влияния комбинаций препаратов следует упомянуть исследование MANTICORE 101-Breast, в котором периндоприл и бисопролол продемонстрировали хорошую переносимость у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы и оказывали протективное действие в отношении снижения ФВЛЖ, однако не предотвратили трастузумаб-опосредованное ремоделирование ЛЖ, что являлось первичной конечной точкой исследования [7]. В данном исследовании пациенты (94 человека) с HER2-позитивным ранним раком молочной железы были рандомизированы в группы периндоприла, бисопролола или плацебо (1:1:1) на период адъювантной терапии трастузумабом. Длительность наблюдения составила в среднем  $350 \pm 18$  дней. Оценка кардиотоксичности проводилась на основании изменения индексированного конечно-диастолического объёма (КДО) ЛЖ и ФВЛЖ с использованием МРТ сердца, выполненной до начала терапии и после 17 циклов. В исследование были включены 33 пациента,

получавших периндоприл, 31 пациент, получавший бисопролол, и 30 пациентов, получавших плацебо. Исходные характеристики групп были сопоставимы, препараты характеризовались хорошей переносимостью. После 17 циклов трастузумаба индексированный КДО ЛЖ увеличился во всех группах (периндоприл  $+7 \pm 14$  мл/м<sup>2</sup>, бисопролол  $+8 \pm 9$  мл/м<sup>2</sup>, плацебо  $+4 \pm 11$  мл/м<sup>2</sup>;  $P = 0,36$ ). Несмотря на это, снижение ФВЛЖ, ассоциированное с применением трастузумаба, было менее выражено в группе бисопролола ( $-1 \pm 5\%$ ) по сравнению с группами периндоприла ( $-3 \pm 4\%$ ) и плацебо ( $-5 \pm 5\%$ ;  $P = 0,001$ ).

Наконец, стоит упомянуть о ещё одном многоцентровом проспективном рандомизированном открытом исследовании пациентов с раком молочной железы и неходжкинской лимфомой, получавших химиотерапию антрациклинами (эпирубицин) [8]. Пациенты с высоким риском развития кардиотоксичности были рандомизированы в группу стандартной терапии в комбинации с карведилолом и кандесартаном или только в группу стандартной терапии. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ через 6 месяцев. У пациентов, рандомизированных в группу комбинированной терапии карведилолом и кандесартаном ( $n=29$ ) или стандартной терапии ( $n=28$ ), ФВЛЖ составляла  $69,4 \pm 7,4\%$  и  $69,1 \pm 6,1\%$  на исходном уровне и  $65,7 \pm 6,6\%$  и  $64,9 \pm 5,9\%$  через 6 месяцев после завершения химиотерапии соответственно. Разница во ФВЛЖ через 6 месяцев между группами комбинированной терапии и стандартной терапии составила  $-0,37\%$  (95% ДИ,  $-3,59\%$  до  $2,85\%$ ;  $P=0,82$ ).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проводившемся с октября 2007 г. по октябрь 2011 г. в 19 медицинских центрах Нидерландов, приняли участие 210 женщин с HER2-позитивным раком молочной железы, которым планировалось проведение адъювантной химиотерапии антрациклинами с последующим лечением трастузумабом [9]. На протяжении 78 недель пациенты получали кандесартан (32 мг/сут.) или плацебо, начиная с первого дня введения трастузумаба и до 26 недель после его завершения. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ. Вторичные конечные точки включали оценку NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т, а также анализ взаимосвязи между генетической изменчивостью ERBB2 и кардиотоксичностью, связанной с трастузумабом. В анализ были включены 206 пациенток (средний возраст — 49 лет), 103 — в группе кандесартана и 103 — в группе плацебо. Кардиальные события были зарегистрированы у 19% в группе кандесартана и у 16% в группе плацебо (разница статистически незначима,  $P = 0,58$ ). Частота кардиальных собы-

тий за 2 года составила 0.28 и 0.16 в группах кандесартана и плацебо соответственно ( $P = 0.56$ ). Кандесартан не оказывал влияния на уровни NT-proBNP и высокочувствительного тропонина Т, и эти биомаркеры не коррелировали с изменением ФВЛЖ. Гомозиготный генотип ERBB2 Ala1170Pro был ассоциирован с более низким риском кардиальных событий (отношение шансов 0.09,  $P = 0.003$ ). На основании результатов данного исследования сделан вывод, что кандесартан не оказывает протективного действия против снижения ФВЛЖ во время терапии трастузумабом при раке молочной железы. Вместе с тем, полиморфизм ERBB2 Ala1170Pro может быть использован для идентификации пациентов с повышенным риском развития кардиотоксичности, индуцированной трастузумабом.

В период с 2005 по 2010 гг. проводилось исследование кардиопротективного эффекта бета-блокаторов (метопролол, атенолол, карведилол, пропранолол, бисопролол, лабеталол, надолол) у 920 пациенток с раком молочной железы, получавших антрациклины и трастузумаб [10]. Проанализированы данные 920 пациенток с раком молочной железы (средний возраст —  $52.3 \pm 11.0$  лет) с исходно нормальной ФВЛЖ перед началом терапии трастузумабом и антрациклинами в период с 2005 по 2010 гг. В течение медианы периода наблюдения  $3.2 \pm 2.0$  лет были выявлены 32 случая госпитализации по поводу СН и 28 смертей, связанных с онкологическим заболеванием и не вызванных заболеваниями сердца. Анализ показал, что риск развития СН значительно увеличивается на фоне терапии трастузумабом, независимо от кардиотоксичности, ассоциированной с применением антрациклинов (отношение рисков — 9.0,  $P < 0.0001$ ). При этом постоянное использование бета-блокаторов было связано с более низким риском развития СН (отношение рисков — 0.2,  $P = 0.003$ ). Полученные результаты демонстрируют, что сопутствующее постоянное применение бета-блокаторов ассоциировано с более низкой заболеваемостью СН у пациенток с раком молочной железы с нормальной ФВЛЖ.

В другом исследовании небиволол в дозе 5 мг в сутки в сравнении с плацебо у пациенток с раком молочной железы предотвращал снижение ФВЛЖ и минимизировал повышение уровня NT-proBNP [11]. Целью данного исследования была оценка влияния профилактического назначения небиволола на предотвращение кардиотоксичности, индуцированной антрациклинами, у пациенток с раком молочной железы. 45 пациенток с раком молочной железы, которым планировалась химиотерапия, были рандомизированы на две группы: в группе вмешательства назначался небиволол в дозе 5 мг ежедневно ( $n=27$ ),

в группе контроля — плацебо ( $n=18$ ). Оценка ЭХО-КГ показателей и уровня NT-proBNP проводилась перед началом терапии и через 6 месяцев после её начала. Исходные эхокардиографические показатели и уровень NT-proBNP были сопоставимы в обеих группах. Через 6 месяцев в группе плацебо отмечалось увеличение конечно-систолического (КСР) и КДР ЛЖ (КСР ЛЖ с  $29,7 \pm 3,4$  до  $33,4 \pm 4,5$  мм, КДР ЛЖ — с  $47,2 \pm 3,8$  до  $52,0 \pm 4,6$  мм,  $p=0,01$  для обоих показателей), в то время как в группе небиволола значимые изменения отсутствовали (КСР ЛЖ — с  $30,4 \pm 3,5$  до  $31,0 \pm 3,6$  мм,  $p=0,20$ ; КДР ЛЖ — с  $47,0 \pm 4,4$  до  $47,1 \pm 4,0$  мм,  $p=0,93$ ). Кроме того, в группе плацебо через 6 месяцев было отмечено более низкое значение ФВЛЖ в сравнении с группой небиволола ( $57,5 \pm 5,6\%$  против  $63,8 \pm 3,9\%$ ,  $p=0,01$ ). В группе небиволола уровень NT-proBNP оставался стабильным (с  $147 \pm 57$  до  $152 \pm 69$  пмоль/л,  $p=0,77$ ), в то время как в группе плацебо было зарегистрировано его увеличение (с  $144 \pm 66$  до  $204 \pm 73$  пмоль/л,  $p=0,01$ ).

В период с сентября 2011 г. по сентябрь 2014 г. 130 пациенток с раком молочной железы, которые перенесли операцию в хирургическом отделении университетской больницы Акерсхуса и которым была назначена адъювантная терапия антрациклином (эпирубицином) и трастузумабом, были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование PRADA, в котором изучалось влияние кандесартана и метопролола сукцината на изменение ФВЛЖ [12]. Изменение ФВЛЖ, измеренное с помощью МРТ сердца, являлось первичной конечной точкой. Значимым считалось изменение ФВЛЖ на 5%. Результаты показали отсутствие взаимодействия между эффектами кандесартана и метопролола ( $P = 0,530$ ). В группе плацебо наблюдалось снижение ФВЛЖ на 2,6%, в то время как в группе кандесартана снижение составило 0,8% ( $P = 0,026$ ). Метопролол не оказывал значимого влияния на снижение ФВЛЖ. Полученные данные позволяют предположить, что сопутствующее лечение кандесартаном оказывает протективное действие против раннего снижения систолической функции ЛЖ у пациенток, получающих адъювантную терапию рака молочной железы с использованием антрациклин-содержащих режимов с или без трастузумаба и лучевой терапии.

В исследовании PRADA сопутствующее лечение кандесартаном ослабляло снижение ФВЛЖ у женщин, получавших лечение по поводу рака молочной железы, в то время как метопролол ослаблял увеличение сердечных тропонинов [13]. В период с 15 сентября 2011 г. по 11 сентября 2014 г. 344 пациенткам с раком молочной железы проводилась оценка долгосрочных эффектов

кандесартана и метопролола или их комбинации для предотвращения снижения сердечной функции и повреждения миокарда. Все пациенты получали 5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид, а также, если показано, таксаны (80%), трастузумаб (23%) и лучевую терапию (63%). Медианная доза эпирубицина составила 240 (диапазон от 240 до 400) мг/м<sup>2</sup>. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ, оцененное с помощью МРТ. Вторичные результаты включали изменения объёмов ЛЖ, пиковую глобальную продольную деформацию по данным ЭХО-КГ и концентрации сердечных тропонинов. Наблюдалось небольшое снижение ФВЛЖ, но не было значительных межгрупповых отличий от исходного уровня, в среднем через 23 месяца (кандесартан, 1,7% [95% ДИ, от 0,5 до 2,8]; отсутствие кандесартана, 1,8% [95% ДИ, от 0,6 до 3,0]; метопролол, 1,6% [95% ДИ, от 0,4 до 2,7]; отсутствие метопролола, 1,9% [95% ДИ, от 0,7 до 3,0]). Лечение кандесартаном во время адъювантной терапии было связано со значительным снижением КДО ЛЖ по сравнению с группой без кандесартана ( $P=0,021$ ) и ослаблением снижения глобальной продольной деформации ( $P=0,046$ ) через 2 года. Не наблюдалось межгрупповых различий в изменении концентрации сердечных тропонинов I и T. Кандесартан во время адъювантной терапии не предотвращал снижение ФВЛЖ через 2 года, но был связан с умеренным снижением КДО ЛЖ и сохранением глобальной продольной деформации. Эти результаты показывают, что широко применяемый кардиопротективный подход может не потребоваться большинству пациентов с раком молочной железы без предшествующих ССЗ.

В настоящее время проводится многоцентровое клиническое исследование MAINSTREAM (рандомизируемое, плацебо-контролируемое, двойное слепое), в котором принимают участие 480 пациенток с раком молочной железы, получающих лечение антрациклинами и/или препаратами против рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) [14]. Цель исследования — оценить влияние сакубитрила/валсартана на предотвращение кардиотоксичности. Первичная конечная точка — снижение ФВЛЖ на  $\geq 5\%$  в течение 24 месяцев. Ожидаемая дата завершения исследования — декабрь 2027 г. Результаты данного исследования позволят оценить эффективность применения комбинации сакубитрила/валсартана для первичной профилактики ССО у онкологических пациентов.

В контексте поиска средств для первичной профилактики ССО у онкологических больных активно изучается и эффективность статинов. В ряде исследований оценивалась роль этих препаратов. Так, в рандомизированном

клиническом исследовании STOP-SA с участием 300 пациентов, получающих доксорубицин в дозе 300 мг/м<sup>2</sup> в качестве противоопухолевой терапии по поводу лимфомы, изучалось влияние аторвастатина на риск развития сердечной дисфункции. Из 300 участников (средний возраст — 50 [СО — 17] лет; 142 женщины [47%]) 286 (95%) завершили исследование. Во всей когорте средняя исходная ФВЛЖ составила 63% (СО — 4,6%), а ФВЛЖ при последующем наблюдении — 58% (СО — 5,7%). Приверженность к приёму исследуемого препарата была отмечена у 91% участников. Через 12 месяцев наблюдения у 46 (15%) наблюдалось снижение ФВЛЖ на 10% или более от уровня до химиотерапии до конечного значения менее 55%. Частота первичной конечной точки составила 9% (13/150) в группе аторвастатина и 22% (33/150) в группе плацебо ( $P = 0,002$ ). Вероятность снижения ФВЛЖ на 10% или более до конечного значения менее 55% после лечения антрациклинами была почти в 3 раза выше у участников, рандомизированных в группу плацебо по сравнению с участниками, рандомизированными в группу аторвастатина (отношение шансов — 2,9; 95% ДИ 1,4–6,4). По сравнению с плацебо аторвастатин также снижал частоту вторичной конечной точки (13% против 29%;  $P = 0,001$ ). За 24 месяца наблюдения было зарегистрировано 13 случаев СН (4%). Не было выявлено различий в частоте возникновения СН между группами исследования (3% в группе аторвастатина, 6% в группе плацебо;  $P = 0,26$ ).

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты (112 человек) с раком молочной железы были рандомизированы в группы приёма аторвастатина 40 мг или плацебо [15]. МРТ сердца проводилась до и через 4 недели после приёма антрациклинов (доксорубицин и эпирубицин). Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ (сердечная дисфункция определялась как снижение ФВЛЖ на  $>10\%$  до  $<53\%$ ). ФВЛЖ не различалась между группами аторвастатина и плацебо ( $57,3 \pm 5,8\%$  и  $55,9 \pm 7,4\%$  соответственно) после корректировки по исходной ФВЛЖ ( $P=0,34$ ). Не было существенных межгрупповых различий в КДО ЛЖ ( $P=0,20$ ) или конечно-систолическом объёме (КСО) ЛЖ ( $P=0,12$ ) после терапии антрациклинами, в отёке и/или фиброзе миокарда, по данным МРТ сердца ( $P=0,06-0,47$ ), или в пиковых значениях высокочувствительного тропонина I ( $P \geq 0,99$ ) и BNP ( $P=0,23$ ).

Схожие результаты были получены и в другом исследовании. В исследовании длительностью 24 месяца аторвастатин в дозе 40 мг также не показал значимого влияния на ФВЛЖ [16]. Двойное слепое плацебо-контролируемое 24-месячное исследование 40 мг аторвастатина в сутки у

пациентов с раком молочной железы и лимфомой, получающих доксорубин, было проведено в 31 центре США. До начала лечения, а затем через 6 и 24 месяца после начала терапии доксорубином оценивались объёмы ЛЖ, деформация, масса и ФВЛЖ с помощью МРТ сердца. Первичной конечной точкой было изменение ФВЛЖ. В исследование было включено 279 участников. Средний возраст участников составил  $49 \pm 12$  лет, 92% было женщинами. 83% из них было представительницами европеоидной расы. Средние значения ФВЛЖ составили  $61,7 \pm 5,5\%$  до лечения,  $57,4 \pm 6,8\%$  через 24 месяца в группе плацебо;  $62,6 \pm 6,4\%$  до лечения и  $57,7 \pm 5,6\%$  через 24 месяца в группе аторвастатина. В обеих группах лечения у схожего процента лиц наблюдались изменения более чем на 10 процентных пунктов в показателях ФВЛЖ, деформации ЛЖ, массы ЛЖ.

Несмотря на некоторые противоречивые данные, важно отметить, что существуют данные, подтверждающие клиническую пользу от приёма статинов. В частности есть данные, подтверждающие, что приём статинов у пациентов, получающих терапию антрациклинами, снижает частоту возникновения СН/асимптомной дисфункции ЛЖ и госпитализаций по поводу СН [17]. Было проведено ретроспективное когортное исследование женщин в возрасте  $\geq 66$  лет без предшествующей СН, проходящие противоопухолевую терапию рака молочной железы в Онтарио в период с 2007 по 2017 гг. В исследование были включены 2545 женщин, получавших антрациклин (из которых 859 принимали статины (розувастатин и аторвастатин) на момент начала исследования), и 1371 женщина, получавшая трастузумаб (из которых 520 принимали статины на момент начала исследования). Было обнаружено, что пятилетняя частота обращений в больницу по поводу СН после приёма антрациклинов составила 1,2% (95% ДИ, 0,5–2,6%) у женщин, принимавших статины, и 2,9% (95% ДИ, 1,7–4,6%) — у женщин, не принимавших статины ( $P=0,01$ ). После приёма трастузумаба частота обращений в больницу по поводу СН в течение пяти лет составила 2,7% (95% ДИ, 1,2–5,2%) у женщин, принимавших статины, и 3,7% (95% ДИ, 2,0–6,2%) у женщин, не принимавших статины ( $P=0,09$ ).

Активно изучаются и другие представители класса статинов. Помимо аторвастатина, был изучен также и розувастатин. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 89 женщин в возрасте от 25 до 77 лет с раком молочной железы, которым была назначена химиотерапия антрациклинами [18]. Пациентки были случайным образом распределены в группы, получающие розувастатин или плацебо в соотношении 1:1. Наблюдение про-

исходило в течение 6 месяцев. Обнаружено, что розувастатин предотвращал снижение ФВЛЖ, увеличение КДР и КСР ЛЖ, диаметра левого предсердия и соотношения  $E/e'$ , но значимо не влиял на значение продольной деформации. ФВЛЖ была значительно снижена в группе плацебо в конце исследования по сравнению с исходным значением. Однако не было существенной разницы в ФВЛЖ в группе вмешательства ( $P=0,012$ ). Кроме того, по сравнению с группой вмешательства в конце исследования в группе плацебо наблюдалось значительное увеличение 4- и 2-камерного КСО ЛЖ, диаметра левого предсердия и соотношения  $E/e'$  ( $P=0,019$ ,  $P=0,024$ ,  $P<0,001$  и  $P=0,021$  соответственно) и значительное снижение скорости  $e'$  и  $s'$  в группе плацебо ( $P<0,001$  и  $P<0,006$  соответственно).

Данные, полученные в исследовании, опубликованном в 2024 г., также подтверждают эффективность розувастатина в профилактике кардиотоксичности, вызванной антрациклинами [19]. В исследование были включены 50 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы, которые получали терапию антрациклинами (доксорубин) и трастузумабом. У пациентов в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось значительно меньшее снижение ФВЛЖ через 3 и 6 месяцев по сравнению с контрольной группой ( $P=0,036$  и  $P=0,002$  соответственно). Уровень тропонина I был значительно ниже в группе, получавшей розувастатин, по сравнению с контрольной группой через 3 месяца ( $p = 0,026$ ) и через 6 месяцев ( $p=0,046$ ). В контрольной группе наблюдался значительный рост уровня тропонина I через 3 и 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем, в то время как в группе, получавшей розувастатин, уровень тропонина I не изменился существенно ни через 3, ни через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем. Статистически значимых различий в изменении уровня миелопероксидазы между группами через 3 месяца не наблюдалось, в то время как у пациентов в группе, получавшей розувастатин, уровень миелопероксидазы через 6 месяцев был значительно ниже, чем у пациентов в контрольной группе ( $P=0,014$ ). По сравнению с исходными значениями у пациентов контрольной группы уровень миелопероксидазы в сыворотке крови через 3 и 6 месяцев был значительно выше, чем исходный уровень, в то время как у пациентов, получавших розувастатин, статистически значимых различий не наблюдалось. По сравнению с контрольной группой в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось значительное снижение уровня интерлейкина-6 через 3 месяца ( $P=0,023$ ) и через 6 месяцев ( $P=0,001$ ). По сравнению с исходным уровнем в контрольной группе наблюдалось

значительное повышение уровня интерлейкина-6 через 3 месяца и через 6 месяцев, в то время как в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось незначительное снижение уровня интерлейкина-6.

Влияние ингибиторов SGLT-2 на риск возникновения сердечной дисфункции выглядит многообещающе. Так, популяционное когортное исследование с участием 933 человек с сахарным диабетом, получающих противоопухолевую терапию антрациклинами (доксорубицин, эпирубицин), показало, что использование ингибиторов SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) было связано с низкой частотой госпитализаций по поводу ССЗ [20]. В исследовании анализировались данные пациентов, проходящих противоопухолевую терапию по поводу рака груди и лимфомы с сохранной ФВ (ФВЛЖ — 55%). Средний возраст участников составил 71,0 год, среди них преобладали женщины (62,2%), а 99 человек получали ингибиторы SGLT-2. В течение среднего периода наблюдения в 1,6 года была зарегистрирована 31 госпитализация по поводу СН (все — в группе, не получавшей SGLT-2), 93 новых случая диагностики СН и 74 госпитализации с задокументированными ССЗ. Сравнение с контрольной группой показало, что воздействие ингибиторов SGLT-2 было связано с ОР 0 для госпитализации по поводу СН ( $P < 0,001$ ). Однако существенных различий в случаях диагностики СН (ОР: 0,55; 95% ДИ: 0,23–1,31;  $P=0,18$ ) или диагноза «ССЗ» (ОР: 0,39; 95% ДИ: 0,12–1,28;  $P=0,12$ ) выявлено не было. Также не было отмечено существенных различий в смертности (ОР: 0,63; 95% ДИ: 0,36–1,11;  $P=0,11$ ).

В другом исследовании, оценивавшем долгосрочные эффекты ингибиторов SGLT-2, было установлено их положительное влияние на снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В ходе 7-летнего наблюдения ретроспективного когортного исследования 1280 пациентов было обнаружено, что применение ингибитора SGLT-2 сопряжено со снижением риска декомпенсации СН, госпитализации, посещения отделения неотложной помощи по всем причинам, фибрилляции/трепетания предсердий и почечной недостаточности [21]. Пациенты получали химиотерапию с использованием различных противоопухолевых агентов, а в исследовании были включены пациенты с различными видами онкологических заболеваний и сохранной ФВ (ФВЛЖ — 55%). Результаты показали, что у пациентов с сахарным диабетом, принимавших ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) в дополнение к традиционной медицинской терапии был более низкий риск обострения СН (ОР 0,483 [95% ДИ: 0,36–0,65];  $P < 0,001$ ) и смертности от всех

причин (ОР: 0,296 [95% ДИ: 0,22–0,40];  $P=0,001$ ). Госпитализации по всем причинам или обращения в отделения неотложной помощи (ОР: 0,479; 95% ДИ: 0,383–0,599;  $P < 0,001$ ), фибрилляция/трепетание предсердий (ОР: 0,397 [95% ДИ: 0,213–0,737];  $P=0,003$ ), острое повреждение почек (ОР: 0,486 [95% ДИ: 0,382–0,619];  $P < 0,001$ ) и потребность в заместительной почечной терапии (ОР: 0,398 [95% ДИ: 0,189–0,839];  $P=0,012$ ) также были менее частыми у пациентов, принимавших ингибиторы SGLT-2.

Важным аспектом оценки новых методов лечения является подтверждение их безопасности. В связи с этим было проведено исследование, подтверждающее безопасность использования ингибитора SGLT-2 у пациентов с сахарным диабетом, получающих противоопухолевую терапию антрациклинами [23]. В ретроспективное когортное исследование были включены 3033 пациента с сахарным диабетом и раком, получавшие антрациклины (доксорубицин). Из них 32 человека принимали ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин) во время лечения антрациклинами, 96 пациентов с онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом также получали терапию антрациклинами, но не принимали ингибиторы SGLT-2. Пациенты имели сохранную ФВ (ФВЛЖ — 55%). За медианный период наблюдения в 1,5 года были зарегистрированы 20 ССЗ. Частота ССО была ниже среди пациентов основной группы по сравнению с участниками контрольной группы (3% против 20%;  $P=0,025$ ). У пациентов основной группы также наблюдалась более низкая общая смертность по сравнению с участниками контрольной группы (9% против 43%;  $P < 0,001$ ) и более низкая суммарная смертность от сепсиса и нейтропенической лихорадки (16% против 40%;  $P=0,013$ ).

В декабре 2024 г. были опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного обсервационного исследования, включающего 95 203 пациентов с сахарным диабетом, подвергшихся воздействию различных потенциально кардиотоксических противоопухолевых агентов, таких как антрациклины, алкилирующие агенты, антиметаболиты, моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназы [23]. Из них 9 403 пациента принимали ингибиторы SGLT-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин), а 85 800 пациентов не принимали ингибиторы SGLT-2. До включения в исследование у всех пациентов была ФВ > 55%. В исследовании наблюдались пациенты с различными типами онкологических заболеваний. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. У пациентов, которым назначали ингибиторы SGLT-2, был более низкий риск развития сердечной дисфункции

(OR: 0,76; 95% ДИ: 0,69–0,84). Ингибиторы SGLT-2 также уменьшали количество декомпенсаций СН (OR: 0,81; 95% ДИ: 0,72–0,90), смертность от всех причин (OR: 0,67; 95% ДИ: 0,61–0,74) и госпитализации по всем причинам / посещения отделений неотложной помощи (OR: 0,93; 95% ДИ: 0,89–0,97). Анализ подгрупп выявил, что среди ингибиторов SGLT-2 лучшие результаты продемонстрировал эмпаглифлозин по сравнению с дапаглифлозином и канаглифлозином.

В ретроспективном наблюдательном исследовании в Тель-Авивском медицинском центре Сураски с участием 119 пациентов с сахарным диабетом, из которых 24 (20%) были в группе ингибиторов SGLT-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин), было отмечено, что в обеих группах наблюдалась сопоставимая распространенность факторов сердечного риска, хотя в группе ингибиторов SGLT-2 была более высокая частота ишемической болезни сердца [24]. Наиболее распространенными типами онкологических заболеваний были рак лёгких, почечно-клеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, меланома. Пациенты получали противоопухолевую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. За средний период наблюдения в 28 месяцев умер 61 (51%) пациент, при этом значительно более низкий уровень смертности от всех причин наблюдался в группе ингибиторов SGLT-2 (21% против 59%,  $p=0,002$ ). Хотя не было существенных различий в ССЗ, наблюдались нулевые случаи миокардита и фибрилляции предсердий в группе ингибиторов SGLT-2 по сравнению с 2 и 6 случаями в группе, не принимавшей ингибиторы SGLT-2.

Однако важно учитывать, что не все исследования демонстрируют однозначные результаты. Исследование, опубликованное в 2024 г., изучало влияние эмпаглифлозина на частоту возникновения сердечной дисфункции и смертность от всех причин у 785 женщин, больных раком молочной железы, проходящих химиотерапию антрациклинами (доксорубицин) [25]. До включения в исследование у всех пациентов ФВ >55%. В группе эмпаглифлозина наблюдалось меньшее снижение ФВЛЖ и продольной деформации по сравнению с группой без ингибиторов SGLT-2, однако существенной разницы между двумя группами с точки зрения частоты возникновения СН, смерти или госпитализации из-за СН не наблюдалось. Данные последующего наблюдения за 62 пациентами выявили значительное снижение основного исхода в течение 6 месяцев для группы эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой (6,5% против 35,5%,  $p=0,005$ ) с относительным риском 0,18 (95% ДИ: 0,04–0,75). По сравнению с контрольным лечением лечение эмпаглифлозином также значительно сохранило

ФВЛЖ при 6-месячном наблюдении ( $56,8\pm 5,8\%$  против  $53,7\pm 6,7\%$ ,  $p=0,029$ ). Однако не было существенных различий между группами в отношении NT-proBNP, тропонина I, возникновения СН или смертности/госпитализации из-за сердечной недостаточности.

В заключение стоит отметить, что влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) на профилактику кардиотоксичности изучено недостаточно и требуется большее количество исследований в этой области. Согласно критериям включения, найдено только одно проспективное исследование, изучающее влияние спиронолактона в дозе 25 мг/сут. на ССО у 83 пациенток с раком молочной железы, находящихся на терапии антрациклинами (адриамицин и эпирубицин) [26]. В группе спиронолактона были 43 пациента (средний возраст —  $50\pm 11$  лет), а в контрольной группе — 40 пациентов (средний возраст —  $51\pm 10$  лет). ФВЛЖ снизилась с  $67,0\pm 6,1$  до  $65,7\pm 7,4$  ( $P=0,094$ ) в группе спиронолактона и с  $67,7\pm 6,3$  до  $53,6\pm 6,8$  в контрольной группе ( $P<0,001$ ). Снижение ФВЛЖ между группами было значительно ниже в группе спиронолактона, чем в контрольной группе ( $P<0,001$ ).

## Обсуждение

Проведённый систематический анализ позволил оценить эффективность различных медикаментозных подходов к профилактике кардиотоксических эффектов, вызываемых противоопухолевой терапией. Включены данные по применению  $\beta$ -адреноблокаторов, иАПФ, БРА, статинов, ингибиторов SGLT-2 и АМКР.

Анализ исследований  $\beta$ -адреноблокаторов выявил противоречивые результаты. В то время как отдельные исследования демонстрируют протективный эффект в отношении снижения кардиотоксичности и улучшения ФВЛЖ, другие не обнаружили значимых различий между группами. Данные расхождения могут быть обусловлены вариабельностью протоколов (дозировка, время инициации терапии), характеристиками пациентов (возраст, сопутствующая патология) и применяемой противоопухолевой терапией.

ИАПФ и БРА (кандесартан) продемонстрировали положительное влияние на ФВЛЖ, особенно в комбинации с другими препаратами. Следует отметить, что большинство исследований было сфокусировано на кандесартане, а данные по другим БРА в контексте профилактики кардиотоксичности ограничены.

Статины (аторвастатин и розувастатин) показали эффективность в первичной профилактике кардиотоксичности, снижая частоту развития СН и других кардиоваскулярных событий.

Однако существующие исследования характеризуются неоднородностью дизайна и вариабельностью конечных точек, что затрудняет однозначную оценку эффективности статинов.

Ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали многообещающие результаты в снижении риска развития сердечной дисфункции, декомпенсации СН, общей смертности и госпитализации. Тем не менее, необходимо учитывать, что эти данные преимущественно получены в исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом и что требуются дополнительные исследования для оценки эффективности ингибиторов SGLT-2 у пациентов без диабета.

Систематический обзор имеет ряд ограничений, включая ограниченный размер выборки и продолжительность наблюдения, а также разнообразие режимов химиотерапии. Также ограничены данные о долгосрочных эффектах кардиопротекторной терапии.

Необходимы крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения эффективности и безопасности различных кардиопротекторных стратегий. Будущие исследования должны быть

сфокусированы на изучении оптимальных схем кардиопротекции, роли новых биомаркеров и долгосрочных эффектов профилактических вмешательств, а также на механизмах развития кардиотоксичности и генетических факторах предрасположенности.

## Выводы

Профилактика кардиотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией, остается важной проблемой в онкологии. На основании имеющихся данных,  $\beta$ -блокаторы, иАПФ, БРА, статины и ингибиторы SGLT-2 могут оказывать кардиопротекторное действие. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных стратегий профилактики и лечения кардиотоксичности с учётом индивидуальных факторов риска и применяемой противоопухолевой терапии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 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 Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(6):e98. doi: 10.1093/ehjci/jeac106.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2355-2362. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
4. Maier RH, Plummer C, Kasim AS, Akhter N, Ogundimu E, Maddox J, et al. Preventing cardiotoxicity in patients with breast cancer and lymphoma: protocol for a multicentre randomised controlled trial (PROACT). *BMJ Open*. 2022;12(12):e066252. doi: 10.1136/bmjopen-2022-066252
5. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
6. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2859-2868. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.495
7. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830
8. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, et al. Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial of High-Sensitivity Cardiac Troponin I-Guided Combination Angiotensin Receptor Blockade and Beta-Blocker Therapy to Prevent Anthracycline Cardiotoxicity: The Cardiac CARE Trial. *Circulation*. 2023;148(21):1680-1690. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274
9. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A, et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030-1037. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1726
10. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of  $\beta$ -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420-426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
11. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306-2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023

12. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
13. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2x2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021;143(25):2431-2440. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054698
14. Tajstra M, Dyrbus M, Rutkowski T, Skladowski K, Sosnowska-Pasiarska B, Góźdz S, et al. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer (MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial. *ESC Heart Fail*. 2023;10(5):3174-3183. doi: 10.1002/ehf2.14466
15. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(6):515-525. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad031
16. Hundley WG, D'Agostino R Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid*. 2022;1(9):10.1056/evidoa2200097. doi: 10.1056/evidoa2200097
17. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e018393. doi: 10.1161/JAHA.119.018393
18. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):233-241. doi: 10.1177/1074248418821721
19. Kettana KM, El-Haggar SM, Alm El-Din MA, El-Afify DR. Possible protective effect of rosuvastatin in chemotherapy-induced cardiotoxicity in HER2 positive breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Med Oncol*. 2024;41(8):196. doi: 10.1007/s12032-024-02426-1
20. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, Chen Y, Zhou L, Fang J, et al. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer. *JACC CardioOncol*. 2023;5(3):318-328. doi: 10.1016/j.jacc.2023.03.011
21. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Neilan TG, Lopez T, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Heart Fail*. 2024;12(1):67-78. doi: 10.1016/j.jchf.2023.08.026
22. Gongora CA, Drobní ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, Zafar A, Gong J, Zlotoff DA, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Cardiac Outcomes Among Patients Treated With Anthracyclines. *JACC Heart Fail*. 2022;10(8):559-567. doi: 10.1016/j.jchf.2022.03.006
23. Bhatti AW, Patel R, Dani SS, Khadke S, Makwana B, Lessey C, et al. SGLT2i and Primary Prevention of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Diabetes. *JACC CardioOncol*. 2024;6(6):863-875. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.001
24. Perelman MG, Brzezinski RY, Waissengrin B, Leshem Y, Bainhoren O, Rubinstein TA, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiooncology*. 2024;10(1):2. doi: 10.1186/s40959-023-00199-6
25. Daniele AJ, Gregoriotti V, Costa D, López-Fernández T. Use of EMPagliflozin in the prevention of CARDiotoxicity: the EMPACARD - PILOT trial. *Cardiooncology*. 2024;10(1):58. doi: 10.1186/s40959-024-00260-y
26. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-89. doi: 10.1002/ehfj.196

### Информация об авторах

**Саркисян Лусине Лоренцевна**, врач-кардиолог, аспирант, ассистент кафедры терапии №1, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID:0009-0001-2019-387X, lsarkisan2@gmail.com.

**Кручинова София Владимировна**, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 2 для больных с инфарктом миокарда, Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-7538-0437, skruchinova@mail.ru.

**Космачёва Елена Дмитриевна**, д.м.н., зав. кафедрой терапии №1 ФПК, зам. главного врача по лечебной работе, Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. ORCID:0000-0001-8600-0199, kosmachova\_h@mail.ru.

### Information about the authors

**Lusine L. Sarkisyan**, Cardiologist, Postgraduate Student, Assistant of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0001-2019-387X, lsarkisan2@gmail.com.

**Sofia V. Kruchinova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiology Department No. 2 for patients with myocardial infarction, Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky; Assistant of the Department of Therapy No. 1, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-7538-0437, skruchinova@mail.ru.

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapy No. 1, Faculty of Postgraduate Education, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-8600-0199, kosmachova\_h@mail.ru.

Получено / Received: 14.09.2025

Принято к печати / Accepted: 13.10.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42

## МУЛЬТИОМИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛОМНЫХ НАРУШЕНИЙ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Л.Ю. Никитина<sup>1</sup>, С.В. Буйкин<sup>2</sup>, В.Р. Вебер<sup>2</sup>, М.З. Гасанов<sup>2</sup>, С.Н. Авдеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

Настоящий обзор посвящён современному представлению о генетических и метаболомных основах развития, особенностях течения и терапии хронической обструктивной болезни лёгких, одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В нём проанализированы кандидатные гены заболевания, результаты полногеномных ассоциативных исследований, метаболомные изменения при ХОБЛ. Описаны методы метаболомного профилирования и варианты интегративных подходов в использовании этих данных в диагностике и лечении ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, гены кандидаты, метаболомика.

**Для цитирования:** Никитина Л.Ю., Буйкин С.В., Вебер В.Р., Гасанов М.З., Авдеев С.Н. Мультиомика хронической обструктивной болезни лёгких: от генетических и метаболомных нарушений к персонализированной медицине. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):28-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42.

**Контактное лицо:** Гасанов Митхат Зульфугарович, mitkhat.gasanov@novsu.ru.

## MULTI-OMICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: FROM GENETIC AND METABOLOMIC DISORDERS TO PERSONALIZED MEDICINE

L.Y. Nikitina<sup>1</sup>, S.V. Buikin<sup>2</sup>, V.R. Weber<sup>2</sup>, M.Z. Gasanov<sup>2</sup>, S.N. Avdeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

This review is devoted to the modern understanding of the genetic and metabolomic basis of development, features of the course and therapy of chronic obstructive pulmonary disease, one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. It analyzes candidate disease genes, results of genome-wide association studies, and metabolomic changes in COPD. It describes methods for metabolomic profiling and integrative approaches to using this data in the diagnosis and treatment of COPD.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, candidate genes, metabolomics.

**For citation:** Nikitina L.Y., Buikin S.V., Weber V.R., Gasanov M.Z., Avdeev S.N. Multi-omics of chronic obstructive pulmonary disease: from genetic and metabolomic disorders to personalized medicine. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):28-42. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-28-42.

**Corresponding author:** Mitkhat Z. Gasanov, mitkhat.gasanov@novsu.ru.

### Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — это гетерогенное прогрессирующее заболевание лёгких, являющееся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Основным фактором риска традицион-

но считается курение, однако лишь около 25% длительно курящих людей заболевает ХОБЛ [1]. Это свидетельствует о существенной роли генетической предрасположенности в восприимчивости к этой патологии. Семейные и близнецовые исследования показали, что наследуемость риска ХОБЛ может достигать ~60% [1].

За последние годы полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволили выявить сотни генетических вариантов, влияющих на риск развития и темпы прогрессирования ХОБЛ [2]. Параллельно активно развивается метаболомика — исследования глобального профиля метаболитов, — которая выявила системные метаболические нарушения при ХОБЛ. Интеграция генетических и метаболомных данных в рамках системной биологии предоставляет новые возможности для понимания патогенеза ХОБЛ, стратификации её фенотипов и поиска биомаркеров. В данном обзоре рассматриваются (1) генетические факторы развития ХОБЛ — ключевые гены и полиморфизмы, обнаруженные методами GWAS и кандидатного гена, и их вклад в патогенез; (2) метаболомные особенности ХОБЛ — изменённые метаболические пути (липидный, аминокислотный, энергетический обмен) и применяемые методы анализа; (3) интеграция генетической и метаболомной информации — примеры системно-биологических подходов к поиску причин развития, ранней диагностики и протекания ХОБЛ, метаболические локусы количественных признаков (QTL), потенциальные биомаркеры. Основные результаты суммированы в таблицах 1 и 2.

### Генетические факторы развития ХОБЛ

**Генетическая предрасположенность.** Накоплены убедительные доказательства того, что генетические факторы существенно влияют на риск развития ХОБЛ. Первым идентифицированным генетическим фактором риска стала врождённая недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина — точечная мутация гена *SERPINA1* (аллель Z, Glu342Lys), приводящая к дефициту этого ингибитора протеаз и раннему развитию эмфиземы [3]. Этот моногенный дефект присутствует примерно у 1–2% пациентов с ХОБЛ [4]. Кроме того, редкие семейные варианты в генах теломеразы *TERT* и фосфатазы *PTPN6* также были обнаружены у отдельных пациентов с ХОБЛ [1]. Однако большая часть генетической предрасположенности обусловлена совокупным эффектом множества частых полиморфизмов и средовыми факторами [5]. В последнюю декаду методы GWAS существенно расширили понимание генетической архитектуры ХОБЛ, выявив новые локусы, ранее не предполагавшиеся в патогенезе [2].

**Гены, выявленные GWAS.** Крупные международные GWAS и мета-анализы выявили ряд воспроизводимых ассоциаций между полиморфизмами и ХОБЛ (или близкими фенотипами, например, снижением показателей функции лёгких) [6]. К основным из них относятся локусы

в генах *HHIP*, *FAM13A*, *CHRNA3/CHRNA5*, *DSP*, *AGER* и *TGFB2* [1]. Локус на хромосоме 15q25, содержащий гены никотиновых ацетилхолиновых рецепторов *CHRNA3/CHRNA5* (а также соседний *IREB2*), был одним из первых значимых локусов, полученных в результате GWAS, ассоциированных с ХОБЛ [4]. Полиморфизм rs1051730 в гене *CHRNA3* ассоциирован с повышенным риском развития ХОБЛ у курильщиков с высокой табачной нагрузкой (более 20 пачко-лет либо порядка одной и более пачек сигарет в день на протяжении многих лет). Кроме того, носители этого варианта чаще демонстрируют выраженную эмфизему [7]. Полиморфизмы в кластере *CHRNA3/5* кодируют субъединицы никотиновых рецепторов, что может повышать чувствительность к никотину и риск зависимости. Это ведёт к большему количеству выкуриваемых сигарет и большей нагрузке табачным дымом (поведенческий путь). Возможен также прямой эффект на клетки дыхательных путей, усиливающий повреждение от табачных токсинов.

Другим консистентным локусом является ген *HHIP* (Hedgehog-interacting protein — белок взаимодействия с метаболическим путем Хайгельхог) в регионе 4q31. Ряд близко расположенных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в энхансерной области ~85 кб вверх от *HHIP* продемонстрировали ассоциацию как со сниженной функцией лёгких, так и с риском ХОБЛ. Эти аллели риска приводят к снижению экспрессии *HHIP* в лёгких. *HHIP* кодирует ингибитор сигнального пути Hedgehog, играющего ключевую роль в развитии лёгких. Показано, что уменьшение экспрессии *HHIP* при носительстве аллелей риска может нарушать нормальное ветвление и восстановление дыхательных путей (например, после табачного дыма), способствуя эмфизематозным изменениям [1].

Ген *FAM13A* (4q22) также устойчиво ассоциирован с ХОБЛ во многих популяциях. Полиморфизмы в интронных областях *FAM13A* (например, rs7671167) связаны с повышенной экспрессией этого гена в лёгочной ткани. Функционально *FAM13A* кодирует белок с доменом активирующего белка Rho-GTPазу (RhoGAP), участвующим в регуляции цитоскелета и, предположительно, эпителиально-мезенхимального перехода [1]. Повышение активности *FAM13A* может способствовать фиброзу или ремоделированию дыхательных путей через эффекты на клеточную адгезию и цитоскелет.

Ген *DSP* (6p24), кодирующий десмоплакин, был выявлен в нескольких GWAS как ассоциированный с ХОБЛ. Десмоплакин — структурный белок десмосом (межклеточных контактов), обеспечивающих механическую прочность эпителия. Вариант rs2076295 в *DSP* (6p24) до-

стоверно ассоциирован с ХОБЛ; показано, что аллель риска коррелирует с повышенной экспрессией DSP в лёгких [1]. Нарушение функции десмоплакина может ослаблять межклеточные соединения в альвеолярном эпителии, предрасполагая к его повреждению и развитию эмфиземы. Интересно, что мутации DSP могут способствовать развитию идиопатического лёгочного фиброза [1], что подчёркивает значимость стабильности межклеточных контактов в патологии лёгких.

Ещё одним значимым геном является *AGER* (6p21), кодирующий рецептор продуктов гликации (РПГ). SNP rs2070600 (G82S) в *AGER* был ассоциирован с ХОБЛ и снижением показателей функции лёгких во многих исследованиях. Этот полиморфизм приводит к структурной замене во внеклеточном домене РПГ и связан со сниженным уровнем растворимого РПГ в крови и мокроте у носителей аллеля риска [1]. РПГ экспрессируется главным образом на альвеолоцитах I типа и участвует в регуляции воспаления. Снижение уровня РПГ может отражать уменьшение поверхности альвеол и коррелирует с тяжестью эмфиземы; так, уменьшение РПГ в сыворотке предлагается как биомаркер прогрессирования эмфиземы. Предполагается, что данный полиморфизм влияет на эндцитоз рецепторов или на транскрипцию гена *AGER*, что в итоге приводит к снижению общего пула рецептора, нарушая его противовоспалительные функции.

Варианты в гене *TGFB2* (1q41), кодирующем цитокин TGF- $\beta$ 2, также ассоциированы с риском ХОБЛ [8]. Например, SNP rs1690789 в 3'-регуляторной области *TGFB2*. Функциональные опыты свидетельствуют о том, что рискованный аллель связан с пониженной экспрессией *TGFB2* в лёгких (в частности с уменьшением транскрипции в фибробластах) [1]. TGF- $\beta$ 2 вовлечён в развитие лёгочной ткани и регенерацию внеклеточного матрикса, сниженная активность сигнального пути трансформирующего фактора роста-бета может ослаблять репаративные процессы и способствовать деструкции лёгочной паренхимы.

Помимо перечисленных, GWAS выявили и другие локусы, вносящие меньший вклад в общую генетическую предрасположенность к ХОБЛ, то есть в суммарный полигенный риск развития заболевания. Так, ассоциации с ХОБЛ показали полиморфизмы в гене *RARB* (рецептор ретиноевой кислоты  $\beta$ ) [1], ряде генов комплекса *HLA*, например *HLA-DQ*, *-DR* [8], генах *HMOX1* (гемоксигеназа-1) и *NRF2* (транскрипционный фактор антиоксидантного ответа) и др. [7]. Эти данные подчёркивают полигенную природу наследственной предрасположенности к ХОБЛ, затрагивающей разнообразные биологические пути — от развития лёгких и поддержания

структур матрикса до воспалительных и детоксикационных процессов.

Примером современного подхода к поиску мишеней для лекарств — от крупномасштабного генетического скрининга до валидации на независимые данные и понимания на клеточном уровне является исследование Wang S. с коллегами [9]. В исследовании с использованием данных Британского биобанка были выявлены 6 генов белков, связанных с ХОБЛ. Наиболее значимые результаты были получены для *SCARF2*, каркасного белка, участвующего в различных клеточных процессах, в частности в регуляции роста и дифференцировки клеток. Этот белок взаимодействует с различными сигнальными путями, включая путь Hippo, высококонсервативный сигнальный путь, контролирующий размер органов посредством регуляции пролиферации и апоптоза клеток. Его основные компоненты — киназы MST и LATS, которые фосфорилируют и инактивируют транскрипционные ко-активаторы YAP/TAZ. При инактивации пути Hippo (например, при мутациях) YAP/TAZ накапливаются в ядре и включают гены, стимулирующие рост, что может приводить к увеличению органа и онкогенезу.

Повышение концентрации белка *SCARF2* в плазме крови снижает риск ХОБЛ. *SCARF2* был идентифицирован как многообещающая и, что важно, общая мишень для тяжёлых и распространённых заболеваний лёгких. Дальнейшие исследования (например, на модельных животных) должны быть сфокусированы на понимании точного механизма, с помощью которого *SCARF2* защищает легкие [9].

**Кандидатные гены и функциональные полиморфизмы.** Ещё до эры GWAS во многочисленных исследованиях методом кандидатных генов предпринимались попытки поиска связи между ХОБЛ и вариативностью генетической изменчивости в различных группах больных и популяциях. Хотя многие ранние результаты имели противоречивый характер, мета-анализы подтвердили роль некоторых из этих полиморфизмов. К классическим примерам можно отнести гены ферментов антиоксидантной защиты и детоксикации табачного дыма. Полиморфизмы гена микросомальной эпоксид-гидролазы *EPHX1* (например, замена Tyr113His, rs1051740) и глутатион-S-трансферазы *GSTP1* (Ile105Val, rs1695) значимо ассоциированы с риском ХОБЛ, по данным совокупного анализа; эти варианты, по-видимому, снижают активность соответствующих ферментов, что приводит к накоплению токсических продуктов дыма и усилению оксидативного стресса в лёгких [10]. Делеция гена *GSTM1* (нулевой генотип, приводящий к полному отсутствию фермента GST- $\mu$ 1) особенно рас-

пространена у больных с ХОБЛ: по данным мета-анализа, у пациентов с ХОБЛ частота *GSTM1*\*0/\*0 значительно выше, чем у здоровых, а отсутствие *GSTM1* ассоциировано с повышением шанса развития заболевания (ОШ ~2–2,5) [8]. Аналогично, мутация в *NAT2* (N-ацетилтрансфераза 2) с медленным ацелированием и полиморфизмы ферментов системы цитохромов P450 могут модифицировать индивидуальную чувствительность к компонентам табачного дыма.

Важную группу составляют полиморфизмы генов протеиназ и их ингибиторов, влияющие на баланс «протеазы/антипротеазы» в лёгких. Помимо уже упомянутого *SERPINA1*, активно изучались вариации в генах матриксных металлопротеиназ. В частности, функциональный SNP -82A>G (rs2276109) в промоторе гена *MMP12* (матриксной металлопротеиназы-12, макрофагальной эластазы) показал связь с риском ХОБЛ: так, аллель G был ассоциирован не только с более высокой активностью промотора, но и со сниженным риском развития ХОБЛ [11] (то есть оказывал защитное действие). Предполагается, что минорный аллель приводит к умеренному повышению экспрессии *MMP-12* в ранних периодах жизни, способствуя большему очищению дыхательных путей или развитию лёгочной ткани, что в итоге улучшает функцию лёгких. Однако сами пациенты с ХОБЛ имеют повышенные уровни *MMP-12* в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке, способствуя разрушению эластина и прогрессированию эмфиземы [11]. Таким образом, роль *MMP12* сложна: врождённые варианты могут влиять на закладку лёгких, тогда как приобретённая гиперпродукция фермента *MMP-12* макрофагами в ответ на хроническое воспаление, вызванное, например, курением, может усугубить течение заболевания, способствуя деградациии эластина и прогрессированию эмфиземы.

Из генов цитокинов и факторов иммунного ответа при ХОБЛ наибольшее внимание привлекали полиморфизмы промоторов генов белков TNF- $\alpha$  и IL1 $\beta$ , IL6, IL13, а также TGF- $\beta$ 1. Например, аллель A полиморфизма -308G>A гена *TNF* (rs1800629) ассоциирован с повышенной продукцией TNF- $\alpha$  и сывался с повышенным риском ХОБЛ у курильщиков европеоидной расы [8]. Полиморфизм гена *TGFB1* (например, rs1982073) также показывал связь с ХОБЛ: у носителей минорного аллеля повышена активность TGF- $\beta$ 1, что могло способствовать фиброзу мелких бронхов [8]. Однако результаты по генам цитокинов не всегда воспроизводимы из-за малых выборок и неоднородности популяций. Тем не менее, общий вывод состоит в том, что генетический фон, обуславливающий более сильный врождённый и приобретённый воспалительный

ответ на раздражители, повышает риск хронического повреждения лёгких.

Другие кандидатные гены, заслуживающие упоминания, включают полиморфизм гена рецептора витамина D *VDR*, ассоциированный с тяжестью эмфиземы; вариации гена *ADRB2* ( $\beta$ 2-адренорецептора), влияющие на ответ на бронходилататоры; полиморфизмы промотора гена оксигеназы-1 *HMOX1*, (число (GT)n-повторов), связанные с риском ХОБЛ у курильщиков, и др. Хотя вклад каждого из них невелик, в совокупности эти данные подтверждают полиэтиологическую природу ХОБЛ. На сегодняшний день можно говорить о том, что ХОБЛ — генетически сложное заболевание, при котором множество аллельных вариантов определяют предрасположенность или резистентность индивидуума к развитию ХОБЛ при наличии внешних факторов риска (курения, загрязнения воздуха и пр.). В таблице 1 приведены основные гены и полиморфизмы, ассоциированные с ХОБЛ, и их предполагаемые эффекты.

### Теломеры и ХОБЛ

Общеизвестна связь ХОБЛ с возрастом, которая заключается в том, что распространённость и тяжесть ХОБЛ значительно повышаются с возрастом, что связано с кумулятивным воздействием факторов риска и накоплением клеточных повреждений (укорочение теломер, старение клеток). Тем не менее появляется всё больше данных о том, что у молодых пациентов с ХОБЛ могут быть уникальные, ещё не изученные молекулярные причины болезни (например, генетическая предрасположенность) и их тщательное обследование (фенотипирование) поможет найти интегральные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза [12].

Специально разработанная панель включала гены, продукты синтеза которых относятся к трём ключевым биологическим путям, отвечающим за биогенез и функционирование митохондрий, функцию теломер и старение клеток, играющую важную роль в развитии ХОБЛ и интерстициального легочного фиброза (ИЛФ) [13]. Парные сравнения между группами показали, что в общей сложности 21 ген был изменён у молодых и пожилых испытуемых. В частности, молодые пациенты с ХОБЛ имеют уникальный молекулярный профиль, который отличается от профиля пожилых пациентов с ХОБЛ по генам *TERT*, *FEN1*, и от молодых пациентов с ИЛФ по гену *ERCC1*, что требует специфических подходов к фенотипированию. Выявлен новый потенциальный биомаркер ХОБЛ — ген *FEN1*. В ходе исследования получено молекулярное обоснование повышенной уязвимости групп куриль-

Таблица / Table 1

**Основные гены, ассоциированные с предрасположенностью к ХОБЛ, и их характеристики**  
**The main genes associated with predisposition to COPD and their characteristics**

Ген (локус)	Полиморфизм / аллель	Эффект ассоциации	Функциональная роль в патогенезе
<b>SERPINA1</b> (14q32)	Мутация PI Z (Glu342Lys)	ОШ >> 10; дефицит α1-антитрипсина → ранняя эмфизема	Отсутствие ингибитора эластазы → неконтролируемое разрушение эластина в лёгких [1].
<b>CHRNA3/CHRNA5</b> (15q25)	rs1051730 ( <i>CHRNA3</i> ), rs8034191 ( <i>CHRNA5</i> )	ОШ ~1.2–1.3; аллели риска чаще у курильщиков с тяжелым течением	Субъединицы никотиновых рецепторов повышают зависимость от никотина и токсическое воздействие курения [7].
<b>HHIP</b> (4q31)	rs13118928 (энхансер <i>HHIP</i> )	ОШ ~1.2; аллель риска снижает экспрессию <i>HHIP</i>	Ингибитор Hedgehog-пути; недостаток <i>HHIP</i> нарушает развитие и регенерацию лёгких, способствуя эмфиземе [1].
<b>FAM13A</b> (4q22)	rs7671167 (интрон <i>FAM13A</i> )	ОШ ~1.2; аллель риска повышает экспрессию <i>FAM13A</i>	RhoGAP-белок; усиление <i>FAM13A</i> может стимулировать фиброз и эпителиально-мезенхимальный переход [1].
<b>DSP</b> (6p24)	rs2076295 (интрон <i>DSP</i> )	ОШ ~1.2; ассоциирован с повышенной экспрессией <i>DSP</i>	Десмоплакин, компонент десмосом; снижают силу взаимодействия десмосомальных контактов, ослабляют межальвеолярные контакты и способствуют разрушению ткани [1].
<b>AGER</b> (6p21)	rs2070600 (G82S, экзон <i>AGER</i> )	ОШ ~1.3; аллель S снижает уровень sRAGE в крови	RAGE — рецептор на альвеолоцитах I типа; снижение RAGE отражает деструкцию и исчезновение альвеолярных перегородок и усиливает воспаление [1].
<b>TGFB2</b> (1q41)	rs1690789 (интрон <i>TGFB2</i> )	ОШ ~1.1; аллель риска → снижена экспрессия TGF-β2	TGF-β2 — фактор роста, регулирующий развитие лёгких и репарацию; низкая экспрессия ослабляет восстановление ткани [1].
<b>GSTM1</b> (1p13)	Null делеция (гомозигота)	ОШ ~2.5; отсутствие фермента <i>GSTM1</i> повышает риск ХОБЛ	Глутатион-S-трансфераза μ1; утрата фермента снижает детоксикацию и антиоксидантную защиту [8].
<b>GSTP1</b> (11q13)	rs1695 (Ile105Val)	ОШ ~1.2; аллель Val ассоциирован с повышенным риском	Глутатион-S-трансфераза π1; замена снижает активность фермента, усиливая окислительный стресс в лёгких [10].
<b>EPHX1</b> (1q42)	rs1051740 (Tyr113His)	ОШ ~1.2; аллель His (113H) повышает риск	Микросомальная эпоксидгидролаза; «медленный» аллель уменьшает инактивацию эпоксидов из дыма, увеличивая повреждение ткани [10].
<b>MMP12</b> (11q22)	rs2276109 (-82A>G, промотор)	ОШ ~0.7; G-аллель защищает от ХОБЛ (снижает риск)	Макрофагальная эластаза; более высокая базальная экспрессия <i>MMP12</i> в ранней жизни может улучшать развитие лёгких (но гиперэкспрессия при воспалении разрушает матрикс) [11].
<b>TNF</b>	Минорные аллели в промоторах	ОШ ~1.6; Повышают склонность к хроническому воспалению	Повышенная продукция провоспалительных цитокинов (TNF-α и др.) усиливает повреждение лёгочной ткани; [8].
<b>HMOX1</b>	Длинные (GT) <sub>n</sub> -повторы <i>HMOX1</i>	ОШ ~0.9; Увеличение количества повторов связано с риском у курильщиков	Вариабельность регуляции антиоксидантных ферментов (HO-1, Nrf2) определяет степень окислительного стресса [8].

**Примечание:** ОШ — отношение шансов развития ХОБЛ для носителей аллеля риска относительно нормального аллеля. Приведены ориентировочные оценки из крупных исследований; реальные эффекты могут варьироваться в разных популяциях.

**Note:** OSH is the ratio of the chances of developing COPD for carriers of the risk allele relative to the normal allele. Rough estimates from large studies are provided; the actual effects may vary in different populations.

щиков, пациентов с ХОБЛ и пациентов с ИЛФ, к COVID-19 через профиль экспрессии вирус-взаимодействующих белков (повышенная экспрессия TMPRSS2, фурина и ACE2 у курильщиков и пациентов с ХОБЛ/ИЛФ) [13].

Укорочение длины теломер лейкоцитов является независимым прогностическим фактором ранней смертности, ускоренного снижения функции лёгких и более частых обострений, которые были показаны у сингапурских пациентов с ИЛФ, подтверждая её универсальную клиническую значимость, ранее описанную на европейской выборке пациентов, подчеркивая необходимость внедрения оценки длины теломер лейкоцитов как прогностического фактора в клиническую практику [12].

Дополнительным подтверждением данной находки может рассматриваться исследование группы больных с ХОБЛ и ИЛФ из Японии. Результаты показали значимую обратную связь между уровнем теломер лейкоцитов в крови ХОБЛ и ИЛФ соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что укорочение теломер лейкоцитов связано с увеличением риска развития ХОБЛ и ИЛФ [14].

В проспективном исследовании группы курильщиков, больных с ХОБЛ у которых в последствии развился рак лёгких, было выявлено увеличение длины теломер лейкоцитов и маркеров уровня окислительного стресса (8-гидрокси-2'-деоксигуанозин). Еще за 3 года до постановки диагноза рака лёгких в этой группе регистрировались статистически значимые увеличения этих показателей. В то же время не было зарегистрировано статистически значимых ассоциаций с однонуклеотидными полиморфизмами генов [15].

За 10 лет наблюдения у пациентов с ХОБЛ, у которых с течением времени наблюдалась наиболее значимое укорочение теломер в группе ( $5248 \pm 855$  п.о.), определялся ухудшенный газообмен, снижение функции лёгких и внелёгочные поражения. Пациенты с самым низким показателем длины теломер лейкоцитов ( $5248 \pm 855$  п.о.) в течение периода наблюдения имели повышенный риск смерти [16].

Интересны наблюдения, описывающие сочетанный эффект длины теломер и полиморфизмов ряда генов. Например, при изучении связи между полиморфизмами генов *GSTM1* и *GSTT1*, укорочением длины теломер и риском развития ХОБЛ было обнаружено, что пациенты с ХОБЛ, несущие нулевой генотип *GSTM1*, имели более короткие теломеры по сравнению с пациентами с ненулевым генотипом; в контрольной группе наблюдалась обратная картина [17].

Есть данные о том, что укорочение теломер является не просто пассивным признаком ста-

рения, но и активным фактором развития заболеваний, существенно снижающим способность иммунной системы нормально функционировать в лёгких, что находит отражение в более тяжёлом течении и лечении таких заболеваний лёгких, как идиопатический фиброз лёгких, ХОБЛ, SARS-CoV-2 и рак лёгких [18].

Отмечаются тканеспецифичные особенности при анализе длины теломер, когда выявляется повышение количества ультракоротких теломер в клетках бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) по сравнению с лейкоцитами периферической крови. Данный факт находит свое отражение и в особенностях течения заболевания. В частности, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был ниже у пациентов с ультракороткими теломерами в БАЛ и ультракороткими теломерами в лейкоцитах крови по сравнению с пациентами без ультракоротких теломер в лейкоцитах [19].

Данные результаты свидетельствуют о возможности использования показателей длины теломеры в качестве интегрального общего (лейкоциты крови) и тканеспецифичного (БАЛ) прогностического биомаркера развития заболеваний лёгких.

## Метаболомика ХОБЛ

**Метаболические профили при ХОБЛ.** ХОБЛ традиционно рассматривается как заболевание лёгких, однако известно, что она имеет выраженные системные проявления (потеря массы тела, системное воспаление) и частую коморбидность. Метаболомные исследования — анализ совокупности малых молекул-метаболитов в биологических образцах — предоставляют ценную информацию об этих системных нарушениях. Метаболомика оперирует малыми молекулами (<1 кДа), которые являются конечными или промежуточными продуктами метаболических путей [20]. Для анализа используют высокопроизводительные методы, прежде всего протонную ядерно-магнитную резонансную спектроскопию (ЯМР-спектроскопия) и высокоэффективную жидкостную хроматографию – масс-спектрометрию (ВЭЖХ-МС). Эти методы позволяют профилировать широкий спектр метаболитов — от аминокислот, липидов и углеводов до продуктов микробиоты и окислительного метаболизма — в различных биологических жидкостях (кровь, моча, конденсат выдыхаемого воздуха, бронхоальвеолярный лаваж и др.) у пациентов и здоровых индивидов [20, 21]. Метаболомика является чувствительным инструментом, способным уловить даже небольшие изменения в биохимических путях, благодаря чему её рассматривают как перспективный подход к

выявлению биомаркеров риска заболевания и особенностей течения ХОБЛ [22]. Хотя пока не утверждено специфических метаболических биомаркеров ХОБЛ, накопленные данные проливают свет на патогенез и позволяют лучше понять системные эффекты болезни.

**Нарушенные метаболические пути.** Совокупный анализ результатов большого количества метаболомных исследований ХОБЛ показывает относительно консистентные изменения ряда метаболических путей у больных по сравнению со здоровыми людьми. В числе наиболее часто нарушенных при ХОБЛ путей отмечают следующие: (1) цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), связанный с энергетическим обменом; (2) обмен карнитинов и жирных кислот; (3) сфинголипидный путь (например, церамиды и сфингозин-1-фосфат); (4) обмен аминокислот с разветвлённой цепью (АРЦ) [21]. Общая картина метаболических нарушений при ХОБЛ включает дисбаланс анаболических и катаболических процессов, свидетельствующий о повышенной потребности в энергии, усиленном протеолизе и липолизе, а также о хроническом воспалении и окислительном стрессе.

В целом, метаболомные исследования указывают на то, что при ХОБЛ нарушены аминокислотный и липидный обмен, энергетические пути, а также наблюдается дисбаланс между про- и антиоксидантными системами [22]. Эти метаболические сдвиги могут способствовать системному воспалению, например, через активацию сигнального пути NF-κB и усиленную продукцию цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-8) [20]. В результате формируется порочный круг, когда метаболические нарушения усугубляют воспаление и окислительный стресс, что в свою очередь поддерживает патологический метаболический фенотип характерный для ХОБЛ.

Рассмотрим ключевые изменения более подробно.

**Аминокислотный обмен.** У больных с ХОБЛ часто обнаруживают сниженные концентрации АРЦ (лейцина, изолейцина и валина) в плазме крови по сравнению со здоровыми, особенно при тяжёлом течении и обострениях [20]. Так, в ряде работ методом ЯМР-спектроскопии было показано значимое уменьшение АРЦ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими индивидами без заболевания. Кроме того, у пациентов с выраженной кахексией и быстро прогрессирующим течением ХОБЛ наблюдались более низкие уровни АРЦ и их производных (например, 3-метилгистидина) наряду с повышением лактата и некоторых сахаров (фруктозы). Снижение АРЦ можно объяснить повышенным потреблением аминокислот в процессах глюконеогенеза и окисления для компенсации энергетическо-

го дефицита, а также потерей мышечной массы (ведь АРЦ в значительной мере представляют мышечный пул аминокислот). Интересно, что низкие уровни АРЦ и связанных метаболитов ассоциируются с худшим прогнозом течения заболевания: в одном исследовании у пациентов, умерших в течение 3 лет после начала заболевания, наблюдалось значительное уменьшение АРЦ и повышение лактата по сравнению с выжившими [20]. Также у кахектичных больных определялись повышенные уровни глутамина, аспартата, аргинина и аспарагина и сниженный уровень аминокадипата, β-аминоизобутирата и 1-метилгистидина [21]. Эти данные свидетельствуют о том, что усиленный катаболизм при ХОБЛ ведёт к истощению аминокислотных резервов. Снижение АРЦ и связанных с ними метаболитов коррелируют с мышечным истощением и нарушением синтеза белка, что клинически проявляется потерей веса, снижением толерантности к нагрузкам у пациентов и мышечной слабостью. Нарушения аминокислотного обмена могут также иметь прямые сигнальные последствия: например, дефицит лейцина может уменьшать активацию mTORC1 (мишень рапамицинового комплекса 1) и подавлять анаболизм, вызывая развитие саркопении [20].

**Энергетический (углеводный) обмен.** ХОБЛ сопровождается признаками неэффективного клеточного дыхания и сдвигом метаболизма в сторону анаэробного пути. У пациентов часто повышены уровни лактата в крови натощак, особенно после физической нагрузки, что отражает ранний переход к анаэробному гликолизу в скелетных мышцах из-за снижения оксигенации и мышечной выносливости. Метаболомный анализ плазмы действительно показывает повышенное содержание молочной кислоты (лактата) у больных с ХОБЛ по сравнению со здоровыми [20]. Нарушения затрагивают и центральные метаболические пути, такие как ЦТК. Так, например, в плазме крови тяжёлых пациентов (стадия GOLD 4) и в период обострений обнаруживают значительное повышение промежуточных метаболитов ЦТК — сукцината, фумарата, малата, α-кетоглутарата и связанных соединений (например, сукцинилкарнитин). Увеличение концентрации этих кислот интерпретируют как признак митохондриального стресса и неэффективной утилизации субстратов в ЦТК. В исследовании, в котором сравнивали метаболомные профили выживших и умерших пациентов с ХОБЛ, где у последних было значительно выше содержание сукцината, фумарата, малата и других метаболитов цикла Кребса, авторы предположили, что это было связано с усиленной потребностью в энергии при терминальной дыхательной недостаточности [21]. Эти наход-

ки подтверждены и в других работах: например, кластерный анализ метаболомных сетей выявил модуль, обогащённый ЦТК-метаболитами и ассоциированный с тяжестью ХОБЛ [21]. Таким образом, для ХОБЛ характерно состояние, при котором клетки (в том числе скелетная мускулатура) испытывают энергетическое голодание и переходят на менее эффективные пути получения энергии, что отражается повышением лактата и накоплением субстратов ЦТК.

Следует отметить возрастающий интерес к изучению влияния не отдельных метаболитов на появление и течение ХОБЛ, а гликома. В частности, было обнаружено, что содержание фукозы N-гликана IgG в сыворотках крови значительно ниже у пациентов с заболеваниями лёгких, такими как рак лёгких, ХОБЛ и ИЛФ. Это сообщение указывает на возможную полезность фукозы ядра N-гликана IgG в качестве нового биомаркера для пациентов с заболеваниями лёгких, в частности, ХОБЛ [23].

**Липидный обмен.** При ХОБЛ выявлен целый ряд изменений в профиле липидных молекул, отражающих как системное воспаление, так и перестройку метаболизма энергоносителей. В сыворотке крови пациентов стабильно фиксируются более низкие уровни фосфатидилхолинов (ФХ) — основных структурных фосфолипидов клеточных мембран — по сравнению со здоровыми. Одновременно повышаются концентрации лизофосфатидилхолинов (ЛФХ) — продуктов частичного гидролиза ФХ. Это соотношение (пониженные ФХ и повышенные ЛФХ) хорошо коррелирует с наличием системного воспаления и окислительного стресса, так как лизофосфолипиды образуются при действии фосфолипаз A2 и перекисном окислении липидов на фоне воспаления. Повышение ЛФХ может оказывать провоспалительное действие, привлекая иммунные клетки в очаг воспаления и вызывая эндотелиальную дисфункцию. Таким образом, сдвиг ФХ/ЛФХ при ХОБЛ интерпретируется как признак активации фосфолипаз и мембранного повреждения вследствие хронического воспаления [22].

Отдельного упоминания заслуживает сфинголипидный путь. Сфинголипиды (класс липидов, включающий церамиды, сфингомиелины, сфингозин-1-фосфат и др.) играют важную роль в регуляции смерти клеток, проницаемости сосудов и иммунных реакций. При ХОБЛ обнаруживаются характерные изменения сфинголипидного профиля. Например, в лёгочной ткани пациентов с тяжёлой эмфиземой обнаружено накопление сфингозин-1-фосфата (С1Ф) и парадоксальное снижение общего содержания церамидов по сравнению с контролем. Повышение С1Ф в лёгких может отражать компенсаторную реакцию, так как он обычно способствует выжи-

ванию клеток и репаративным процессам. Однако в плазме крови картина несколько иная: в ряде исследований у пациентов с ХОБЛ выявлены повышенные уровни отдельных церамидов и связанных сфинголипидов, причём особенно у мужчин [20]. Например, церамид С18:0 и N-стеароил-сфингозин были значимо повышены в сыворотке больных-мужчин с ХОБЛ. Сфинголипидный профиль также может отличаться у пациентов с различными фенотипами: сообщается, что пациенты с частыми обострениями имели повышенные уровни длинноцепочечных церамидов и пониженные — С1Ф, по сравнению с пациентами без обострений. Церамиды являются проапоптотическими и провоспалительными молекулами; их накопление в дыхательных путях может индуцировать гибель эпителиальных клеток и разрушение альвеол, способствуя эмфиземе. Действительно, корреляционный анализ показал положительную связь уровней церамидов с активностью каспазы-3 в лёгких больных с ХОБЛ, что указывает на вовлечённость церамид-индуцированного апоптоза в патогенезе эмфиземы. Снижение же С1Ф при частых обострениях может означать потерю его защитного (противовоспалительного) влияния, что ведёт к более выраженной воспалительной реакции [20]. Таким образом, при ХОБЛ наблюдается дисбаланс сфинголипидов: относительное накопление церамидов (особенно на системном уровне) и истощение пулов защитных молекул (таких, как С1Ф в условиях частого воспаления). Эти изменения делают сфинголипидный путь привлекательной мишенью для потенциальных терапевтических вмешательств (например, модуляции синтеза церамидов).

**Жирные кислоты и карнитины.** Метаболизм жирных кислот также затрагивается при ХОБЛ. Карнитины — переносчики длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии — демонстрируют аномальный профиль: у больных часто обнаруживают накопление ацилкарнитиннов (например, октаноилкарнитина С8, гексаноилкарнитина С10:1 и др.) в крови. Повышенные уровни ацилкарнитиннов указывают на неполное β-окисление жирных кислот в митохондриях, что может быть следствием гипоксии или дисфункции митохондрий в скелетных мышцах при ХОБЛ. Исследования показывают, что несколько ацилкарнитиннов значимо ассоциированы с диагнозом ХОБЛ, образуя единый модуль метаболитов, характерный для больных [21]. Одновременно у пациентов нередко снижены резерв свободного карнитина и повышены кетоновые тела (например, 3-оксомасляная кислота), что свидетельствует об усиленном жировом катаболизме из-за энергетического дефицита. Интересно, что нарушения метаболизма карнитина

и жирных кислот коррелируют с клиническими проявлениями: накопление некоторых ацилкарнитиннов и кетонных метаболитов отрицательно связано с индексом массы тела и мышечной массой пациентов (что ожидаемо, учитывая кахексию) [20]. Более того, уровни карнитинных производных связывают с уменьшением толерантности к физической нагрузке. Таким образом, метаболомика указывает на то, что у пациентов с ХОБЛ энергетические потребности отчасти покрываются за счёт усиленного липолиза, но утилизация жирных кислот неполная, что приводит к накоплению промежуточных метаболитов (ацилкарнитиннов) и потенцирует инсулинорезистентность и утомляемость мышц.

Кроме перечисленных, выявлены и другие метаболические изменения. Например, у больных с ХОБЛ часто повышены показатели окислительного стресса: продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, изопростаны) и нитрования белков (3-нитротирозин), что, однако, больше относится к протеомике, чем к метаболомике. Также в конденсате выдыхаемого воздуха пациентов обнаружива-

ют повышенные концентрации летучих органических веществ (пентан, пропан, этан и др.), отражающих окисление липидов и активность микробиома. Метаболомика мочи выявила различия в уровнях метаболитов, связанных с микробиотой кишечника (гиппураты, фенилкритиевая кислота), что может указывать на связь «лёгкие-кишечник» при ХОБЛ [20]. Однако центральными остаются именно четыре упомянутых класса: аминокислоты, энергетические метаболиты, липиды (фосфолипиды, сфинголипиды) и жирные кислоты/карнитины. В таблице 2 приведены некоторые ключевые метаболиты/классы метаболитов, изменения которых достоверно показаны при ХОБЛ, и их возможное значение.

*Методы метаболомного анализа.* В исследованиях, посвящённых изучению ХОБЛ, применяются как независимые от гипотезы неприцельные методы метаболомики (untargeted), так и прицельные количественные анализы отдельных метаболитов [21]. Независимый профиль получают обычно при помощи протонной ЯМР-спектроскопии или ВЭЖХ-МС. Например, ЯМР-

Таблица / Table 2

**Ключевые метаболиты, изменяющиеся у больных с ХОБЛ, и их предполагаемое патофизиологическое значение**  
**Key metabolites that change in patients with COPD and their suspected pathophysiological significance**

Метаболит(ы)	Изменение при ХОБЛ	Патофизиологическое значение
<b>Разветвлённые аминокислоты с разветвленной цепью</b> — валин, лейцин, изолейцин	Снижены в плазме (особенно при тяжёлой ХОБЛ и кахексии)	Усиленный мышечный катаболизм и использование аминокислот для получения энергии; связан с потерей мышечной массы и саркопенией [24]
<b>ЦТК-интермедиаты</b> — сукцинат, фумарат, малат и др.	Повышены при тяжёлом течении ХОБЛ, у пациентов с низкой выживаемостью	Стресс митохондриального метаболизма; неполное окисление субстратов в цикле Кребса при гипоксии и системном воспалении [24]
<b>Лактат</b> (молочная кислота)	Повышен в сыворотке в сравнении со здоровыми	Сдвиг метаболизма к анаэробному гликолизу; отражает мышечную гипоксию и низкую толерантность к физической нагрузке [24]
<b>Ацилкарнитины</b> (напр., окта-ноилкарнитин C8)	Повышены, накапливаются в крови больных	Признак неполного β-окисления жирных кислот в митохондриях; указывает на метаболическую неэффективность и инсулинорезистентность мышц [24]
<b>Фосфатидилхолины</b>	Снижены в плазме пациентов с ХОБЛ	Дефицит мембранных фосфолипидов, вероятно из-за повышенной активности фосфолипаз и окислительного стресса; коррелирует с воспалением [25]
<b>Лизофосфатидилхолины</b>	Повышены в плазме при ХОБЛ	Продукты расщепления фосфолипидов; высокие уровни указывают на разрушение клеточных мембран и могут усиливать воспалительный ответ [24]
<b>Церамиды</b> (класс сфинголипидов)	Отдельные церамиды повышены в легочной ткани при тяжёлой эмфиземе; уровни в плазме снижены при частых обострениях	Проапоптотические липиды; накопление церамидов способствует гибели клеток (например, альвеолоцитов) и развитию эмфиземы; маркер оксидативного стресса [24]
<b>Сфингозин-1-фосфат</b>	Повышен в лёгких при тяжёлой эмфиземе; снижены уровни при частых обострениях	Биологически активный сфинголипид: стимулирует выживание клеток и стабилизирует эндотелий; его снижение ассоциировано с ухудшением воспалительного контроля и частыми обострениями [24]

спектроскопия позволяет одновременно измерить десятки метаболитов в сыворотке (аминокислоты, липопротеин-частицы, некоторые углеводы и т.д.) [20]. Метод ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией более чувствителен и распознаёт сотни молекул: в одном из исследований с применением платформы Metabolon (неприцельный МС-анализ) удалось детектировать свыше 1000 метаболомных признаков, разбитых на метаболомные суперклассы (липиды, аминокислоты, углеводы, ксенобиотики и т.д.) [26]. Для подтверждения находок часто применяют прицельные методы, например, количественное определение конкретных карнитинов или цитокинов методом хроматографии с последующей МС. Также распространены газовая хроматография-МС для летучих метаболитов (в выдыхаемом воздухе) и флуориметрические методы для антиоксидантных метаболитов.

*Диагностические и прогностические возможности.* Метаболомика показала свой потенциал в дифференциальной диагностике ХОБЛ. Некоторые сочетания метаболитов позволяют отличить пациентов с ХОБЛ от курильщиков без обструкции с высокой точностью. Например, комбинация повышенного глицерофосфохолина (предшественник лизофосфолипида) и пониженных АРЦ в сыворотке практически однозначно указывала на наличие ХОБЛ у курильщика [20]. Другие работы предложили метаболомские индексы, учитывающие уровни нескольких аминокислот и ацилкарнитинов, для прогноза выживаемости пациентов [20,22]. Тем не менее, на сегодняшний день специфического биомаркера ХОБЛ на основе метаболита не внедрено в клинику [22]. Это связано с перекрытием метаболомских признаков разных заболеваний и влиянием множества факторов (диеты, сопутствующих болезней, лекарств) на метаболом. Для активного клинического использования данного инструментария требуются дальнейшие крупные исследования, с целью валидации предложенных метаболомских «подписей» ХОБЛ.

Метаболомика ценна не только диагностически, но и как инструмент исследования патогенеза и поиска мишеней для лечения. Выявленные нарушения метаболомских путей (АРЦ, карнитины, сфинголипиды) указывают на потенциальные точки приложения терапии. К примеру, принимаются попытки восполнения дефицита АРЦ и анаболических субстратов у кахектичных больных или, наоборот, ингибирования синтеза церамидов для защиты лёгочной паренхимы от апоптоза. Пока эти подходы находятся на этапе исследования. Таким образом, метаболомика при ХОБЛ — быстро развивающаяся

область, которая дополняет генетические и клинические данные, давая целостное представление о болезни, между тем, полученные данные требуют множества репликативных исследований перед полноценным внедрением в клиническую практику.

### Интеграция генетических и метаболомных данных

Современный подход к изучению сложных заболеваний, таких как ХОБЛ, предполагает объединение данных различных «омиксных технологий» (геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики) в рамках системной биологии. Системно-биологический анализ позволяет выявлять скрытые связи между молекулярными уровнями организации и фенотипами, а также определять причинно-следственные отношения. В отношении ХОБЛ такие подходы уже предпринимаются и дают перспективные результаты.

Одним из направлений интеграции является анализ метаболит-количественных признаков локусов (mQTL, от англ. metabolite quantitative trait loci). Этот подход схож с GWAS, но «фенотипом» выступает уровень определённого метаболита. Осуществляется поиск генетических вариантов, статистически значимо влияющих на концентрацию данного метаболита. Был выполнен масштабный mQTL-анализ плазмы у пациентов с ХОБЛ: генотипированы миллионы SNP и измерены ~1000 метаболитов. В результате выявлены 4281 SNP, ассоциированные с уровнями 109 метаболитов (~11% профиля) с достоверностью, превышающей геномный порог значимости [26, 27]. Иными словами, существенная доля метаболитов в крови находится под генетическим контролем. Однако примечательно, что практически ни один из этих метаболом-определяющих SNP не совпал с ранее известными GWAS-локусами, ассоциированными с самой ХОБЛ или функцией лёгких [25]. Лишь несколько mQTL-SNP оказались связанными с курением (например, в генах *CHRNA5/A3* и других) [26], но не было прямого перекрытия между генами, влияющими на риск ХОБЛ, и генами, влияющими на метаболиты у этих же пациентов. Данный факт указывает на то, что генетическая предрасположенность к самому заболеванию и генетическая регуляция метаболомского профиля — это во многом независимые наборы локусов. Возможное объяснение состоит в том, что многие метаболомские изменения при ХОБЛ имеют вторичный характер (как следствие заболевания), а не являются промежуточными фенотипами, непосредственно лежащими на пути от генотипа к болезни. Тем не менее, интеграция

mQTL-данных позволяет выявлять интересные взаимодействия. Например, было установлено, что вариации в регионах генов *PYROXD2* и *NAT8* объясняют почти 60% вариабельности уровня метаболита N<sup>2</sup>-ацетил, N<sup>6</sup>-метиллизина [26]. Хотя эти гены напрямую не связаны с ХОБЛ, понимание генетического контроля метаболитов может помочь отличить причинные метаболиты от эпифеноменов. В будущем объединение карт mQTL с данными GWAS ХОБЛ может выявить точки пересечения, где генетический вариант влияет и на метаболизм, и на заболевание, то есть настоящие молекулярные узлы патогенеза.

Другим подходом к установлению причинности является Менделевская рандомизация (MR), применяемая для оценки влияния метаболитов на риск ХОБЛ. MR использует генетические варианты (инструментальные переменные), влияющие на уровень метаболита, чтобы проверить, связан ли генетически детерминированный уровень метаболита с заболеванием. Если да — можно предположить, что метаболит вовлечён в патогенез. Анализ MR для 486 циркулирующих метаболитов позволил идентифицировать ряд метаболитов, потенциально влияющих на риск ХОБЛ: например, генетически обусловленные высокие уровни фруктозы, маргариновой кислоты (C17:0, насыщенная ЖК), гванозина, 2-стеароилглицерофосфохолина (вид фосфатидилхолина) и гексадекандиовой кислоты (C16 насыщенной дикарбоновой кислоты) ассоциированы с повышенным риском ХОБЛ [28]. Напротив, генетически повышенные уровни лактата, 5-оксопролина (пироглутамата), параксантина (метаболита кофеина), фениллактиата и N-ацетилглицина связаны со сниженным риском ХОБЛ. Всего было выявлены 7 «вредных» (фруктоза, маргарат, гуанозин, 2-стеароилглицерофосфохолин, гексадекандиоат, вещества с неизвестной химической структурой: X-02269, X-09789) и 8 «защитных» (лактат, 5-оксопролин, параксантин, фениллактиат, N-ацетилглицин, вещества с неизвестной химической структурой: X-10810, X-11552, X-14977) метаболитов, статистически значимо влияющих на вероятность развития ХОБЛ [28]. Эти результаты нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку метод Менделевской рандомизации имеет определённые ограничения, включая возможность плейотропных эффектов генетических вариантов и влияние неизмеренных конфаунд-факторов. Так, например, фруктоза как фактор риска согласуется с тем, что у больных с ХОБЛ часто наблюдается метаболический синдром и, возможно, само по себе высокое потребление с пищей фруктозы/глюкозы усугубляет лёгочное воспаление (через пути конечных продуктов гликирования). Защитная связь лактата была

неожиданной. Возможно, более высокий базальный лактат отражает лучшую способность мышц использовать гликолиз, может снижать их утомляемость и, следовательно, нагрузку на всю дыхательную систему, косвенно «защищая» лёгкие от последствий мышечной дисфункции. Тем не менее, имеющиеся данные показывают, что комбинация геномики и метаболомики может выявлять новые потенциальные мишени (например, ферменты синтеза церамидов, ключевые киназы): некоторые из обнаруженных метаболитов могут рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров ранней диагностики и особенностей течения заболевания или даже терапевтических целей (например, влияние диетического снижения фруктозы на течение ХОБЛ представляет исследовательский интерес).

Ещё одно направление интеграции — кластеризация пациентов по мульти-омическим данным. Поскольку ХОБЛ крайне гетерогенна (одни пациенты чаще страдают эмфиземой, другие — бронхитом, отличаясь по скорости прогрессирования и выраженностью системных проявлений и т.д.), существует интерес к подразделению ХОБЛ на молекулярные подтипы. В исследовании 2021 г. более 3000 участников из когорты COPDGene было профилировано по трём омическим уровням: транскриптомам крови, протеомам плазмы и метаболомам плазмы [29]. С помощью методов машинного обучения (автоэнкодеры, кластеризация в скрытом пространстве) авторы пытались выявить кластеры пациентов, однородные по молекулярным признакам. Оказалось, что оптимальное разделение по каждому из слоёв — два кластера (для транскриптома, для протеома и для метаболома отдельно) [29]. Интересно, что молекулярные кластеры не полностью совпадали между разными «омическими технологиями», но при этом в каждом типе данных выделялись свои группы пациентов с особыми клиническими чертами. Например, кластеры на основе транскриптома характеризовались повышением экспрессии генов врождённого иммунитета и присутствием бактериальной составляющей, тогда как кластеры по протеому — изменением путей ремоделирования внеклеточного матрикса легочной ткани, а по метаболому — различиями в стероидных гормонах и групп липидов. Когда данные всех трёх «омических технологий» объединяли, удавалось выделить комплексные подгруппы пациентов с ХОБЛ, которые различались по возрасту, тяжести обструкции, диффузионной способности лёгких и другим параметрам. Эти результаты являются практическим примером того, как применение мульти-омических данных позволяет выявить клинически значимую гете-

рогенность ХОБЛ. В частности, было показано, что сочетание метаболомных и геномных данных позволяет сформировать подгруппы пациентов ХОБЛ: например, у некоторых пациентов преобладают метаболические нарушения (высокие карнитины, дислипидемия) и это ассоциировано с определенными генетическими вариантами и клиническим фенотипом, характеризующимся кахексией и частыми обострениями, тогда как у других метаболом относительно сохранён, но доминируют генетические маркеры, связанные с эмфиземой, и соответствующий фенотип (эмфизематозный тип, худые пациенты) [29].

Подобная системная стратификация больных с ХОБЛ может иметь практическое значение для персонализированной медицины. Выявление молекулярно-гомогенных подгрупп позволит таргетировать специфические патогенетические процессы: например, пациентам с «метаболическим» подтипом — предлагать нутритивную поддержку и метаболические модуляторы, а пациентам со «структурно-матриксным» подтипом — антипротеазную или антифибротическую терапию. Несмотря на то, что эти подходы являются исследовательскими, опыт их применения в ведении пациентов с другими заболеваниями (например, онкологическими) демонстрирует хорошие результаты в виде положительного влияния на течение и прогноз заболевания [29].

*Поиск биомаркеров и терапевтических мишеней.* Интеграция геномики и метаболомики открывает новые возможности для поиска надежных биомаркеров ХОБЛ. Например, комбинация генетического риска и метаболических показателей может дать более точную модель прогноза скорости снижения функции лёгких. Также есть попытки связать генетические варианты с определёнными метаболитами, чтобы понять, какие изменения являются непосредственным следствием генетических мутаций. В приведённом выше исследовании mQTL было выявлено несколько SNP в генах, например, *CYP2A6*, *UGT*, связанных с обработкой лекарств и токсинов, которые одновременно ассоциированы и с уровнем определённых метаболитов (включая ксенобиотики), и с показателями эмфиземы (процент эмфиземы на компьютерной томограмме грудной клетки) [26]. Таким образом, генетика детоксикации влияет на накопление определённых химических веществ в организме, что в итоге сказывается на состоянии лёгких. Такие находки делают возможным метаболический мониторинг генетически уязвимых пациентов.

Несмотря на то, что пока ни один отдельный метаболит или генетический маркер не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью, совокупность маркеров (панели)

рассматривается в качестве перспективного инструмента. Например, предложены панели из 5–10 метаболитов (включая ацилкарнитины, несколько аминокислот и сфинголипид) для отличия ХОБЛ от бронхиальной астмы и здоровых лиц с довольно высокой точностью ( $AUC > 0.8$ ) [30]. В сочетании с генетическими данными точность классификации может повыситься ещё больше.

В контексте лечения интегративные исследования позволили выявить потенциально «лекарственно-пригодные» гены. Так, анализ сочетания GWAS ХОБЛ с данными экспрессии изучаемых генов и метаболомики привёл к идентификации генов-кандидатов для репозиционирования лекарств [31]. Так, полиморфизмы гена *MMP9* (матриксная металлопротеиназа-9) слабее ассоциированы с ХОБЛ, чем *MMP12*, однако уровень *MMP-9* при ХОБЛ повышен, а ингибиторы *MMP-9* уже существуют и теоретически могут замедлять разрушение лёгочной ткани. Другой пример — *ADRB2*: ген GWAS не выявлялся, но косвенные метаболомные данные и результаты транскриптомики предполагают, что вариабельность сигнала  $\beta_2$ -адренорецепторов влияет на фенотипы ХОБЛ, что поддерживает применение  $\beta_2$ -агонистов. Таким образом, системная биология может подсказать новые нестандартные подходы к терапии.

## Заключение

Проведённый анализ данных геномики и метаболомики демонстрирует, что патобиология ХОБЛ формируется на нескольких взаимосвязанных уровнях: от генетической предрасположенности до системных метаболических нарушений. В генетических исследованиях были обнаружены многочисленные генетические факторы, определяющие предрасположенность к ХОБЛ (от редких высокоэффективных мутаций, например, в *SERPINA1*, до множества распространённых полиморфизмов с малыми эффектами, затрагивающих биологические пути развития лёгких, воспаления, детоксикации и репарации ткани). Метаболомные исследования показали, что ХОБЛ сопровождается глубокими системными метаболическими нарушениями (энергетическим дефицитом, ускоренным катаболизмом белков и липидов, дисбалансом липидных медиаторов), которые не только отражают тяжесть заболевания, но и вносят вклад в его прогрессию (например, через поддержание хронического воспаления). Интеграция генетических и метаболомных данных в рамках системной биологии позволяет строить многоуровневые модели ХОБЛ. Уже сейчас такие подходы выявляют новые потенциальные биомар-

керы (комбинации метаболитов и генетических вариантов), помогают разделить пациентов на молекулярные подтипы и наметить перспективные мишени для терапии. Например, mQTL-анализ и МР показали конкретные метаболиты, потенциально влияющие на риск ХОБЛ, что даёт идеи для профилактических или лечебных вмешательств (диетических или фармакологических).

Следующие шаги — проведение крупных исследований с многократным мультиомиксным профилированием пациентов, что позволит отслеживать динамику молекулярных изменений по мере прогрессирования ХОБЛ и ответа на лечение. Это поможет отличить причину от следствий и выявить ранние предикторы быстрого ухудшения (например, специфические метаболомные паттерны у генетически уязвимых курильщиков задолго до клинических проявлений ХОБЛ). Кроме того, функциональные эксперименты *in vitro* и *in vivo* необходимы для подтверждения гипотез, возникших из корреляционных омиксных данных. К примеру, таргетирование (разработка специализированных лекарств) пути Hedgehog (например, агонистов ННПР или ингибиторов нижележащих компонентов пути, которые смогли бы восстановить нормальную регуляцию и замедлить развитие

эмфиземы) или сфинголипидного пути (снижение проапоптотических церамидов (например, С16:0, С18:0) в альвеолоцитах для предотвращения их гибели и разрушения альвеолярных перегородок) — привлекательные стратегии, но требующие понимания, будет ли такое вмешательство эффективным, не вызовет ли оно непредвиденных побочных эффектов и для каких именно подгрупп пациентов оно будет наиболее полезно».

Таким образом, объединяя силу геномики и метаболомики, исследователи все глубже проникают в суть ХОБЛ как системного, многофакторного заболевания. Ожидается, что такие интегративные подходы приведут к появлению персонализированных маркеров и точечных методов терапии, способных замедлить прогрессирование ХОБЛ и улучшить качество жизни пациентов. Уже сейчас становится понятным, что будущие успехи в борьбе с ХОБЛ будут связаны не только с отказом от курения, но и с учётом индивидуального молекулярного профиля каждого пациента.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Werder RB, Zhou X, Cho MH, Wilson AA. Breathing new life into the study of COPD with genes identified from genome-wide association studies. *Eur Respir Rev.* 2024;33(172):240019. doi: 10.1183/16000617.0019-2024
2. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):485-496. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5
3. Буйкин С.В., Пузырев В.П. Альфа 1 антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2004;(1):92–98. Buikin S.V., Puzyrev V.P. Alpha1 antitrypsin deficiency. prospect screening. the first report. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2004;(1):92–98 (In Russ.). eLIBRARY ID: 9126426 EDN: HRSOHV
4. Pillai SG, Ge D, Zhu G, Kong X, Shianna KV, Need AC, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet.* 2009;5(3):e1000421. doi: 10.1371/journal.pgen.1000421
5. *Генетика бронхолегочных заболеваний.* Под ред. Огородова Л.М., Пузырёв В.П. М.: Атмосфера. 2010. Ogorodova LM, Puzyryov VP, eds. *Genetika bronkholegочnykh zabolevaniy.* Moscow: Atmosfera. 2010 (In Russ.)
6. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(5):564-574. doi: 10.1164/rccm.201905-1017OC
7. Pillai SG, Kong X, Edwards LD, Cho MH, Anderson WH, Coxson HO, et al. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(12):1498-1505. doi: 10.1164/rccm.201002-0151OC
8. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1385-1393. doi: 10.2147/COPD.S134161
9. Wang S, Yue Y, Wang X, Tan Y, Zhang Q. SCARF2 is a target for chronic obstructive pulmonary disease: Evidence from multi-omics research and cohort validation. *Aging Cell.* 2024;23(10):e14266. doi: 10.1111/ace1.14266
10. Yang Q, Huang W, Yin D, Zhang L, Gao Y, Tong J, et al. EPHX1 and GSTP1 polymorphisms are associated with COPD risk: a systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2023;14:1128985. doi: 10.3389/fgene.2023.1128985
11. Gilowska I, Majorczyk E, Kasper Ł, Bogacz K, Szczegieliński J, Kasper M, et al. The role of MMP-12 gene polymorphism - 82 A-to-G (rs2276109) in immunopathology of COPD in polish patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):19. doi: 10.1186/s12881-019-0751-9
12. Kam MLW, Chong ST, Chan SH, Swigris JJ, Chew EL, Tan YH, et al. First ever characterisation of the effects of short telomeres in a Singapore interstitial lung disease cohort. *Respir Invest.* 2024;62(3):348-355. doi: 10.1016/j.resinv.2024.02.004

13. Maremanda KP, Sundar IK, Li D, Rahman I. Age-Dependent Assessment of Genes Involved in Cellular Senescence, Telomere, and Mitochondrial Pathways in Human Lung Tissue of Smokers, COPD, and IPF: Associations With SARS-CoV-2 COVID-19 ACE2-TMPRSS2-Furin-DPP4 Axis. *Front Pharmacol.* 2020;11:584637. doi: 10.3389/fphar.2020.584637
14. Zhu Y, Meng Y, Zhang Y, Karlsson IK, Hägg S, Zhan Y. Genetically determined telomere length and its association with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung disease in biobank Japan: A Mendelian randomization study. *Heliyon.* 2023;10(1):e23415. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23415
15. Córdoba-Lanús E, Montuenga LM, Domínguez-de-Barros A, Oliva A, Mayato D, Remírez-Sanz A, et al. Oxidative Damage and Telomere Length as Markers of Lung Cancer Development among Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Smokers. *Antioxidants (Basel).* 2024;13(2):156. doi: 10.3390/antiox13020156
16. Córdoba-Lanús E, Cazorla-Rivero S, García-Bello MA, Mayato D, Gonzalvo F, Ayra-Plasencia J, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res.* 2021;22(1):56. doi: 10.1186/s12931-021-01616-z
17. Tacheva T, Zienoldiny-Narui S, Dimov D, Vlaykova D, Miteva I, Vlaykova T. The Leucocyte Telomere Length, GSTM1 and GSTT1 Null Genotypes and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(8):3757-3769. doi: 10.3390/cimb44080257
18. Ruiz A, Flores-Gonzalez J, Buendia-Roldan I, Chavez-Galan L. Telomere Shortening and Its Association with Cell Dysfunction in Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):425. doi: 10.3390/ijms23010425
19. Cagsin H, Uzan A, Tosun O, Rasmussen F, Serakinci N. Tissue-Specific Ultra-Short Telomeres in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2751-2757. doi: 10.2147/COPD.S267799
20. Bowler RP, Jacobson S, Cruickshank C, Hughes GJ, Siska C, Ory DS, et al. Plasma sphingolipids associated with chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):275-284. doi: 10.1164/rccm.201410-1771OC
21. Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, Janowitz T, Jodrell D, Tal-Singer R, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *Mol Biosyst.* 2012;8(12):3125-3133. doi: 10.1039/c2mb25194a
22. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3341-3348. doi: 10.2147/COPD.S176122
23. Kanto N, Ohkawa Y, Kitano M, Maeda K, Shiida M, Ono T, et al. A highly specific antibody against the core fucose of the N-glycan in IgG identifies the pulmonary diseases and its regulation by CCL2. *J Biol Chem.* 2023;299(12):105365. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105365
24. Godbole S, Bowler RP. Metabolome Features of COPD: A Scoping Review. *Metabolites.* 2022;12(7):621. doi: 10.3390/metabo12070621
25. Ran N, Pang Z, Gu Y, Pan H, Zuo X, Guan X, et al. An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolites.* 2019;9(6):111. doi: 10.3390/metabo9060111
26. Gillenwater LA, Pratte KA, Hobbs BD, Cho MH, Zhuang Y, Halper-Stromberg E, et al. Plasma Metabolomic Signatures of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Impact of Genetic Variants on Phenotype-Driven Modules. *Netw Syst Med.* 2020;3(1):159-181. doi: 10.1089/nsm.2020.0009
27. Naz S, Kolmert J, Yang M, Reinke SN, Kamleh MA, Snowden S, et al. Metabolomics analysis identifies sex-associated metabolotypes of oxidative stress and the autotaxin-lysoPA axis in COPD. *Eur Respir J.* 2017;49(6):1602322. doi: 10.1183/13993003.02322-2016
28. Zhang Y, Ma X, Wu F, Sun Y, Mou H, Liu X, et al. The relationship between genetic prediction of 486 blood metabolites and the risk of COPD: mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2025;15(1):7349. doi: 10.1038/s41598-025-92216-0
29. Gillenwater LA, Helmi S, Stene E, Pratte KA, Zhuang Y, Schuyler RP, et al. Multi-omics subtyping pipeline for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255337. doi: 10.1371/journal.pone.0255337
30. Liang Y, Gai XY, Chang C, Zhang X, Wang J, Li TT. Metabolomic Profiling Differences among Asthma, COPD, and Healthy Subjects: A LC-MS-based Metabolomic Analysis. *Biomed Environ Sci.* 2019;32(9):659-672. doi: 10.3967/bes2019.085
31. Johnson RK, Brunetti T, Quinn K, Doenges K, Campbell M, Arehart C, et al. Discovering metabolite quantitative trait loci in asthma using an isolated population. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(5):1807-1811.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.002

### Информация об авторах

**Никитина Лидия Юрьевна**, д.м.н., доцент, врач методист отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Ппульмонология», ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>, [nikitina\\_l\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru).

**Буйкин Степан Вячеславович**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3245>, [buikin@mail2000.ru](mailto:buikin@mail2000.ru).

**Вебер Виктор Робертович**, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой внутренних болезней, научный руководитель Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7854-0849>, [Viktor.Veber@novsu.ru](mailto:Viktor.Veber@novsu.ru).

### Information about the authors

**Lidiya Yu. Nikitina**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Methodologist at the Department of Personnel Policy Analysis and Monitoring of Medical Care at the National Medical Research Center for Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7722-5457>, [nikitina\\_l\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:nikitina_l_yu@staff.sechenov.ru).

**Stepan V. Buikin**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2648-3245>, [buikin@mail2000.ru](mailto:buikin@mail2000.ru).

**Viktor R. Weber**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Internal Diseases, Scientific Director of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7854-0849>, [Viktor.Veber@novsu.ru](mailto:Viktor.Veber@novsu.ru).

**Mitkhat Z. Gasanov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Deputy Director of the Medical Institute, Novgorod State University n. a. Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, [mitkhat.gasanov@novsu.ru](mailto:mitkhat.gasanov@novsu.ru).

**Гасанов Митхат Зульфугарович**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, заместитель директора Медицинского института, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>, [mitkhat.gasanov@novsu.ru](mailto:mitkhat.gasanov@novsu.ru)

**Авдеев Сергей Николаевич**, д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой пульмонологии, директор клиники пульмонологии и респираторной медицины, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru).

**Sergey N. Avdeev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, acad. RAS, Head of the Department of Pulmonology, Director of the Clinic of Pulmonology and Respiratory Medicine, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>, [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru).

Получено / Received: 23.10.2025

Принято к печати / Accepted: 19.11.2025

© Коллектив авторов, 2025  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-4-43-50>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОМИАЛГИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

О.А. Кирносова<sup>1</sup>, А.Д. Никитина<sup>2</sup>, Н.М. Никитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

По данным Всемирной организации здравоохранения, боль остаётся одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью. Современное понимание боли базируется на биопсихосоциальной модели. Хронический болевой синдром (ХБС) у больных с ревматическими заболеваниями представляет собой сложный многоуровневый континуум, часто смешанный по происхождению, в котором сочетаются ноцицептивные, нейропатические и ноципластические механизмы. В обзоре анализируется место центральной сенситизации (ЦС) и фибромиалгии (ФМ) в поддержании персистенции боли у пациентов ревматологического профиля, представлены данные систематических обзоров и мета-анализов о распространённости ФМ при различных ревматических заболеваниях и её влиянии на клинические индексы активности заболевания и качество жизни пациентов. Обсуждаются современные терапевтические подходы к коррекции ЦС и ФМ, включая немедикаментозные методы, препараты центрального действия и перспективы применения ингибиторов янус-киназы (JAK), способных воздействовать как на воспалительные, так и на нейроиммунные механизмы боли.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, ревматоидный артрит, спондилоартриты, фибромиалгия, хроническая боль, центральная сенситизация, ноципластическая боль.

**Для цитирования:** Кирносова О.А., Никитина А.Д., Никитина Н.М. Клиническое значение фибромиалгии при ревматических заболеваниях: особенности диагностики и терапевтические стратегии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):43-50. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-43-50.

**Контактное лицо:** Ольга Андреевна Кирносова, [olga.kirnosova@mail.ru](mailto:olga.kirnosova@mail.ru).

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF FIBROMYALGIA IN RHEUMATIC DISEASES: DIAGNOSTIC ASPECTS AND THERAPEUTIC STRATEGIES

О.А. Kirnosova<sup>1</sup>, A.D. Nikitina<sup>2</sup>, N.M. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

<sup>2</sup>National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia

According to the World Health Organization, pain remains one of the leading causes for seeking medical care. The modern understanding of pain is grounded in the biopsychosocial model, reflecting its complex and multidimensional nature. In patients with rheumatic diseases, chronic pain represents a multifactorial continuum that often integrates nociceptive, neuropathic, and nociplastic mechanisms. This review analyzes the role of central sensitization (CS) and fibromyalgia (FM) in sustaining chronic pain among patients with rheumatic diseases, summarizing evidence from recent systematic reviews and meta-analyses on the prevalence of FM across rheumatic disorders and its impact on disease activity indices and quality of life. Current therapeutic strategies aimed at modulating CS and FM are discussed, including non-pharmacological interventions, centrally acting pharmacotherapies, and the emerging potential of Janus kinase (JAK) inhibitors, which may modulate both inflammatory and neuroimmune mechanisms of pain.

**Keywords:** rheumatic diseases, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, fibromyalgia, chronic pain, central sensitization, nociplastic pain.

**For citation:** Kirnosova O.A., Nikitina A.D., Nikitina N.M. Clinical significance of fibromyalgia in rheumatic diseases: diagnostic aspects and therapeutic strategies. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):43-50. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-43-50.

**Corresponding author:** Olga A. Kirnosova, [olga.kirnosova@mail.ru](mailto:olga.kirnosova@mail.ru).

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), боль остаётся ведущей причиной обращения пациентов за медицинской помощью и одним из главных факторов, определяющих снижение качества жизни, утрату трудоспособности и социальную дезадаптацию при широком спектре заболеваний [1]. Значение болевого синдрома в ревматологии трудно переоценить — от острой воспалительной боли до изматывающей хронической, влияющей на работоспособность, сон и качество жизни пациентов. Особое внимание исследователей приковано к хроническому болевому синдрому (ХБС), который у ревматологических пациентов представляет собой многоуровневый клинический континуум, часто смешанный по происхождению: одновременно присутствуют ноцицептивные (воспаление, структурные изменения), нейропатические и всё чаще ноципластические процессы [2–4].

Более того, пациенты с воспалительными артропатиями нередко предъявляют жалобы на боль, которая не всегда коррелирует с объективной активностью воспалительного процесса. На практике подобный диссонанс часто приводит к ложной интерпретации активности заболевания и ошибочной эскалации противовоспалительной терапии, включая необоснованную смену генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных средств (тсБВП) [5]. Современные исследования свидетельствуют о том, что у таких пациентов формируется особый фенотип боли, не связанный напрямую с периферическим воспалением, а отражающий механизмы центральной сенситизации (ЦС) [4]. По определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP, 2016), ЦС — это «повышенная чувствительность ноцицептивных нейронов центральной нервной системы к нормальному или подпороговому афферентному воздействию»<sup>1</sup>. ЦС проявляется гипералгией, аллодинией и генерализацией боли вне первоначальной области поражения (вторичной гипералгией). Однако за этими клиническими терминами скрываются сложные молекулярно-клеточные механизмы: активация NMDA-рецепторов, усиление глутаматергической трансмиссии и феномен «wind-up» или «взвинчивания» в дорсальных рогах спинного мозга,

изменение экспрессии каналов (TRPV1, NaV), а также перестройка синаптических связей, ведущая к длительной нейропластичности [4, 6, 7].

При этом комплекс симптомов, обусловленных процессами ЦС, может укладываться в клиническую картину другой самостоятельной нозологии — фибромиалгии (ФМ). Клиника ФМ крайне многогранна: помимо боли, пациенты отмечают выраженную усталость, страдают от нарушений сна («сон без отдыха»), когнитивных трудностей («fibro fog»), эмоциональной лабильности и расстройств тревожно-депрессивного спектра. ФМ нередко ассоциируется с другими «центрально-сенситизированными» синдромами, такими как синдром раздражённого кишечника, головная боль напряжения, мигрень, синдром беспокойных ног, а также хроническая тазовая боль [4, 8, 9]. Следует отметить, что ФМ часто остаётся недооценённой и недиагностированной, особенно при сочетании с другими хроническими заболеваниями. Отчасти это объясняется отсутствием специфических лабораторных и инструментальных маркеров: диагноз устанавливается исключительно клинически, на основании критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), включающих оценку распространённости боли и степени тяжести симптомов [10, 11]. Именно эта диагностическая сложность делает ФМ «невидимым спутником» многих ревматических заболеваний.

Настоящий обзор посвящён анализу современных представлений о взаимосвязи воспалительных и центральных механизмов боли при ревматических заболеваниях, клиническому значению Американская коллегия ревматологов миалгии как феномена центральной сенситизации в этой группе заболеваний, а также современным направлениям дифференциальной диагностики и подходам к терапии этого сложного клинического континуума.

### Фибромиалгия: история, диагностические критерии и эпидемиология

Впервые термин «ФМ» был предложен в 1976 г. американским ревматологом Р.К. Hench для обозначения хронического болевого состояния без признаков воспаления и структурных изменений суставов, заменяя прежний термин «fibrositis» [12]. Позднее канадские исследователи Н.А. Smythe и Н. Moldofsky, объединив усилия, предложили диагностические критерии «синдрома фибромиалгии», основанные на ранее упомянутых основных симптомах [13]. Однако признание в качестве самостоятельного заболевания ФМ получила только в 1981 г. благодаря исследованиям М. Yunus, который предложил

<sup>1</sup> International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021 <https://icd.who.int/browse11>. Licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0 IGO licence (CC BY-ND 3.0 IGO).

рассматривать её как дисфункциональный болевой синдром, связанный с механизмами ЦС, и сформулировал первые диагностические критерии первичной ФМ [14]. В 1990 г. ACR утвердили первые официальные диагностические критерии, основанные на распространённой боли и выявлении болезненных («тендерных точек», tender points) зон [15]. Несмотря на важность этого шага, критерии подверглись критике за ограниченную прогностическую валидность и сложности применения алгометрии давления в широкой клинической практике. Позднее F. Wolfe, один из авторов оригинальных критериев, наряду с H. Smythe и M. Yunus выступил инициатором пересмотра этих критериев сначала в 2010-2011 гг., а затем в 2016 г. Современное определение, сформулированное ACR в 2010 и уточнённое в 2016 гг., описывает ФМ как хронический генерализованный болевой синдром, сопровождающийся повышенной чувствительностью к боли, усталостью, нарушением сна, когнитивными и эмоциональными расстройствами (трудности с концентрацией внимания, проблемы с памятью, тревога и депрессия), а также функциональными соматическими нарушениями (синдром раздраженного кишечника (СРК), дисфункция височно-нижне-челюстного сустава, неспецифическая боль в спине, хроническая тазовая боль и др.), при этом симптомы с похожей интенсивностью и на одинаковом уровне сохраняются в течение  $\geq 3$  мес. [10, 11].

В мировой литературе по-прежнему сохраняются споры относительно разделения ФМ на «первичную» и «вторичную». Предложенные M. Yunus и соавт. критерии ФМ, равно как и диагностические критерии ACR от 2010 г., подразумевают в качестве одного из обязательных критериев ФМ отсутствие иного заболевания, объясняющего боль, в то время как уточненные ACR в 2016 г. критерии ФМ, напротив, подчеркивают, что наличие других заболеваний, как минимум, не исключает диагноза «ФМ» [10, 11, 13–15]. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) ФМ также классифицируется как самостоятельное заболевание, входящее в рубрику «первичная хроническая боль». Некоторые исследователи с уверенностью сообщают о том, что ФМ предполагает наличие характерных коморбидных состояний, в том числе различных ревматических заболеваний. В силу этого вызывает сомнение обоснованность выделения синдрома ФМ, или «вторичной ФМ» [16].

Систематические обзоры и мета-анализы оценивают глобальную распространённость ФМ в диапазоне примерно 1,5–3%, однако оценки значительно варьируются в зависимости от применённых диагностических критериев (ACR-1990 и ACR-2010/2016). При этом ФМ чаще вы-

является у женщин, чем у мужчин (соотношение женщин и мужчин чаще 3:1) [17]. В систематическом обзоре Cabo-Meseguer и соавт. (2017) были проанализированы 46 эпидемиологических исследований по ФМ, охватывающих популяции из Европы, Северной и Южной Америки, Азии, при этом средняя распространённость ФМ в общей популяции, по данным включённых исследований, составила около 2,4% (диапазон — от 1,4% во Франции до 3,7% в Италии) [18]. По данным мета-анализа Fayaz и соавт. (2016), распространённость ФМ в Великобритании в общей популяции достигает 5,4%, такой высокий показатель может быть связан с использованием менее жёстких критериев для диагностики ФМ, в частности скринингового самоотчётного опросника LFESSQ без клинической верификации [19]. В рамках крупной проспективной программы Norwegian Women and Cancer (NOWAC), включившей 75 485 женщин в возрасте 30–70 лет, базовая распространённость составила около 6,1% среди включённых женщин, а кумулятивная заболеваемость за период наблюдения в течение 10 лет составила 3,0%, при этом диагноз «ФМ» определялся по самоотчёту (self-reported FM) в анкетах наблюдения [20].

#### **Фибромиалгия и ревматические болезни: вклад в персистирование боли**

Среди пациентов ревматологического профиля частота встречаемости ФМ по разным данным составляет от 12 до 16% [17, 21]. ФМ часто ассоциируется с тревожностью, депрессией и нарушениями сна, которые усиливают болевое восприятие и снижают порог сенсорной устойчивости, что демонстрируется в мета-анализе R.M. Aaron и соавт. (2025), по данным которого среди лиц с ХБС различной этиологии клинические симптомы депрессии присутствуют примерно у 39,3% (95% ДИ 37,3–41,1), а тревоги — у 40,2% (95% ДИ 38,0–42,4) пациентов, в то время как у пациентов с ФМ депрессия фиксируется в 54,0% случаев (95% ДИ, 48,5–59,4%, а тревога — в 55,5% (95% ДИ, 50,4–60,4%) [22].

Наиболее хорошо изучена коморбидность ФМ с ревматоидным артритом (РА), при котором наличие признаков ЦС и ФМ отмечается у 20–30% пациентов и ассоциируется с «псевдоактивностью» заболевания и формированием так называемого «невоспалительного» рефрактерного фенотипа РА (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis, NIRRA), характеризующегося повышением индексов активности DAS28 и CDAI, несмотря на низкий уровень воспалительной активности [23]. Так, метаанализ S.J. Duffield и соавт. (2018), включивший 29 исследований (n=4046), показал, что распространённость ФМ

среди больных РА варьировалась от 4,9% до 52,4% и в среднем составляла 21,0% (95% ДИ: 17,0–25,0%). При этом у пациентов с сочетанием РА и ФМ наблюдались более высокие значения числа болезненных суставов (ЧБС), выраженности боли и общей самооценки здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Средний показатель DAS28 у данной группы был на 1,24 (95% ДИ: 1,10–1,37) выше по сравнению с пациентами, страдавшими только РА [24].

Коморбидная ФМ нередко выявляется при системной красной волчанке (СКВ). По данным S. Mistry и соавт. (2024), ФМ диагностируется примерно у 15,8% (95% ДИ: 13,4–18,5%) пациентов с СКВ [25]. При этом в исследовании K. Corbitt и соавт. (2024) показано, что у пациентов СКВ с ФМ нет значимой разницы в суммарном SLEDAI (индексе активности) по сравнению с больными без ФМ, но симптомы боли, общее самочувствие и качество жизни ниже, чем у пациентов без ФМ [26].

Исследования проводились также в отношении коморбидности ФМ и остеоартрита (ОА), общается о значительном разбросе коморбидности ФМ+ОА в популяции (от 6% до 35%) [27]. Так, в систематическом обзоре M.Y. Mahgoub и соавт. (2020) ФМ была диагностирована примерно у 21,3 % у пациентов с первичным ОА, при этом наличие ФМ ассоциировалось с более высокой субъективной оценкой боли по ВАШ, ухудшением показателей индекса WOMAC и значительным снижением качества жизни [28].

В структуре хронической боли при спондилоартритах (СпА) роль ФМ и ЦС менее изучена. В работах, опубликованных в начале 2010-х гг., было отмечено, что частота сочетания СпА и ФМ колеблется от 10 до 35%. Современные мета-анализы, включающие крупные когортные исследования последних лет, позволяют более объективно оценить распространённость ФМ при различных формах СпА, включая аксиальные (АкСпА) и периферические варианты заболевания [29]. Так, по данным мета-анализа, проведённого S.J. Duffield и соавт. (2018) и включившего 25 исследований, распространённость ФМ среди пациентов со СпА находилась в диапазоне от 4,11 до 25,2%, при этом у больных с псориатическим артритом (ПсА) частота коморбидной ФМ была выше и в среднем составляла 18% (95% ДИ: 9,6–27,2%), чем у пациентов с АС — 13 % (95 % ДИ: 7–19%). Авторы подчёркивают, что использование различных диагностических критериев (ACR-1990, ACR-2010, ACR-2016) вносит значительный разброс в показатели распространённости, но общая тенденция сохраняется: частота ФМ при СпА в 4–6 раз превышает такую в общей популяции [24]. Сходные результаты были получены в мета-анализе G.T. Jones

и соавт. (2020), охватившем 15 исследований с общей численностью более 5200 пациентов с различными формами СпА. Согласно полученным результатам, средняя распространённость ФМ среди пациентов с АкСпА составила 16,4% (95% ДИ: 12,3–20,5), при этом наиболее высокие показатели наблюдались среди женщин, в подгруппе больных с АС частота коморбидной ФМ составила 13,8% (9,1–18,6%), в то время как при нерентгенологическом АкСпА (нр-АкСпА) достигала 20,3% (6,5–34,1%), что авторы связывают с возможным преобладанием ЦС в данной группе [30].

Несмотря на растущее число исследований по распространённости ФМ среди пациентов ревматологического профиля, следует помнить о том, что критерии АСР были разработаны и валидированы преимущественно в популяциях с первичной ФМ, и их прямое применение у больных с выраженной суставной патологией требует осторожности: в ряде исследований отмечена возможная переоценка частоты ФМ при сопутствующих ревматических заболеваниях.

### **Фибромиалгия в ревматологии: терапевтические стратегии**

В современной клинической практике не существует единых рекомендаций по ведению пациентов с ревматическими заболеваниями и сопутствующей ФМ. Тем не менее, накопленные данные позволяют сформулировать общие принципы терапии, включающие коррекцию как воспалительного, так и центрального компонента боли. Оптимальное ведение пациентов с ФМ невозможно в рамках монодисциплинарного подхода. Международные клинические руководства, включая канадские и рекомендации Американской академии семейных врачей, единогласно признают междисциплинарный, мультимодальный подход золотым стандартом лечения. Такая команда, как правило, включает ревматолога (или врача первичного звена), клинического психолога и физического терапевта (или кинезиолога), которые работают в тесной координации.

Систематические обзоры свидетельствуют о том, что регулярная дозированная физическая активность остаётся базовой стратегией при ФМ: аэробные и комбинированные программы, включая водные упражнения, демонстрируют устойчивое снижение боли и улучшение качества жизни [31].

Психологические методики, особенно когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), также доказали свою эффективность: по данным обзора A.C.C. Williams и соавт. (2020), их использование приводит к клинически значимому уменьше-

нию боли, дистресса и функциональных ограничений, при этом эффект усиливается при сочетании с физической активностью [32]. КПТ — это не просто «разговорная терапия», а структурированное обучение, направленное на изменение нейробиологических процессов. Эффективность КПТ обусловлена её целенаправленным воздействием на ключевые психологические механизмы, поддерживающие болевой синдром:

1. Когнитивная реструктуризация. Этот компонент направлен непосредственно на коррекцию катастрофизации боли. В ходе терапии пациент совместно с психологом учится идентифицировать автоматические негативные мысли о боли (например, «Эта боль меня разрушает»), анализировать их реалистичность и заменять на более сбалансированные и адаптивные убеждения (например, «Боль неприятна, но не опасна», «Я могу научиться управлять своим состоянием и жить полноценной жизнью, несмотря на боль»). Этот процесс снижает воспринимаемую угрозу болевых ощущений и уменьшает связанной с ними эмоциональный дистресс.

2. Поведенческая активация и градуированная экспозиция. Терапия включает в себя постановку реалистичных, поэтапных целей по постепенному возвращению к значимым для пациента видам деятельности, которых он избегал из-за страха боли (например, прогулки, хобби, социальные встречи). Важнейшим элементом является обучение навыкам распределения активности, что позволяет избегать цикла «перегрузка-истощение», когда периоды чрезмерной активности сменяются длительным вынужденным отдыхом из-за обострения симптомов. Постепенное расширение активности предоставляет пациенту корректирующий опыт, доказывающий, что движение безопасно и способствует реверсии физической детренированности.

3. Обучение навыкам совладения. Пациенты осваивают техники для управления физиологическим возбуждением и стрессом: диафрагмальное дыхание, прогрессивную мышечную релаксацию и практики осознанности (mindfulness). Эти навыки помогают справляться с обострениями боли и не прибегать к катастрофизации и полному отказу от активности [33].

Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что после курса КПТ у пациентов с ФМ во время болевой стимуляции наблюдается усиление активации в префронтальной коре (ПФК), в частности в вентролатеральной и орбитофронтальной областях [34]. Эти зоны мозга отвечают за высшие исполнительные функции: когнитивный контроль, эмоциональную регуляцию и переоценку значимости стимулов. Усиление

активности ПФК позволяет осуществлять более эффективный «нисходящий» контроль над аффективно-эмоциональными компонентами боли, которые обрабатываются в подкорковых структурах (например, в миндалевидном теле и островковой доле). Таким образом, КПТ можно рассматривать как метод «нейрокогнитивной тренировки», который усиливает способность мозга модулировать собственное восприятие боли, изменяя не столько сам входящий сигнал, сколько его интерпретацию и последующую реакцию на него. Это патогенетически обосновывает применение КПТ как метода, направленного на коррекцию дисфункциональной нейрональной пластичности, лежащей в основе ЦС. Роль клинического психолога фундаментальна для успеха комплексного лечения. Психологическое вмешательство, направленное на дезадаптивные когниции и поведение, создаёт необходимую основу для эффективной терапии.

Из фармакологических средств наиболее обоснованной является терапия антидепрессантами двойного действия. Мета-анализ F. Migliorini и соавт. (2023) показал, что дулоксетин достоверно превосходит плацебо по снижению боли и улучшению самочувствия пациентов с ФМ [35]. Сравнимые результаты продемонстрированы для прегабалина и amitриптилина в недавних мета-анализах, при этом выбор препарата определяется профилем пациента — наличием и выраженностью тревожно-депрессивных симптомов, нарушений сна, ожирения и индивидуальной переносимостью [36].

За последние годы накоплены убедительные данные о том, что ингибиторы JAK-киназы способны уменьшать боль не только за счёт противовоспалительного эффекта, но и через модуляцию нейро-иммунных путей в центральной и периферической нервной системе, включая сигналы IL-6 и GM-CSF за счёт опосредованной активации астро- и микроглии. В обзоре C. Selmi и соавт. (2024) подчёркивается, что активация JAK/STAT-сигнальных путей связана с продукцией провоцирующих ноцицепцию цитокинов и ростом выраженности ЦС у пациентов с аксСпА, а применение JAK-ингибиторов может «разрывать» этот цикл боли [37]. В то же время в исследовании A. Ogdie и соавт. (2020) показано, что терапия тофацитинибом у пациентов с РА, ПсА и АС сопровождалась быстрым и стойким снижением боли [38]. Аналогичные результаты продемонстрированы в проспективном исследовании F. Salaffi и соавт. (2022): уже через четыре недели терапии JAK-ингибиторами у больных РА отмечалось снижение выраженности ЦС (по CSI) и катастрофизации боли (по PCS), что указывает на возможную модуляцию ноципластических механизмов [39].

## Заключение

Современная ревматология переживает глубокую трансформацию в понимании природы боли. Сегодня становится очевидным, что болевой синдром у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов — это сложный, многоуровневый континуум, где органическое воспаление тесно переплетается с нарушениями центральной регуляции. Фибромиалгия, ранее считавшаяся «диагнозом исключения», в последние годы приобрела новое значение в качестве модели центральной сенситизации, способной модифицировать течение хронических воспалительных заболеваний. Её коморбидность с ревматическими заболеваниями не просто усложняет диагностику и лечение, но и принципиально меняет клинический портрет пациента.

Коррекция хронической боли должна рассматриваться как самостоятельная терапевтическая цель наряду с контролем воспаления. Применение комбинированных стратегий, в том числе фармакологических (антидепрессанты, антиконвульсанты) и немедикаментозных (физическая активность, КПТ, программы осознанности) позволяет достичь более устойчивого эффекта и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, всё больше данных свидетельствует о том, что

ряд противовоспалительных препаратов, в частности ингибиторы JAK-киназ, могут опосредованно влиять на механизмы центральной сенситизации, снижая выраженность боли. Это открывает новые перспективы для разработки комбинированных терапевтических стратегий, направленных не только на подавление воспаления, но и на восстановление нейрональной пластичности.

В рамках междисциплинарной модели различные вмешательства не просто суммируются, а вступают в синергическое взаимодействие, где эффективность одного компонента усиливает эффективность другого. В этой системе психологическое вмешательство часто выступает в роли «разрешающего фактора» или катализатора, от успеха которого зависит эффективность всей терапевтической программы.

В перспективе именно такой подход позволит выйти за рамки традиционной модели лечения и приблизиться к подлинно персонализированной терапии, став ключом к преодолению «порочного круга боли» у пациентов ревматического профиля.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-1007. doi: 10.1097/j.pain.000000000000160
2. Курушина О.В., Шкарин В.В., Ивашева В.В., Барулин А.Е. Проблемы изучения эпидемиологии хронической боли в Российской Федерации. *Российский журнал боли*. 2022;20(3):31-35. Kurushina O.V., Shkarin V.V., Ivashева V.V., Barulin A.E. Problems of studying the epidemiology of chronic pain in the Russian Federation. *Russian Journal of Pain*. 2022;20(3):31-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/pain20222003131>
3. Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273-e283. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
4. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):269-274. doi: 10.1007/s10067-019-04749-1
5. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, Trandafir AI, Nita EC, Vlad VM. Residual Pain in the Context of Selecting and Switching Biologic Therapy in Inflammatory Rheumatic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:712645. doi: 10.3389/fmed.2021.712645
6. Mendell LM. The Path to Discovery of Windup and Central Sensitization. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2022;3:833104. doi: 10.3389/fpain.2022.833104
7. Volcheck MM, Graham SM, Fleming KC, Mohabbat AB, Luedtke CA. Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleve Clin J Med*. 2023;90(4):245-254. doi: 10.3949/ccjm.90a.22019
8. Mezhov V, Guymer E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern Med J*. 2021;51(12):1990-1998. doi: 10.1111/imj.15430
9. Winslow BT, Vandal C, Dang L. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2023;107(2):137-144. PMID: 36791450.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-610. doi: 10.1002/acr.20140
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
12. Twenty-second rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*. 1976;19(6 SUPPL):973-1223. PMID: 793600.
13. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis*. 1977-1978;28(1):928-931. PMID: 199304.
14. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;11(1):151-171. doi: 10.1016/0049-0172(81)90096-2

15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172. doi: 10.1002/art.1780330203
16. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain.* 2019;20(6):611-628. doi: 10.1016/j.jpain.2018.10.008
17. Dizner-Golab A, Lisowska B, Kosson D. Fibromyalgia - etiology, diagnosis and treatment including perioperative management in patients with fibromyalgia. *Reumatologia.* 2023;61(2):137-148. doi: 10.5114/reum/163094
18. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc).* 2017;149(10):441-448. (In English, Spanish). doi: 10.1016/j.medcli.2017.06.008
19. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open.* 2016;6(6):e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364
20. Benebo FO, Lukic M, Jakobsen MD, Braaten TB. Lifestyle risk factors of self-reported fibromyalgia in the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):1967. doi: 10.1186/s12889-023-16773-7
21. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1527-1539. doi: 10.1007/s00296-017-3725-2
22. Aaron RV, Ravyts SG, Carnahan ND, Bhattiprolu K, Harte N, McCaulley CC, et al. Prevalence of Depression and Anxiety Among Adults With Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2025;8(3):e250268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0268
23. Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Giorgi V, Bongiovanni SF, Varrassi G, Di Lascio S, et al. "Inflammatory or non-inflammatory pain in inflammatory arthritis - How to differentiate it?". *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2024;38(1):101970. doi: 10.1016/j.berh.2024.101970
24. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
25. Mistry S, Daoud A, Magrey MN, Pamuk ON. The frequency of fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2025;44(1):9-21. doi: 10.1007/s10067-024-07188-9
26. Corbitt K, Carlucci PM, Cohen B, Masson M, Saxena A, Belmont HM, et al. Clinical and Serologic Phenotyping and Damage Indices in Patients With Systemic Lupus Erythematosus With and Without Fibromyalgia. *ACR Open Rheumatol.* 2024;6(4):172-178. doi: 10.1002/acr2.11641
27. Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, Yan MK, Estee M, Hussain SM, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021
28. Mahgoub MY, Elnady BM, Abdelkader HS, Abdelhalem RA, Hassan WA. Comorbidity of Fibromyalgia in Primary Knee Osteoarthritis: Potential Impact on Functional Status and Quality of Life. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:55-63. Erratum in: *Open Access Rheumatol.* 2020;12:125-126. doi: 10.2147/OARRR.S252748.
29. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101423. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.005
30. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1581-1591. doi: 10.1007/s00296-020-04621-5
31. Couto N, Monteiro D, Cid L, Bento T. Effect of different types of exercise in adult subjects with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Sci Rep.* 2022;12(1):10391. doi: 10.1038/s41598-022-14213-x
32. Williams ACC, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD007407. doi: 10.1002/14651858.CD007407.pub4
33. Pike A, Hearn L, de C Williams AC. Effectiveness of psychological interventions for chronic pain on health care use and work absence: systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2016;157(4):777-785. Erratum in: *Pain.* 2017;158(7):1398. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000434
34. Jensen KB, Kosek E, Wickell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2012;153(7):1495-1503. Erratum in: *Pain.* 2012;153(9):1982. PMID: 22617632. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.010
35. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Baroncini A, Bell A, Colarossi G. Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):504. doi: 10.1186/s13018-023-03995-z
36. Giorgi V, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Sirotti S, Atzeni F, Alciati A, et al. Pharmacological Treatment of Fibromyalgia Syndrome: A Practice-Based Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2024;28(12):1349-1363. doi: 10.1007/s11916-024-01277-9
37. Selmi C, Chimenti MS, Novelli L, Parikh BK, Morello F, de Vlam K, et al. Pain in axial spondyloarthritis: role of the JAK/STAT pathway. *Front Immunol.* 2024;15:1341981. doi: 10.3389/fimmu.2024.1341981
38. Ogdie A, de Vlam K, McInnes IB, Mease PJ, Baer P, Lukic T, et al. Efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open.* 2020;6(1):e001042. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001042
39. Salaffi F, Carotti M, Farah S, Ceccarelli L, Giovagnoni A, Di Carlo M. Early response to JAK inhibitors on central sensitization and pain catastrophizing in patients with active rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology.* 2022;30(3):1119-1128. doi: 10.1007/s10787-022-00995-z

### Информация об авторах

**Кириосова Ольга Андреевна**, аспирант, ассистент кафедры госпитальной терапии института клинической медицины ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID 0009-0005-9671-8950, olga.kiriosova@mail.ru

**Никитина Алиса Денисовна**, магистрант 2 года обучения, ОП «Персонология. Консультативная психология и психотерапия», Департамент психологии, Факультет социальных наук Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия; aldenikitina@edu.hse.ru

**Никитина Наталья Михайловна**, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID 0000-0002-0313-1191, nikina02@yandex.ru

### Information about the authors

**Olga A. Kiriosova**, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID 0009-0005-9671-8950, olga.kiriosova@mail.ru

**Alisa D. Nikitina**, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia; aldenikitina@edu.hse.ru

**Natalya M. Nikitina**, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID 0000-0002-0313-1191, nikina02@yandex.ru

Получено / Received: 29.10.2025

Принято к печати / Accepted: 14.11.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-51-60

## ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ЛИЦЕВАЯ БОЛЬ

Е.В. Балязина, О.М. Зыкова, А.В. Афанасьева, Л.З. Сулейманова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

В настоящее время среди всех видов орофациальных болей наименее изученной является персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ), также известная под старым названием «атипичная лицевая боль». Исследования по данной теме немногочисленны, в связи с чем этот вид прозопалгии продолжает оставаться диагнозом исключения, а частота постановки ошибочного диагноза крайне высока. Проведён поиск литературных источников в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, eLIBRARY для отбора статей, опубликованных с 1924 по 2025 гг., по ключевым словам «persistent idiopathic facial pain», «atypical facial pain». В обзоре рассматриваются распространённость, взгляды на этиопатогенез, клинические проявления, диагностику и лечение ПИЛБ.

**Ключевые слова:** персистирующая идиопатическая лицевая боль, атипичная лицевая боль, прозопалгия, орофациальные боли, обзор.

**Для цитирования:** Балязина Е.В., Зыкова О.М., Афанасьева А.В., Сулейманова Л.З. Персистирующая идиопатическая лицевая боль. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):51-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-51-60.

**Контактное лицо:** Оксана Михайловна Зыкова, doctor-evus@mail.ru.

## PERSISTENT IDIOPATHIC FACIAL PAIN

E.V. Balyazina, O.M. Zyкова, A.V. Afanasyeva, L.Z. Suleymanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Currently, among all types of orofacial pain, the least studied is persistent idiopathic facial pain (PIFP), also known by the old name atypical facial pain. There are few studies on this topic, which is why this type of prosopalgia continues to be a diagnosis of exclusion, and the frequency of misdiagnosis is extremely high. A search was conducted for literary sources in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, and eLibrary to select articles published from 1924 to 2025 using the keywords “persistent idiopathic facial pain” and “atypical facial pain”. The review examines the prevalence, views on etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of PIFP.

**Keywords:** persistent idiopathic facial pain, atypical facial pain, prosopalgia, orofacial pain, review.

**For citation:** Balyazina E.V., Zyкова O.M., Afanasyeva A.V., Suleymanova L.Z. Persistent idiopathic facial pain. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):51-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-51-60.

**Corresponding author:** Oksana M. Zyкова, doctor-evus@mail.ru.

### Введение

История изучения лицевых болей охватывает значительный период, но до сих пор не удалось достигнуть полного понимания патофизиологии и дифференциальной диагностики орофациальных болей. Персистирующая идиопатическая лицевая боль (ПИЛБ), ранее известная как атипичная лицевая боль, остается одним из наименее изученных типов прозопалгий. Крупные исследования в этой области ограничены, а эффективные методы лечения редки. ПИЛБ часто диагностируется только после исключения других форм боли, таких как

тригеминальная невралгия, что приводит к гипердиагностике данного состояния в 83% случаев [1].

Сложности в диагностике, в том числе, возникают из-за разнообразия терминологии и отсутствия стандартизации диагностических критериев. Пациенты нередко проходят обследование у различных специалистов, но зачастую переходят от врача к врачу. В результате ПИЛБ ошибочно воспринимается как психогенное расстройство, хотя существует множество доказательств его гетерогенной природы, уточнение которой затруднено нашими диагностическими возможностями [2,3,4].

## Материалы и методы

Проведён поиск литературных источников в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, eLIBRARY для отбора статей, опубликованных с 1924 по 2025 гг., по ключевым словам «persistent idiopathic facial pain», «atypical facial pain». Были обнаружены 179 статей, посвящённых персистирующей идиопатической лицевой боли, и 364 работы, исследующие атипичную лицевую боль. При включении в обзор предпочтение отдавалось наиболее цитируемым англоязычным работам из журналов, доступным в полном объёме, с высоким импакт-фактором. Таким образом, после исключения повторяющихся и не соответствовавших критериям включения статей, были отобраны 100 статей, наиболее соответствовавших цели и тематике настоящего обзора.

## Результаты

**Становление терминологии ПИЛБ.** Как отмечают многие исследователи, не все случаи лицевой боли можно объяснить классической невралгией тройничного нерва (кНТН). Признание в качестве патогенетической основы кНТН сосудистой компрессии корешка тройничного нерва положило начало глубоким исследованиям проблемы лицевых болей [5—7]. Фрейзер и Рассел (1924) ввели термин «атипичная невралгия», сообщив о том, что 10–15% пациентов с хроническими орофациальными болями имело симптомы, не соответствующие критериям кНТН, которую необходимо исключать в первую очередь при обследовании пациента с прозопалгиями, что привело к вычленению группы пациентов с уникальными анамнестическими данными и профилем болевого синдрома [8, 9].

На протяжении долгого времени диагноз «Атипичная лицевая боль» (АЛБ) использовался для обозначения прозопалгии, отличающейся от кНТН и мигрени. Расмуссен (1965) ввёл термин «невралгiformная лицевая боль», акцентируя внимание на связи этого состояния с характеристиками психоэмоционального статуса у женщин, что первоначально воспринималось как психопатология [4, 10].

С течением времени возникли противоречия в диагностических критериях АЛБ, что привело к концепции «типичной» АЛБ и осознанию необходимости более точного описания состояния как «лицевая боль неизвестного происхождения». Результатом этого стала замена термина АЛБ на персистирующую идиопатическую лицевую боль [11—14].

Харрис и Файнман (1990) предположили, что АЛБ и другие синдромы хронической идиопатической боли сосуществуют или развиваются по-

следовательно, что в дальнейшем подтвердили Woda и Pionchon, опубликовав концепцию хронической идиопатической орофациальной боли, включившую АЛБ, атипичную одонталгию (АО), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), жевательную боль и дизестезию полости рта [15, 16].

На сегодняшний день Всемирная организация здравоохранения приняла термин «АЛБ». Международное общество головной боли (International Headache Society, IHS) и Международная ассоциация изучения боли (International Association for the Study of Pain, IASP) отказались от данного термина во избежание путаницы и заменили его на «АО» и «оральную дизестезию», известную под названием «синдром пылающего рта» [17—1].

**Развитие критериев диагностики ПИЛБ.** До 80-х гг. XX в. диагностика АЛБ была сложной и нечёткой, что приводило к путанице и низкой эффективности лечения. Врачи полагались на субъективные описания симптомов, что усложняло диагностику и ухудшало качество жизни пациентов.

С введением Международной классификации головных болей (МКГБ) в 1988 г. термин «АЛБ» был заменён на «ПИЛБ», были начаты попытки установить чёткие критерии для диагностики и понимания этиологии ПИЛБ.

АЛБ была включена в МКГБ первого пересмотра 1988 г. в раздел 12, который включал цефалгии или прозопалгии, не обусловленные патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, ротовой полости или других лицевых или черепных структур, невралгиями черепных нервов, их стволов, деафферентационными болями, в рубрику 12.8. АЛБ диагностировалась при ежедневном характере болей, сохранявшихся большую часть дня, плохо и глубоко локализованных в ограниченной области лица, с возможным распространением на челюсти или шею, не сопровождавшихся потерей чувствительности или другими физическими симптомами, при этом лабораторные исследования, включая рентгенографию, не показывали отклонений [22].

Во втором пересмотре классификации (2004), термин «АЛБ» был заменён на 13.18.4. ПИЛБ (прозопалгию) можно было обнаружить в разделе 13, посвящённом краниальным невралгиям и центральным причинам прозопалгии. Несмотря на отсутствие значимых изменений в диагностических критериях, в рамках классификации выделены синдром пылающего рта (13.18.5) и АО, которая была описана как непрерывная дентальная боль после экстракции, которая не имела видимой причины [23].

Несмотря на изменения в терминологии, введённые в МКГБ2, а также усилия крупных клас-

сификаций по стандартизации описания ПИЛБ, отечественная литература долгое время оставалась под влиянием разнообразия терминологических обозначений. Такие термины, как «прозопалгия», «АО», «дентальная плексалгия», «дисфункция ВНЧС», «дизестезия полости рта», «синдром NICO» (Neuralgia-Inducing Cavitation Osteonecrosis), «комплексный региональный болевой синдром» и «каузалгия», продолжали встречаться в научных работах. Это создавало значительную путаницу и затрудняло понимание клинических проявлений и механизмов боли [24, 25].

В третьей версии классификации (2018), актуальной на сегодняшний день, диагностические критерии ПИЛБ были размещены в разделе 13, включавшем болезненные повреждения краниальных нервов и другие прозопалгии, под рубрикой 13.12. Согласно критериям, под ПИЛБ понимают тупую, ноющую или тянущую, плохо локализованную боль в области лица и/или полости рта, не соответствующую зоне иннервации ветвей тройничного нерва, повторяющуюся ежедневно более 2 часов в день более 3 месяцев, при условии отсутствия патологии при клиническом неврологическом обследовании, а также стоматологических причин данного состояния.

Отличительной чертой нового пересмотра классификации стало то, что результаты тестов могут обнаружить нарушения чувствительности. Высказано предположение о том, что ПИЛБ (13.12), вызванная незначительной травмой, и болезненная посттравматическая невропатия тройничного нерва (ПТТН) (13.1.2.3), ассоциированная с более выраженными повреждениями периферических нервов, являются противоположными полюсами одного патологического состояния. Кроме того, предполагают, что АО также может быть подтипом ПТТН, однако конкретные диагностические критерии на сегодняшний день не представлены [26].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в стандартизации терминологии и диагностических критериев, важно продолжать работу по унификации понятий и улучшению понимания клинических проявлений персистирующей идиопатической лицевой боли в различных научных и медицинских кругах.

В 2020 г. IHS представило Международную классификацию орофациальных болей (МКОБ): ПИЛБ описана в рубрике 6.2 раздела 6, посвящённом идиопатическим орофациальным болям (ИОБ), где также представлены синдром пылающего рта, персистирующая идиопатическая дентоальвеолярная боль и постоянная односторонняя лицевая боль с дополнительными приступами. Главным отличием критериев диагностики ПИЛБ МКОБ от МКГБ-3 является крите-

рий диагностики D: «Результаты клинического и лучевого обследования не должны выявлять патологии и исключать местные причины боли» [27].

В последние годы наблюдается активное развитие классификаций орофациальных болей, что наглядно демонстрирует эволюция понимания персистирующей идиопатической лицевой боли (ПИЛБ). Эти новые классификационные подходы подчеркивают важность дальнейшего изучения и понимания различных форм орофациальной боли, а также необходимость точной диагностики для определения оптимальных методов лечения.

В рамках новых подходов к диагностике ПИЛБ выделяют две категории данного состояния: ПИЛБ без соматосенсорных нарушений и ПИЛБ с соматосенсорными нарушениями. Это разделение акцентирует внимание на сенсорных симптомах, которые могут проявляться как в виде отрицательных изменений (гипестезия, гипалгезия), так и положительных (гипералгезия, аллодиния). Нововведение стало возможным благодаря пересмотру предыдущих классификаций, которые не учитывали эти симптомы. Хотя основные диагностические критерии ПИЛБ остались прежними, новая классификация включает важные уточнения. Так, при клиническом осмотре пациентов с ПИЛБ могут быть обнаружены незначительные соматосенсорные изменения, например, реакция на укол иглой или лёгкое прикосновение, а также наличие ноципластической боли. Боль может распространяться от лица к рту, ощущаться глубоко или поверхностно, а также со временем распространиться на более широкую зону краниоцервикальной области. В ремарках к классификации указывается на вероятность влияния анамнестических данных о небольших оперативных вмешательствах или травмах в области лица и зубов без подтверждённых локальных причин на дебют ПИЛБ [27].

Таким образом, новые подходы, предложенные в Международной классификации орофациальных болей (ICOP-1), открывают новые горизонты для диагностики и лечения этих сложных состояний, способствуя более глубокому пониманию природы орофациальной боли. Взгляды на понимание ПИЛБ продолжают эволюционировать, что приводит к вычленению новых нозологий с уточнённым этиопатогенезом [2].

**Эволюция взглядов на этиологию и патогенез ПИЛБ.** Вопросы этиопатогенеза ПИЛБ не находят исчерпывающих ответов по настоящее время. Предположения о том, что ПИЛБ может быть связана с кластерной или цервикогенной головной болью, а также с опухолями тройничного нерва и Гассерова узла, остаются актуаль-

ными. В числе возможных причин также упоминаются невринома слухового нерва, эрозивные опухоли основания черепа и инфекции челюстей после экстракции зуба [28—40].

В качестве этиологических факторов при первичной инициальной лицевой боли (ПИЛБ) часто обсуждаются различные аспекты, включая нейроваскулярные, деафференциационные, сосудистые и психологические. Однако выделить конкретную роль каждого из этих факторов для отдельного пациента представляет собой значительную трудность. Это связано с отсутствием объективных нейрофизиологических и визуализационных маркеров, что затрудняет точную диагностику и понимание патогенеза заболевания [41—43]. Психологические расстройства, по мнению Мелзака и Уолла (1965), могут играть важную роль в патогенезе ПИЛБ, открывая или закрывая «ворота» боли в центральных и периферических структурах [44]. Это объясняет популярность психогенной теории атипичной прозопалгии в отечественной литературе, особенно с учётом частого отсутствия органических причин у пациентов с ПИЛБ, несмотря на наличие психосоциальных факторов, таких как депрессия и тревога.

Частая комбинация ПИЛБ с другими болевыми синдромами, такими как хроническая распространённая боль и синдром раздражённого кишечника, имеющими в своей основе психоэмоциональные нарушения, говорит в пользу влияния психогенных нарушений на возникновение болевого синдрома. Однако отсутствие единого мнения о роли психической патологии в ПИЛБ часто приводит к гипердиагностике психоэмоциональных нарушений у данной категории пациентов, в результате чего пациент часто попадает в поле зрения психиатра и попытки диагностического поиска прекращаются [3, 24].

В пользу теории патологии тригемино-васкулярной системы говорят исследования, подтверждающие чувствительность ПИЛБ к вазоактивным веществам, а также схожесть клинических проявлений с сосудистыми головными болями. При этом связь ПИЛБ и нейроваскулярного конфликта не подтверждена [45—47].

Предположения о том, ПИЛБ может возникать как непропорциональная реакция на легкие травмы, аналогично предположениям о том, что пациентам с КРБС, которые демонстрируют невропатическую реакцию на минимальные повреждения, облегчающуюся после симпатолитического вмешательства, подкрепляются сообщениями о том, что данное состояние может возникнуть в зоне иннервации тройничного нерва, что может быть связано с особенностями вегетативной нервной системы и реакцией тройничного нерва на травму [48—50].

Исследования показывают, что ПИЛБ часто возникает после незначительных стоматологических процедур или травм лица, сохраняясь даже после заживления первичной травмы. Неправильная диагностика ПИЛБ может привести к ненужным стоматологическим вмешательствам, если не исключить одонтогенные причины. В настоящее время исследуется связь между ПИЛБ и посттравматической невропатией тройничного нерва. Предполагаемые механизмы патогенеза включают сенсбилизацию болевых волокон, прорастание соседних афферентных волокон и утрату тормозных механизмов. Дисфункции краниальных мышц и височно-нижнечелюстных суставов также могут играть важную роль, что затрудняет дифференциальную диагностику с миофасциальным болевым синдромом [14, 26, 27, 51—53].

Исследования показывают, что большинство болевых расстройств чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Среди множества факторов, способствующих этой разнице, значительное внимание уделяется женским половым гормонам. Установлено, что уровень половых гормонов играет значительную роль в повышенной распространённости ПИЛБ у женщин. Это связано с изменениями уровня эстрогенов в физиологических и терапевтических условиях, что подтверждается исследованиями, показывающими увеличение их концентрации у пациентов с ПИЛБ и взаимодействие рецепторов эстрогена в нейронах тройничного нерва с галанином и нейропептидом Y (NPY). Однако большинство данных получено на выборках женщин, обращающихся за лечением, что может не отражать общую популяцию [46, 54—57].

Схожесть болевых паттернов, связанных с миофасциальными триггерными точками в области шеи и лица, сосредоточила внимание исследователей на дисфункции краниальных мышц и ВНЧС как возможных причинах ПИЛБ. Паттерны боли, связанные с миофасциальными триггерными точками в области шеи и лица, указывают на то, что часть случаев ПИЛБ может иметь миофасциальную природу [2, 3, 14, 26, 27, 53, 58].

Таким образом, несмотря на то что ПИЛБ остается диагнозом исключения с недостаточно изученным этиопатогенезом, постепенное вычленение отдельных нозологий с уточненной этиологией подчеркивают гетерогенность понятия ПИЛБ и открывает новые перспективы для диагностики прозопалгий.

**Клинико-эпидемиологические характеристики ПИЛБ.** Анализ существующей научной литературы свидетельствует о значительных пробелах в клинико-эпидемиологических данных о ПИЛБ. Это связано с постоянными изме-

нениями в определении ПИЛБ, что приводит к быстрому устареванию опубликованных исследований и затрудняет сопоставление их результатов с реальными показателями. Результатом стал низкий процент достоверных диагнозов и, как следствие, невозможность достоверно оценить эффективность различных методов лечения, в том числе изучая ретроспективные данные. Изменчивые критерии диагностики ПИЛБ объясняют трудности в интерпретации эпидемиологических данных.

Многочисленные исследования подтверждают, что ПИЛБ относится к редким заболеваниям. Например, в Германии частота орофациальных болей составляет 5%, тогда как распространённость ПИЛБ за всю жизнь значительно ниже — 0,03% [59]. В Нидерландах частота ПИЛБ составляет 4,4 на 100 000 человек в год по сравнению с 38,7 на 100 000 для всех лицевых болей [60].

В крупных эпидемиологических исследованиях Ziegele и соавт. (2009–2019) ПИЛБ была выявлена у 36,5% пациентов, преимущественно у женщин (76,7%). Средний возраст дебюта составил  $43,3 \pm 13,0$  года, а средний возраст обращения —  $47,9 \pm 12,9$  года. Заболеваемость резко возросла в осенний период, увеличиваясь с четвертого десятилетия жизни, с пиками в шестом, восьмом и девятом десятилетиях [6, 60–62].

Стоматологи стали первыми специалистами, к которым обратилось 99,3% пациентов с болевым синдромом. Среди пациентов 54,8% перенесло стоматологические вмешательства на здоровых зубах. Из них 24,5% не связывало возникновение боли с проведёнными процедурами, а 8,5% обратилось к стоматологу без предшествующих болевых ощущений. Дебют клинических проявлений описывался как острый у 35,1% пациентов и подострый — у 63,8%. Кроме стоматологов, пациенты часто обращались к врачам общей практики, неврологам и отоларингологам [62].

В неврологических клиниках наблюдается значительное разнообразие частоты ПИЛБ, которая варьируется от 3% до 27%. Основные факторы риска, способствующие развитию этого состояния, включают психологический стресс, неадекватное восприятие болезни, женский пол и психологические травмы в детском возрасте. Интересно, что убеждения пациентов о серьёзности испытываемой боли и их ощущение низкого уровня контроля над ситуацией могут значительно усугублять болевой синдром. В то же время наличие оптимистичного настроения и активная жизненная позиция способны смягчить проявления боли. Таким образом, психоэмоциональное состояние пациента играет ключевую роль в восприятии и управлении болевыми ощущениями, подчеркивая важность комплексного

подхода к лечению и реабилитации таких пациентов [63–71].

К сопутствующим состояниям ПИЛБ часто относятся хронические синуситы, дисфункция ВНЧС и стоматологические вмешательства. Пациенты с ПИЛБ также сообщают о других симптомах, таких как головная боль и боль в спине [72, 73].

Интересно, что 70,2% пациентов с ПИЛБ не имело грубых нарушения сна, 48,9% не просыпалось от боли. У 39,2% этих промежутков длительность превышает месяц. У женщин связь между интенсивностью боли и гормональными изменениями отмечало 13,5% участниц. Семейный анамнез цефалгий или прозопалгий был у 27,7% пациентов с ПИЛБ [62].

**Диагностика ПИЛБ.** Несмотря на прогрессирующую детализацию диагностических критериев ПИЛБ, в клинической практике они часто не принимаются во внимание либо упрощаются, что приводит к значительным трудностям дифференциальной диагностики. Пациенты часто проходят множество стоматологических процедур и обращаются к различным специалистам, прежде чем им ставят диагноз, что стало обычной практикой. Неясная этиология ПИЛБ и широкий спектр симптомов делают невозможным подтверждение диагноза с помощью чётких исследований или тестов. В настоящее время диагноз основывается на тщательной клинической оценке [17, 51, 74, 75].

Хотя классификация МКГБ предоставляет полезные ориентиры для диагностики ПИЛБ, её критерии основаны на общих симптомах. Многие исследования указывают на то, что ПИЛБ следует рассматривать как диагноз исключения. Это подчеркивает важность усовершенствования диагностических методов для повышения точности верификации.

Попытки выявить патогномоничные признаки ПИЛБ с помощью нейропсихологических, нейрофизиологических, электроэнцефалографических и электронейромиографических исследований не увенчались успехом. Поэтому на сегодняшний день до сих пор большое внимание уделяется проведению тщательного клинического обследования для исключения других причин хронической боли [17, 24, 64, 76–79].

Согласно актуальным критериям (МКГБ 3, МКОБ), ПИЛБ может проявляться как тупая или ноющая боль, однако её характеристики варьируются: она может быть глубокой или поверхностной, сопровождаться гипестезией или гипералгией. Боль часто имеет неопределённую локализацию и может распространяться со временем. Односторонняя боль наблюдается у 74% пациентов, в то время как 26% страдает от двусторонней боли. Наиболее распространённые

зоны локализации включают верхнюю и нижнюю челюсть, щеки и периорбитальную область [26, 27, 64].

Несмотря на кажущуюся специфичность характеристик боли, их субъективность затрудняет диагностику. Паттерн боли может пересекаться с другими состояниями, такими как тригеминальная невралгия. Также важно учитывать атипичные лицевые боли, связанные с раком лёгких [80, 81].

Рекомендуется использовать как качественное (QualST), так и количественное сенсорное тестирование (QST) для оценки соматосенсорных нарушений у пациентов с ПИЛБ. QualST демонстрирует высокую специфичность, но низкую чувствительность, что делает его полезным для первичного скрининга. В то время как QST выявляет паттерны боли, оба метода остаются субъективными. Это подчеркивает необходимость более объективных оценок, таких как соматические сенсорные вызванные потенциалы и рефлекторные тесты. Однако эти методы не позволяют пациентам интерпретировать свои симптомы, что особенно важно в контексте ПИЛБ [82—84].

Несмотря на очевидные преимущества количественной сенсорной тестировки (QST) в оценке сенсорных нарушений, до сих пор не удалось установить чёткий и специфический паттерн, характерный для ПИЛБ. Это обстоятельство порождает активные дискуссии относительно возможной связи между ПИЛБ и ПТТН. Дифференциальная диагностика этих состояний представляет собой сложную задачу, требующую внимательного обследования и применения современных диагностических критериев [62, 85—87].

Исследование Didier HA и соавт. (2020) показало, что кинезиографическое и электромиографическое обследования эффективно выявляют дисфункцию жевательных мышц. Установление физиологического положения нижней челюсти и анализ нервно-мышечной динамики с помощью чрескожной электрической стимуляции подтвердили связь с патогенезом ПИЛБ [79].

Для исключения сопутствующих диагнозов при орофациальной боли необходим мультидисциплинарный подход. Неврологи и специалисты по орофациальным болям часто опираются на стоматологические заключения о наличии или отсутствии стоматологической патологии. Рекомендуется использовать скрининговые опросники для оценки тревожности и депрессии, что позволяет учитывать психологические аспекты заболевания [14, 88].

При отсутствии явной причины орофациальной боли важно тщательно исследовать структуры головного мозга и тройничного нерва для уточнения диагноза. Однако в литературе нет чётких рекомендаций по лучевой диагностике

ПИЛБ, что подчёркивает необходимость улучшения протоколов визуализации [64].

Для оценки орофациальной боли применяются различные методы визуализации. Тем не менее, рентгенологическая оценка тройничного нерва затруднена из-за его анатомической сложности. Современные методы нейровизуализации, в том числе спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, могут оценивать структуры мозга и лицевого скелета, но их разрешающая способность ограничена для изучения микроархитектоники, что создает трудности в диагностике ПИЛБ, особенно выполнение критерия D классификации МКОБ [27, 46, 89, 90].

Незначительная стоматологическая патология может быть упущена при МРТ, что делает необходимым использование для её исключения метода визуализации с высокой разрешающей способностью, такого как конусно-лучевая компьютерная томография, которая получила признание в стоматологии. Таким образом, современные диагностические критерии, а также взгляды на этиологию и патогенез ПИЛБ диктуют необходимость расширения методов визуализации для более детального изучения костей лицевого скелета. В этом контексте КЛКТ представляется одним из наиболее подходящих методов [91, 92].

## Заключение

ПИЛБ представляет собой сложный и многогранный клинический синдром, который считается диагнозом исключения, что подчёркивает значительные трудности в её диагностике и лечении. Существующие теории этиопатогенеза ПИЛБ акцентируют внимание на гетерогенности этого состояния, что открывает новые горизонты для дальнейшего изучения и понимания прозопалгий [93].

Современные исследования выявляют множество групп пациентов с различными этиологическими факторами, что ставит перед клиницистами задачу не только выявления, но и интерпретации этих факторов в контексте индивидуальной клинической картины. В условиях неопределённости, связанной с отсутствием чётких диагностических критериев, ПИЛБ часто остаётся нераспознанной или неправильно классифицированной. Критерии МКГБЗ и МКОБ предоставляют полезные ориентиры, однако их применение в реальной практике может быть затруднительным из-за сложности и разнообразия субъективных ощущений боли.

Важным аспектом является то, что стремление к классификации каждого случая ПИЛБ в известные категории может привести к игнориро-

ванию уникальных особенностей пациента. Это подчёркивает необходимость более глубокого анализа и понимания индивидуальных характеристик, что в свою очередь может способствовать более точной диагностике и разработке эффективных стратегий лечения.

Условие отсутствия патологии по данным лучевой диагностики вызывает вопросы из-за неопределённости перечня необходимых исследований и рентгенографических проекций. Современные методы визуализации с высокой разрешающей способностью могут выявить ранее недоступные структуры, что открывает новые перспективы для понимания этиологии и патогенеза ПИЛБ, создавая необходимость пересмо-

тра существующих классификаций и диагностических критериев [90, 92].

Таким образом, исследование ПИЛБ требует от специалистов междисциплинарного подхода, учитывающего как биологические, так и психологические аспекты боли. Это открывает новые перспективы для научных изысканий и клинической практики, позволяя улучшить качество жизни пациентов, страдающих от этого сложного синдрома.

**Финансирование.** Исследование не имело источников финансирования.

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Forssell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain*. 2004;18(2):131-137. PMID: 15250433.
2. Gerwin R. Chronic Facial Pain: Trigeminal Neuralgia, Persistent Idiopathic Facial Pain, and Myofascial Pain Syndrome-An Evidence-Based Narrative Review and Etiological Hypothesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7012. doi: 10.3390/ijerph17197012
3. Пархоменко Е.В., Нартов С.Э., Карпов Д.Ю. Персистирующая идиопатическая лицевая боль: сложный путь к сложному диагнозу. *Русский медицинский журнал*. 2017;(24):1738-1744. Parkhomenko E.V., Nartov S.E., Karpov D.Yu. Persistent idiopathic facial pain: a difficult path to a complex diagnosis. *RMJ*. 2017;(24):1738-1744. (In Russ.) eLIBRARY ID: 32244038 EDN: YLAYNT
4. Zakrzewska JM, Jensen TS. History of facial pain diagnosis. *Cephalalgia*. 2017;37(7):604-608. doi: 10.1177/0333102417691045
5. Балязин В.А., Балязина Е.В. Пути уменьшения осложнений и рецидивов после микроваскулярной декомпрессии у больных с тригеминальной невралгией. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2003;2:6-9. Balyazin VA, Balyazin EV. Ways of managing patients and relapses after microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2003;2:6-9. (In Russ.).
6. Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain*. 2013;14(1):37. doi: 10.1186/1129-2377-14-37
7. Patel SK, Markosian C, Choudhry OJ, Keller JT, Liu JK. The historical evolution of microvascular decompression for trigeminal neuralgia: from Dandy's discovery to Jannetta's legacy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(11):2773-2782. doi: 10.1007/s00701-020-04405-7
8. Frazier CH, Russell EC. Neuralgia of the face, an analysis of 754 cases with relation to pain and other sensory phenomena before and after operation. *Arch NeurPsych*. 1924;11(5):557-563. doi: 10.1001/archneurpsyc.1924.02190350063005
9. McElin TW, Horton BT. Atypical face pain; a statistical consideration of 66 cases. *Ann Intern Med*. 1947;27(5):749-768. doi: 10.7326/0003-4819-27-5-749
10. Rasmussen P. Facial pain. A clinical study with special reference to the symptomatology, aetiology and surgical therapy. *Dan. Med. Bull*. 1966;13(4):115-118.
11. Rushton JG, Gibilisco JA, Goldstein NP. Atypical face pain. *J Am Med Assoc*. 1959;171:545-548. doi: 10.1001/jama.1959.03010230043010
12. Campbell JK. Facial pain due to migraine and cluster headache. *Semin Neurol*. 1988;8(4):324-331. doi: 10.1055/s-2008-1041397
13. Raskin NH. On the origin of head pain. *Headache*. 1988;28(4):254-257. doi: 10.1111/j.1526-4610.1988.hed2804254.x
14. Benoliel R, Gaul C. Persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 2017;37(7):680-691. doi: 10.1177/0333102417706349
15. Harris M, Feinmann C. Psychosomatic disorders. In: Jones HJ, Mason DK, eds. *Oral manifestations of systemic disease*, 2nd edn. Bailliere Tindall, London; 1990.
16. Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features. *J Orofac Pain*. 2000;14(3):196-212. PMID: 11203755.
17. Clarkson E, Jung E. Atypical Facial Pain. *Dent Clin North Am*. 2020;64(1):249-253. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.014
18. Evans RW, Agostoni E. Persistent idiopathic facial pain. *Headache*. 2006;46(8):1298-1300. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00541.x
19. Cornelissen P, van Kleef M, Mekhail N, Day M, van Zundert J. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 3. Persistent idiopathic facial pain. *Pain Pract*. 2009;9(6):443-448. doi: 10.1111/j.1533-2500.2009.00332.x
20. Merskey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain, Task Force on Taxonomy, International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle: ISAP Press, 1994.
21. Türp JC, Gobetti JP. Trigeminal neuralgia versus atypical facial pain. A review of the literature and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;81(4):424-432. doi: 10.1016/s1079-2104(96)80018-7
22. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96. PMID: 3048700..

23. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:9-160. doi: 10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x
24. Максимова М.Ю., Федин П.А., Суанова Е.Т., Тюрников В.М. Нейрофизиологические особенности атипичной лицевой боли. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(3):9-16. Максимова М.Ю., Fedin P.A., Suanova E.T., Tyurnikov V.M. Neurophysiological features of atypical facial pain. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2013;7(3):9-16. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20313018 EDN: RCNGLF
25. Медведев В.Э., Фофанова Ю.С., Фролова В.И. Персистирующие идиопатические лицевые боли с позиции психосоматической медицины. *Архивъ внутренней медицины*. 2015;(4):10-16. Medvedev V.E.H., Fofanova YU.S., Frolova V.I. Persistiruyushchie idiopaticheskie litsevye boli s pozitsii psikhosomaticheskoi meditsiny. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015;(4):10-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2015-0-4-10-16>
25. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
26. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia*. 2020;40(2):129-221. doi: 10.1177/0333102419893823
27. Fay T. Atypical facial neuralgia, a syndrome of vascular pain. *Ann. Otol. Rhino1. Laryngol*. 1932;41:1030-1062.
28. Friedman AP. Atypical facial pain. *Headache*. 1969;9(1):27-30. doi: 10.1111/j.1526-4610.1969.hed0901027.x
29. Sjaastad O. Headache and the influence of stress. A personal view. *Ann Clin Res*. 1987;19(2):122-128. PMID: 3662406.
30. Glaser MA. Atypical neuralgia, so called. A critical analysis of one hundred and forty-three cases. *Arch. Neurol. Psychiatry*. 1928;20:537-558.
31. Campbell AM, Lloyd JK. Atypical facial pain. *Lancet*. 1954;267(6847):1034-1038. doi: 10.1016/s0140-6736(54)90602-9
32. Nijensohn DE, Araujo JC, MacCarty CS. Meningiomas of Meckel's cave. *J Neurosurg*. 1975;43(2):197-202. doi: 10.3171/jns.1975.43.2.0197
33. Fee WE Jr, Epsy CD, Konrad HR. Trigeminal neurinomas. *Laryngoscope*. 1975;85(2):371-376. doi: 10.1288/00005537-197502000-00014
34. Garen PD, Powers JM, King JS, Perot PL Jr. Intracranial fibrous lesion. Case report. *J Neurosurg*. 1989;70(3):475-477. doi: 10.3171/jns.1989.70.3.0475
35. Rushton JG, Gibilisco JA, Goldstein NP. Atypical face pain. *J Am Med Assoc*. 1959;171:545-548. doi: 10.1001/jama.1959.03010230043010
36. Bullitt E, Tew JM, Boyd J. Intracranial tumors in patients with facial pain. *J Neurosurg*. 1986;64(6):865-871. doi: 10.3171/jns.1986.64.6.0865
37. Pradat P, Guilly P, David M, Metzger J. Neuralgie faciale atypique datant de 35 ans: kyste epidermoide latero-protuberantiel; interet de la tomographie hypocycloide. *Neurochirurgie*. 1969;15:497-502.
38. Roberts AM, Person P. Etiology and treatment of idiopathic trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1979;48(4):298-308. doi: 10.1016/0030-4220(79)90027-6
39. Roberts AM, Person P, Chandran NB, Hori JM. Further observations on dental parameters of trigeminal and atypical facial neuralgias. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(2):121-129. doi: 10.1016/0030-4220(84)90123-3
40. List T, Leijon G, Helkimo M, Oster A, Dworkin SF, Svensson P. Clinical findings and psychosocial factors in patients with atypical odontalgia: a case-control study. *J Orofac Pain*. 2007;21(2):89-98. PMID: 17547120.
41. Garcia O, Okada M, Yeng L, et al. Atypical facial pain: Multidisciplinary assessment and treatment. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain, 22-27 August*. Vienna, Austria; 1999.
42. Issrani R, Prabhu N, Mathur S. Atypical facial pain and atypical odontalgia: A concise review. *Int. J. Contemp. Dent. Med. Rev*. 2015;2015:8-11. doi: 10.15713/ins.ijcdmr.28
43. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-979. doi: 10.1126/science.150.3699.971
44. Sicuteri F, Nicolodi M, Fusco BM, Orlando S. Idiopathic headache as a possible risk factor for phantom tooth pain. *Headache*. 1991;31(9):577-581. doi: 10.1111/j.1526-4610.1991.hed3109577.x
45. Rees RT, Harris M. Atypical odontalgia: Differential diagnosis and treatment. *Br. J. Oral Surg*. 1978;16:212-214.
46. Jaeger B. Persistent Idiopathic Facial Pain. In: Gary Jay W, ed. *Clinician's Guide to Chronic Headache and Facial Pain*. Location Boca; CRC Press, 2009.
47. List A, Feinmann C. Persistent idiopathic facial pain (atypical facial pain). In: Zakrzewska JM, ed. *Orofacial Pain*. Oxford: Oxford University Press, 2009.
48. Maier C, Hoffmeister B. Führung und Behandlung von Patienten mit atypischem Gesichtsschmerz [Management and treatment of patients with atypical facial pain]. *Dtsch Zahnarztl Z*. 1989;44(12):977-983. (In German). PMID: 2700719.
49. Baad-Hansen L, Benoliel R. Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction. *Cephalalgia*. 2017;37(7):670-679. DOI: 10.1177/0333102417706310
50. Mock D, Frydman W, Gordon AS. Atypical facial pain: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;59(5):472-474. doi: 10.1016/0030-4220(85)90086-6
51. Remick RA, Blasberg B, Barton JS, Campos PE, Miles JE. Ineffective dental and surgical treatment associated with atypical facial pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983;55(4):355-358. doi: 10.1016/0030-4220(83)90189-5
52. Корячкин В.А. Комплексный регионарный болевой синдром. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(3):147-156
53. Korjachkin V.A. Kompleksnyj regionalnyj bolevoj sindrom. *Травматология и ортопедия России*. 2014;(3):147-156 (In Russ.).
53. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(3):291-305. doi: 10.1177/10454411970080030401
54. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*. 2003;106(3):253-261. doi: 10.1016/j.pain.2003.06.001
55. Raphael KG, Marbach JJ, Klausner J. Myofascial face pain. Clinical characteristics of those with regional vs. widespread pain. *J Am Dent Assoc*. 2000;131(2):161-171. doi: 10.14219/jada.archive.2000.0143
56. Puri V, Cui L, Liverman CS, Roby KF, Klein RM, Welch KM, et al. Ovarian steroids regulate neuropeptides in the trigeminal ganglion. *Neuropeptides*. 2005;39(4):409-417. doi: 10.1016/j.npep.2005.04.002
57. Gerwin RD. Myofascial Trigger Point Pain Syndromes. *Semin Neurol*. 2016;36(5):469-473. doi: 10.1055/s-0036-1586262

58. Mueller D, Obermann M, Yoon MS, Poitz F, Hansen N, Slomke MA, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population-based study. *Cephalgia*. 2011;31(15):1542-1548. doi: 10.1177/0333102411424619
59. Koopman JS, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CG, Sturkenboom MC. Incidence of facial pain in the general population. *Pain*. 2009;147(1-3):122-127. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.023
60. Maarbjerg S, Wolfram F, Heinskou TB, Rochat P, Gozalov A, Brennum J, et al. Persistent idiopathic facial pain - a prospective systematic study of clinical characteristics and neuroanatomical findings at 3.0 Tesla MRI. *Cephalgia*. 2017;37(13):1231-1240. doi: 10.1177/0333102416675618
61. Ziegeler C, Brauns G, May A. Characteristics and natural disease history of persistent idiopathic facial pain, trigeminal neuralgia, and neuropathic facial pain. *Headache*. 2021;61(9):1441-1451. doi: 10.1111/head.14212
62. Wirz S, Wartenberg HC, Wittmann M, Baumgarten G, Knüfermann P, Korthaus T, et al. Versorgung von Patienten mit chronischem orofazialen Schmerz. Ergebnisse einer Befragung in ambulanten zahnärztlichen und Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie-Einrichtungen [Managing patients with chronic orofacial pain in the outpatient departments of dental and maxillofacial surgeons. Results of a survey]. *Schmerz*. 2003;17(5):325-331. (In German). doi: 10.1007/s00482-003-0230-1
63. Zebenholzer K, Wöber C, Vigl M, Wessely P, Wöber-Bingöl C. Facial pain in a neurological tertiary care centre--evaluation of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalgia*. 2005;25(9):689-699. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00936.x
64. Benoliel R, Birman N, Eliav E, Sharav Y. The International Classification of Headache Disorders: accurate diagnosis of orofacial pain? *Cephalgia*. 2008;28(7):752-762. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01586.x
65. Wirz S, Ellerkmann RK, Buecheler M, Putensen C, Nadstawek J, Wartenberg HC. Management of chronic orofacial pain: a survey of general dentists in german university hospitals. *Pain Med*. 2010;11(3):416-424. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00805.x
66. Prakash S, Rathore C, Makwana P, Dave A. A Cross-Sectional Clinic-Based Study in Patients With Side-Locked Unilateral Headache and Facial Pain. *Headache*. 2016;56(7):1183-1193. doi: 10.1111/head.12842
67. Aggarwal VR, Lovell K, Peters S, Javidi H, Joughin A, Goldthorpe J. Psychosocial interventions for the management of chronic orofacial pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008456. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD008456. doi: 10.1002/14651858.CD008456.pub2.
68. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kinsey J, Worthington HV. Association between female hormonal factors and oro-facial pain: study in the community. *Pain*. 2002;97(1-2):5-10. doi: 10.1016/s0304-3959(01)00396-7
69. Galli U, Ettlin DA, Palla S, Ehlert U, Gaab J. Do illness perceptions predict pain-related disability and mood in chronic orofacial pain patients? A 6-month follow-up study. *Eur J Pain*. 2010;14(5):550-558. doi: 10.1016/j.ejpain.2009.08.011
70. Sipilä K, Ylöstalo PV, Ek E, Zitting P, Knuutila ML. Association between optimism and self-reported facial pain. *Acta Odontol Scand*. 2006;64(3):177-182. doi: 10.1080/00016350500514816
71. Madland G, Newton-John T, Feinmann C. Chronic idiopathic orofacial pain: I: What is the evidence base? *Br Dent J*. 2001;191:22-24. doi: 10.1038/sj.bdj.4801081
72. Aggarwal VR, Macfarlane GJ, Farragher TM, McBeth J. Risk factors for onset of chronic oro-facial pain--results of the North Cheshire oro-facial pain prospective population study. *Pain*. 2010;149(2):354-359. doi: 10.1016/j.pain.2010.02.040
73. Vickers ER, Cousins MJ, Woodhouse A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions. *Aust Dent J*. 1998;43(6):403-409. doi: 10.1111/j.1834-7819.1998.tb00200.x
74. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24. doi: 10.1093/bja/aen103
75. Agostoni E, Frigerio R, Santoro P. Atypical facial pain: clinical considerations and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2005;26 Suppl 2:s71-4. doi: 10.1007/s10072-005-0412-y
76. Galhardoni R, Ciampi de Andrade D, Puerta MY, Brunoni AR, Varotto BL, de Siqueira JT, et al. Altered cortical excitability in persistent idiopathic facial pain. *Cephalgia*. 2019;39(2):219-228. doi: 10.1177/0333102418780426
77. Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Electrophysiological testing of the trigeminofacial system: aid in the diagnosis of atypical facial pain. *Pain*. 1999;80(1-2):191-200. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00203-6
78. Didier H, Marchetti C, Borromeo G, Tullo V, Bussone G, Santoro F. Persistent idiopathic facial pain: multidisciplinary approach and assumption of comorbidity. *Neurol Sci*. 2010;31 Suppl 1:S189-95. doi: 10.1007/s10072-010-0324-3
79. Juniper RP, Glynn CJ. Association between paroxysmal trigeminal neuralgia and atypical facial pain. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999;37(6):444-447. doi: 10.1054/bjom.1999.0135
80. Sarlani E, Schwartz AH, Greenspan JD, Grace EG. Facial pain as first manifestation of lung cancer: a case of lung cancer-related cluster headache and a review of the literature. *J Orofac Pain*. 2003;17(3):262-267. PMID: 14558496.
81. Agbaje J, De Laat A, Constantinus P, Svensson P, Baad-Hansen L. Agreement between quantitative and qualitative sensory testing of changes in oro-facial somatosensory sensitivity. *J Oral Rehabil*. 2017;44(1):30-42. doi: 10.1111/joor.12455
82. Teerijoki-Oksa T, Forssell H, Jääskeläinen SK. Validation of diagnostic methods for traumatic sensory neuropathy and neuropathic pain. *Muscle Nerve*. 2019;59(3):342-347. doi: 10.1002/mus.26400
83. Dyck PJ. Evaluative procedures to detect, characterize, and assess the severity of diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 1991;8:S48-51. doi: 10.1111/j.1464-5491.1991.tb02156.x
84. Jääskeläinen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. *Pain*. 2005;117(3):349-357. doi: 10.1016/j.pain.2005.06.028
85. Baad-Hansen L, Abrahamsen R, Zachariae R, List T, Svensson P. Somatosensory sensitivity in patients with persistent idiopathic orofacial pain is associated with pain relief from hypnosis and relaxation. *Clin J Pain*. 2013;29(6):518-526. doi: 10.1097/AJP.0b013e318268e4e7
86. Benoliel R, Eliav E, Elishoov H, Sharav Y. Diagnosis and treatment of persistent pain after trauma to the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg*. 1994;52(11):1138-1147; discussion 1147-1148. doi: 10.1016/0278-2391(94)90530-4
87. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol. Assessment*. 1995;7(4):524-532. doi:10.1037/1040-3590.7.4.524

88. Whyte A, Boeddinghaus R, Matias MATJ. Diagnostic Imaging Principles and Applications in Head and Neck Pathology. In: Farah C, Balasubramaniam R, McCullough M, eds. *Contemporary Oral Medicine*. Springer, Cham; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-28100-1\_6-1
89. Hirata K, Nakaura T, Okuaki T, Kidoh M, Oda S, Utsunomiya D, et al. Comparison of the image quality of turbo spin echo and echo-planar diffusion-weighted images of the oral cavity. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(19):e0447. doi: 10.1097/MD.00000000000010447
90. Whyte A, Matias MATJ. Imaging of orofacial pain. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(6):490-498. doi: 10.1111/jor.13063
91. Балязина Е.В., Евусьяк О.М., Харитоновна К.П. Место гиповитаминоза D в формировании хронического болевого синдрома у пациентов с персистирующей идиопатической лицевой болью. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):9-13. Baliazina EV, Evusyak OM, Kharitonova KP. Place of hypovitaminosis D in the formation of chronic pain syndrome in patients with persistent idiopathic facial pain. *Russian Journal of Pain*. 2020;18(2):9-13. (In Russ.) doi: 10.17116/pain2020180219
92. Schweiger V, Nocini R, De Santis D, Procacci P, Zanette G, Secchettin E, et al. Persistent Idiopathic Facial Pain (PIFP) in Patients Referred to a Multidisciplinary Centre in Italy: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med*. 2022;11(13):3821. doi: 10.3390/jcm11133821
93. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil*. 2015;42(4):300-322. doi: 10.1111/joor.12256

### Информация об авторах

**Балязина Елена Викторовна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и восстановительной медицины с курсом остеопатии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-9967-4405, ebaliazina@yandex.ru.

**Зыкова Оксана Михайловна**, аспирант кафедры неврологии и восстановительной медицины с курсом остеопатии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-5822-1178, doctor-evus@mail.ru.

**Афанасьева Анастасия Васильевна**, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0009-0004-9018-5973.

**Сулейманова Луара Зугумовна**, врач-невролог, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0009-0005-6628-7926.

### Information about the authors

**Elena V. Balyazina**, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-9967-4405, ebaliazina@yandex.ru .

**Oksana M. Zykova**, PhD student of the Department of Neurology and Regenerative Medicine with a course in osteopathy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-5822-1178, doctor-evus@mail.ru.

**Anastasia V. Afanasyeva**, student of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0009-0004-9018-5973.

**Luara Z. Suleymanova**, neurologist, Rostov State Medical, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0009-0005-6628-7926.

Получено / Received: 22.10.2025

Принято к печати / Accepted: 14.11.2025

## СВЯЗЬ МЕЖДУ АНАТОМИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РАКОМ ЛЁГКОГО, ОСНОВАННАЯ НА ВОСПАЛЕНИИ

З.Г. Татаринцева<sup>1,2</sup>, А.А. Халафян<sup>3</sup>, В.А. Акиншина<sup>3</sup>, К.О. Барбухатти<sup>1,2</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

**Цель:** изучить связь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и раком лёгкого. **Материалы и методы:** период исследования охватывает временной промежуток с 1 января 2015 г. по 1 июня 2024 г. Анализировались пациенты, прошедшие плановую реваскуляризацию миокарда в «Научно-исследовательском институте — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара (главный врач — член-корреспондент РАН Порханов В.А.). У 165 пациентов была диагностирована опухоль в лёгком в предоперационном периоде, которая потребовала хирургического удаления с последующей гистологической верификацией. У 89 пациентов верифицирован рак лёгкого (группа А), и у 76 пациентов диагностировано доброкачественное новообразование лёгкого (группа Б). **Результаты:** у пациентов с раком лёгкого и без такового не было выявлено значимых различий по полу, возрасту и анамнестическим данным. У пациентов с раком лёгких анатомическая тяжесть ИБС, рассчитанная по шкале SYNTAX (SX), была выше, чем у пациентов без рака (медиана — 12,00, межквартильный размах — 4,55–21,01 против медианы в 9,00, межквартильного размаха в 3,00–14,28,  $p=0,036$ ). SX определялся как высокий (SXhigh) при значении  $>16$ , низкий (SXlow) —  $\leq 16$ . Всем пациентам определялось соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), которое определялось как высокое (NLR-high) при значении  $>2,23$  и как низкое (NLR-low) — при значении  $\leq 2,23$ . Среди всех пациентов пациенты с раком лёгких имели более высокую частоту SXhigh по сравнению с пациентами без рака (35,96% против 19,73,  $p=0,021$ ). Более того, среди пациентов с NLR-high у пациентов с раком лёгких была более высокая частота SXhigh, чем у пациентов без рака (50,82% против 25,0%,  $p=0,044$ ), однако среди пациентов с раком лёгких процент SXhigh не был значительно выше, чем у пациентов без рака среди пациентов с NLR-low (21,43% против 19,64%,  $p=0,850$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что SXhigh был связан с повышенным риском рака лёгких с отношением шансов 1,834 (95% ДИ: 1,063–3,162,  $p=0,029$ ). **Выводы:** анатомическая тяжесть ИБС была связана с раком лёгких, однако ассоциация двух заболеваний была более значимой среди пациентов с высоким уровнем воспаления, чем среди пациентов с низким уровнем воспаления. Результаты показали, что воспаление может играть важную роль в ассоциации между ИБС и раком лёгких.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, новообразование лёгкого, рак лёгкого, опухоль лёгкого, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

**Для цитирования:** Татаринцева З.Г., Халафян А.А., Акиншина В.А., Барбухатти К.О., Космачева Е.Д. Связь между анатомической тяжестью ишемической болезни сердца и раком лёгкого, основанная на воспалении. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(4):61-70. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-61-70.

**Контактное лицо:** Зоя Геннадьевна Татаринцева, z.tatarintseva@list.ru.

## INFLAMMATION-BASED ASSOCIATION BETWEEN ANATOMICAL SEVERITY OF CORONARY HEART DISEASE AND LUNG CANCER

Z.G. Tatarintseva<sup>1,2</sup>, V.A. Akinshina<sup>3</sup>, A.A. Khalafyan<sup>3</sup>, K.O. Barbuhatti<sup>1,2</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>3</sup>Kuban State University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to study a relationship between coronary heart disease (CHD) and lung cancer is the subject of numerous studies, since both diseases have common risk factors (smoking, age, genetics, environmental factors, obesity, diabetes,

physical inactivity, stress) and pathogenetic mechanisms (chronic inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction). **Materials and methods:** the study period covers the time period from January 1, 2015 to June 1, 2024. Patients who underwent planned myocardial revascularization at the Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. Prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar (chief physician — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences V.A. Porkhanov) were analyzed. A lung tumor was diagnosed in 165 patients in the preoperative period, which required surgical removal followed by histological verification. Lung cancer was verified in 89 patients (group A) and benign lung neoplasm was diagnosed in 76 patients (group B). **Results:** there were no significant differences in gender, age and anamnestic data between patients with and without lung cancer. In patients with lung cancer, the anatomical severity of coronary heart disease calculated by the SYNTAX scale (SX) was higher than in patients without cancer (median: 12.00, interquartile range: 4.55–21.01 vs. median: 9.00, interquartile range: 3.00–14.28,  $p = 0.036$ ). SX was defined as high (SXhigh) with a value of  $>16$ , low (SXlow) -  $\leq 16$ . Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) was determined in all patients and was defined as high (NLR-high) if the value was  $>2.23$  and low (NLR-low) if the value was  $\leq 2.23$ . Among all patients, patients with lung cancer had a higher frequency of SXhigh compared with patients without cancer (35.96% vs. 19.73,  $p=0.021$ ). Moreover, among patients with NLR-high, patients with lung cancer had a higher frequency of SXhigh than patients without cancer (50.82% vs. 25.0%,  $p=0.044$ ), but among patients with lung cancer, the percentage of SXhigh was not significantly higher than in patients without cancer among patients with NLR-low (21.43% vs. 19.64%,  $p=0.850$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that SXhigh was associated with an increased risk of lung cancer with an odds ratio of 1.834 (95% CI: 1.063–3.162,  $p=0.029$ ). **Conclusions:** it was demonstrated that the anatomical severity of CAD was associated with lung cancer, but the association of the two diseases was significant among patients with high inflammation than among patients with low inflammation. The results indicated that inflammation may play an important role in the association between CAD and lung cancer.

**Keywords:** coronary artery disease, lung neoplasm, lung cancer, lung tumor, neutrophil to lymphocyte ratio.

**For citation:** Tatarintseva Z.G., Akinshina V.A., Khalafyan A.A., Barbuhatti K.O., Kosmacheva E.D. Inflammation-based association between anatomical severity of coronary heart disease and lung cancer. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):61-70. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-61-70.

**Corresponding author:** Zoya G. Tatarintseva, z.tatarintseva@list.ru.

## Введение

Связь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и раком лёгкого является предметом многочисленных исследований, поскольку оба заболевания имеют общие факторы риска (курение, возраст, генетика, факторы окружающей среды, ожирение, диабет, гиподинамия, стрессы) и патогенетические механизмы (хроническое воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция). Хроническое воспаление активирует воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), которые стимулируют пролиферацию клеток и ангиогенез — процессы, важные для роста опухоли. Кроме того, нарушение кровоснабжения тканей вследствие ИБС может привести к гипоксии, что стимулирует образование новых кровеносных сосудов и рост опухоли [1].

ИБС и новообразования обычно считаются двумя независимыми заболеваниями с очень разными клиническими проявлениями и прогнозом, однако предыдущие исследования продемонстрировали, что ИБС и рак часто сосуществуют у одного и того же человека и что у пациентов с атеросклерозом повышен риск развития рака, в то время как у пациентов с раком также значительно повышен риск атеросклероза [2]. Рак лёгких является наиболее распространённым видом рака и основной причиной смерти от рака [3].

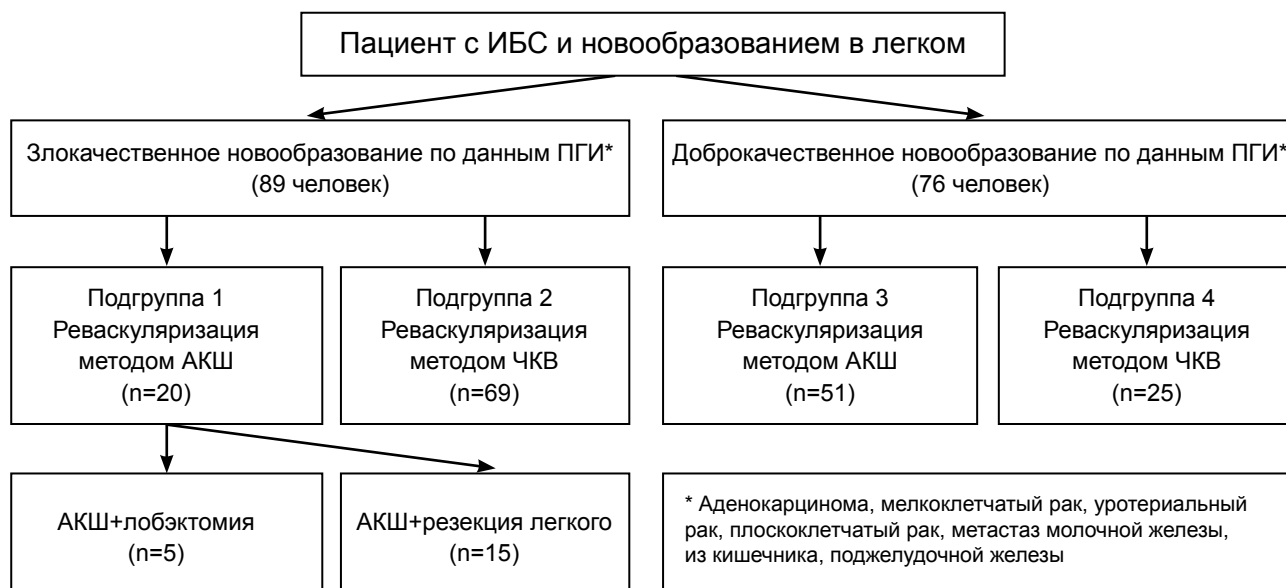
Воспаление считается общим фактором риска как для ИБС, так и для рака [4]. Большое ко-

личество исследований показало, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе ИБС и рака соответственно [5]. В настоящее время нет окончательного ответа на вопрос о том, может ли воспаление влиять на связь анатомической тяжести ИБС с раком.

Хорошо известно, что существуют различные типы воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок, IL-6, TNF- $\alpha$  и другие [6]. В литературе утверждается, что соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) отражает системное воспаление и его можно легко получить из общего анализа крови [7]. Также подтверждено, что NLR связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком соответственно [8]. В настоящем исследовании мы оценили воспалительный статус пациентов, включая анализ NLR, далее мы проанализировали связь между ИБС и раком лёгких среди пациентов подгруппы, стратифицированных по NLR, чтобы выявить влияние воспаления на связь ИБС с раком лёгких.

## Материалы и методы

Настоящая работа включает исследование итогов диагностики, терапии и последующего мониторинга состояния здоровья 30 345 пациентов, которым были проведены плановые хирургические вмешательства в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Оча-



**Рисунок 1.** Распределение пациентов в зависимости от гистологической картины новообразования лёгкого и выбранного метода реваскуляризации миокарда. Примечание: ПГИ – патологогистологическое исследование.  
**Figure 1.** Distribution of patients depending on the histological picture of lung neoplasm and the chosen method of myocardial revascularization. Note: HPE – histopathological examination.

повского» г. Краснодара (главный врач — член-корреспондент РАН Порханов В.А.). Период исследования охватывает временной промежуток с 1 января 2015 г. по 1 июня 2024 г.

Из общего числа больных 21 909 человек страдали стабильной ИБС в возрастной группе от 28 до 90 лет. Им было выполнено восстановление кровоснабжения сердечной мышцы путём чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у 12 738 пациентов либо аортокоронарного шунтирования (АКШ) у 9 426 пациентов. Выбор метода осуществлялся исходя из анатомических характеристик сосудов сердца и пожеланий самих пациентов согласно действовавшим на тот момент рекомендациям по восстановлению кровотока в миокарде [9].

У 165 пациентов была диагностирована опухоль в лёгком в предоперационном периоде, которая потребовала хирургического удаления с последующей гистологической верификацией. На рисунке 1 представлено распределение пациентов в зависимости от гистологической картины новообразования лёгкого и выбранного метода реваскуляризации.

Пациенты были разделены на следующие подгруппы:

- Подгруппа 1 — выполненная одномоментная симультанная операция по удалению злокачественного новообразования лёгкого и реваскуляризация миокарда методом АКШ;
- Подгруппа 2 — выполнено поэтапное хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда методом ЧКВ с последующей резек-

цией лёгкого со злокачественным новообразованием не ранее, чем через 4 недели от момента первого этапа хирургического лечения);

- Подгруппа 3 — выполненная одномоментная симультанная операция по удалению доброкачественного новообразования лёгкого и реваскуляризация миокарда методом АКШ;
- Подгруппа 4 — выполнено поэтапное хирургическое лечение (реваскуляризация миокарда методом ЧКВ с последующей резекцией лёгкого со злокачественным новообразованием не ранее, чем через 4 недели от момента первого этапа хирургического лечения).

Всего реваскуляризация миокарда была проведена 89 пациентам с раком лёгкого (группа А) и 76 пациентам с доброкачественными новообразованиями лёгкого (группа Б).

### Оценка воспалительного статуса у пациентов

Для оценки воспалительного статуса пациентов исследования мы использовали соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, NLR, в качестве маркера воспаления [7]. Общий анализ крови, включающий общее количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, был получен из системы медицинской документации. NLR рассчитывался путём деления количества нейтрофилов на количество лимфоцитов. В исследовании медиана NLR составила 2,23, поэтому мы определили степень NLR как NLR-низкий ( $NLR \leq 2,23$ ) и NLR-высокий ( $NLR > 2,23$ ).

## Оценка анатомической тяжести ИБС на основе коронарной ангиографии

Мы оценили анатомическую тяжесть ИБС с использованием шкалы SYNTAX (SXscore) на основе коронарной ангиографии [10]. Все ангиографические переменные, имеющие отношение к расчету SXscore, были рассчитаны двумя опытными интервенционными кардиологами вслепую. Если SXscore каждого пациента отличался у двух кардиологов, они обсуждали ангиограммы и давали общий SXscore. Окончательные SXscore рассчитывались для каждого пациента и сохранялись в специальной базе данных. SXscore, равный 16, был наивысшим квартилем среди всех пациентов исследования. Низкий SXscore (SXlow) определялся как SXscore  $\leq$  16, а высокий SXscore (SXhigh) определялся как SXscore  $>$  16. В логистическом регрессионном анализе мы определили SXhigh как положительный.

### Статистический анализ

Анализ статистических данных выполнялся с использованием программного комплекса STATISTICA версии 22. Количественные клинические показатели представлялись посредством среднего значения и стандартного отклонения ( $\bar{X} \pm SD$ ), медианы (*Me*) и межквартильного размаха [ $Q_{25}\%$ ;  $Q_{75}\%$ ], минимального и максимального значений. Исследование взаимосвязей между переменными проводилось расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сравнение средних величин в независимых выборках осуществлялось с применением U-критерия Манна-Уитни, а при наличии трех и более групп использовался H-тест Краскала-Уоллиса.

Мы оценили взаимосвязь между тяжестью ИБС и раком лёгких с помощью логистического регрессионного анализа с поправкой на общие сопутствующие факторы риска, включая пол,

возраст, ИМТ, анамнез курения, семейный анамнез онкологических заболеваний, гипертонию, сахарный диабет и гиперлипидемию.

### Результаты

89 пациентам с диагностированным раком лёгких гистологически после резекции лёгкого до оперативного лечения выполнялась диагностическая фибробронхоскопия (ФБС), однако только у 29 пациентов (32,58%) была получена опухолевая клетка. Морфология опухоли после удаления патологической ткани представлена в таблице 1, из которой видно, что большая часть опухолей были представлены аденокарциномой (56,17%) и плоскоклеточным раком (25,84%). У 69 пациентов (67,42%) была I или II стадия онкологического заболевания, у 14 пациентов (15,73%) — III стадия, у 6 пациентов (6,74%) — IV стадия. У 8 пациентов (8,99%) были метастатические опухоли. Все пациенты с раком лёгких не получали противоракового лечения до проведения индексной коронарной ангиографии.

У пациентов с раком лёгкого и без такового не было выявлено значимых различий по полу, возрасту, анамнезу инфаркта миокарда, инсульта, периферического атеросклероза, диабета, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, хронической обструктивной болезни лёгких, курению, индексу массы тела, семейному анамнезу ИБС и онкологическому наследственному анамнезу (табл. 2).

Основные эхокардиографические и лабораторные данные были сопоставимы у пациентов с раком лёгких и пациентов без рака (табл. 3, 4).

Оценка тяжести ИБС проводилась по шкале SYNTAX. Общий SYNTAX варьировался от 0 до 40, с медианой 10 (межквартильный размах — 3,01 до 16,4). Наивысший квартиль SYNTAX составил 16. Согласно определению SXhigh и SXlow по наивысшему квартилю SYNTAX в качестве порогово-

Таблица / Table 1

### Морфология злокачественной опухоли после резекции лёгкого *Morphology of a malignant tumor after lung resection*

Гистологическая картина	Количество пациентов, n=89
Аденокарцинома, n (%)	50 (56,17)
Плоскоклеточный рак, n (%)	23 (25,84)
Метастаз из кишечника, n (%)	2 (2,25)
Мелкоклеточный рак, n (%)	7 (7,86)
Аденокарцинома из желудка, n (%)	4 (4,49)
Карциноид, n (%)	1 (1,12)
Метастаз рака молочной железы, n (%)	1 (1,12)
Уротерриальный рак, n (%)	1 (1,12)

Таблица / Table 2

**Сравнительная характеристика по полу, возрасту и анамнезу пациентов с раком лёгкого и без такового**  
*Comparative characteristics by gender, age, and medical history of patients with and without lung cancer*

Переменная	Группа А, n=89	Группа Б, n=76	р
Возраст, лет (M±SD)	66,90±6,95	67,84±7,0	0,597
Мужчины, n (%)	66 (74,16)	61 (80,26)	0,196
Женщины, n (%)	23 (25,84)	15 (19,74)	0,197
Анамнестические данные			
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (25,84)	25 (32,89)	0,167
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5,62)	4 (5,26)	0,068
Периферический атеросклероз, n (%)	71 (79,77)	62 (81,58)	0,072
СД, n (%)	18 (20,22)	17 (22,36)	0,763
ХБП с СКФ <60 мл/мин., n (%)	0	4 (5,26)	0,271
ХОБЛ, n (%)	5 (5,62)	7 (9,21)	0,256
ФП, n (%)	28 (31,46)	25 (32,89)	0,062
АГ, n (%)	89 (100)	76 (100)	1,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	31,28±11,45	30,18±6,14	0,571
Никогда не курил, n (%)	41 (46,07)	32 (42,11)	0,687
Курил когда-либо, n (%)	48 (53,93)	44 (57,89)	0,687
Семейный анамнез ИБС, n (%)			
да	51 (57,30)	46 (60,53)	0,845
нет	38 (42,70)	30 (39,47)	0,852
Семейный анамнез рака, n (%)			
да	5 (5,62)	3 (3,95)	0,762
нет	84 (94,38)	73 (96,05)	0,648

**Примечание:** ИМ — инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; СД — сахарный диабет; ХБП — хроническая болезнь почек; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ФП — фибрилляция предсердий; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела.

**Note:** MI — myocardial infarction; ONCC — acute cerebrovascular accident; DM — diabetes mellitus; CKD — chronic kidney disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; AF — atrial fibrillation; AH — arterial hypertension; BMI — body mass index.

Таблица / Table 3

**Показатели эхокардиографического исследования у пациентов с раком лёгкого и без него**  
*Echocardiographic examination parameters in patients with and without lung cancer*

Переменная	Группа А, n=89	Группа Б, n=76	р
Левое предсердие, мм (M±SD)	41,20±5,87	40,201±5,28	0,469
КДР ЛЖ, мм (M±SD)	52,40±7,82	50,43±4,77	0,168
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	48,0±10,57	51,81±6,94	0,06
МТ МЖП, мм (M±SD)	11,1±2,99	11,06±2,44	0,951
СДЛА, мм рт. ст. (M±SD)	21,55±16,57	20,83±15,01	0,854

**Примечание:** КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, рассчитанная по Симпсону; МТ МЖП — максимальная толщина стенки левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

**Note:** LV CDR — the final diastolic size of the left ventricle; LVEF — the left ventricular ejection fraction calculated according to Simpson; MT MVP — the maximum wall thickness of the left ventricle; SDLA — the systolic pressure in the pulmonary artery.

Таблица / Table 4

**Лабораторные показатели у пациентов с раком лёгкого и без него**  
**Laboratory parameters in patients with and without lung cancer**

Переменная	Группа А, n=89	Группа Б, n=76	p
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	5,93±2,39	6,50±1,88	0,265
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	102,0±26,0	87,04±21,03	0,009
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л (M±SD)	24,55±13,54	23,80±8,07	0,757
Аланинаминотрансфераза, Ед/л (M±SD)	24,85±17,40	23,45±10,42	0,655
Холестерин общий, ммоль/л (M±SD)	5,07±1,31	4,84±1,48	0,532
ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,54±0,93	2,96±1,35	0,076
ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	0,98±0,39	1,07±0,32	0,295
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	1,85±0,90	1,78±2,74	0,911
Билирубин, ммоль/л (M±SD)	9,50±5,05	16,10±15,19	0,060
Лейкоциты, 10Е9/л	8,86±3,74	9,06±2,73	0,792
Гемоглобин, г/л (M±SD)	131,60±16,81	137,94±20,44	0,072
Эритроциты, 10Е12/л (M±SD)	4,28±0,71	5,53±5,25	0,293
Тромбоциты, 10Е9/л (M±SD)	245,65±46,15	267,99±89,58	0,068
Нейтрофилы, 10Е9/л	5,24±1,34	5,59±2,13	0,021
Лимфоциты, 10Е9/л	2,38±0,67	2,30±0,84	0,697

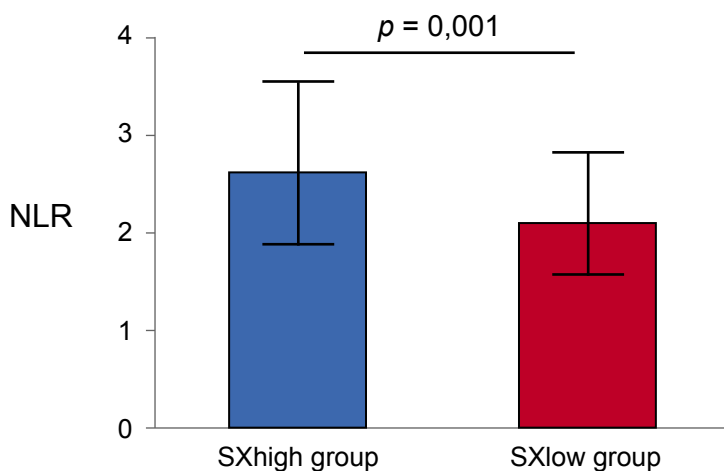
**Примечание:** ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

**Note:** LDL — low-density lipoproteins; HDL — high-density lipoproteins.

го значения, 41 пациент (24,85%) имел SXhigh, а 124 пациента (75,15%) — SXlow. У пациентов с раком лёгких SYNTAX был выше, чем у пациентов без рака (медиана — 12,00, межквартильный размах — 4,55–21,01 против медианы 9,00, межквартильный размах — 3,00–14,28,  $p = 0,036$ ).

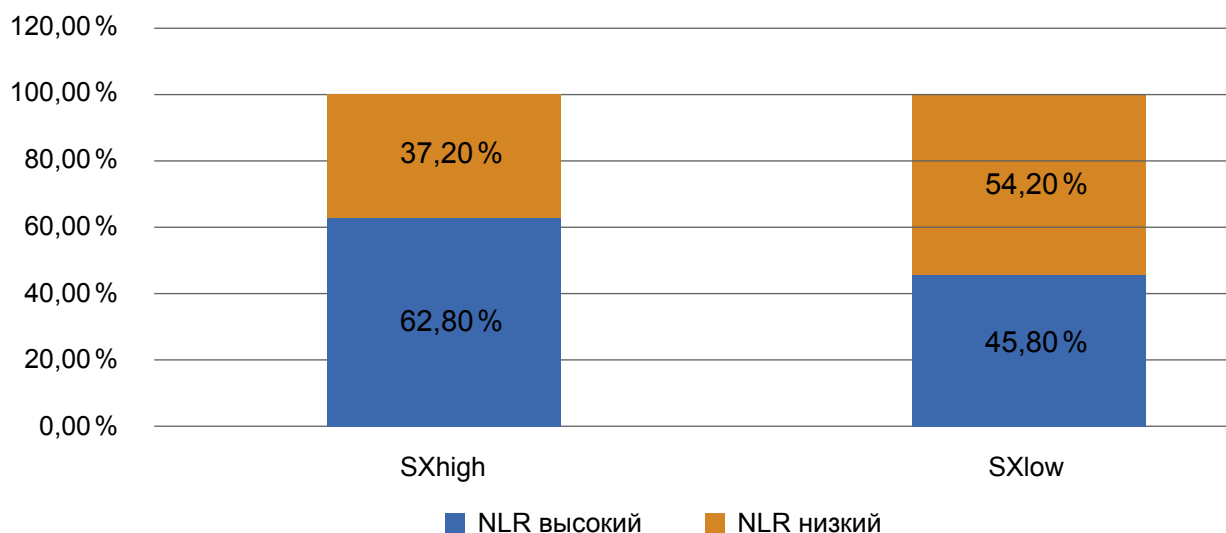
Всем пациентам, вошедшим в исследование, был рассчитан NLR, медиана которого состави-

ла 2,23, межквартильный размах — 1,637–3,040. NLR был стратифицирован как NLR-высокий ( $NLR > 2,23$ ) и NLR-низкий ( $NLR \leq 2,23$ ) с медианой 2,23 в качестве порогового значения. NLR был значительно выше среди пациентов с SXhigh, чем среди пациентов с SXlow (медиана — 2,629, межквартильный размах — 1,889–3,548 против медианы 2,102, межквартильный размах —



**Рисунок 2.** NLR среди пациентов, стратифицированных по баллам SYNTAX. NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

**Figure 2.** NLR among patients stratified by SYNTAX scores. NLR is the ratio of neutrophils to lymphocytes.



**Рисунок 3.** Распределение оценок NLR среди пациентов, стратифицированных по оценкам SYNTAX. NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

**Figure 3.** Distribution of NLR scores among patients stratified by SYNTAX scores. NLR is the ratio of neutrophils to lymphocytes.

1,571–2,853,  $p=0,001$ ) (рис. 2). Частота NLR-high у пациентов с SXhigh была выше, чем у пациентов с SXlow (62,80% против 45,80%,  $p=0,004$ ) (рис. 3).

Мы сравнили разницу в оценках SXscore между пациентами с раком лёгких и пациентами без рака среди всех пациентов и среди пациентов в подгруппах, стратифицированных по оценкам NLR. Среди всех пациентов пациенты с раком лёгких имели более высокую частоту SXhigh по сравнению с пациентами без рака (35,96% против 19,73,  $p=0,021$ ). Более того, среди пациентов с NLR-high у пациентов с раком лёгких была более высокая частота SXhigh, чем у пациентов без рака (50,82% против 25,0%,  $p=0,044$ ), однако среди пациентов с раком лёгких процент SXhigh не был значительно выше, чем у пациентов без

рака среди пациентов с NLR-low (21,43% против 19,64%,  $p=0,850$ ) (табл. 5).

Для оценки связи ИБС и рака лёгких использовался логистический регрессионный анализ. Среди всех пациентов однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что отношение шансов (OR) SXhigh для рака лёгких составило 1,871 (95% ДИ: 1,129–3,101,  $p=0,015$ ), а многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что SXhigh был связан с повышенным риском рака лёгких с отношением шансов (ОШ) 1,834 (95% ДИ: 1,063–3,162,  $p=0,029$ ) после корректировки по полу, возрасту, ИМТ, курению, семейному анамнезу онкологических заболеваний, гипертонии, сахарному диабету и гиперлипидемии (табл. 6).

Таблица / Table 5

### Сравнение оценок по шкале SYNTAX у пациентов с раком лёгких и у пациентов без рака *Comparison of SYNTAX scores in patients with lung cancer and in patients without cancer*

Оценка SYNTAX	Всего пациентов (n=165)			Пациенты с высоким NLR (n=81)			пациенты с низким NLR (n=84)		
	Рак лёгкого n=89	Не рак лёгкого n=76	p	Рак лёгкого n=61	Не рак лёгкого n=20	p	Рак лёгкого n=28	Не рак лёгкого n=56	p
Низкий балл SYNTAX ( $\leq 16$ )	57 (64,04)	61 (80,26)	0,021	30 (49,18)	15 (75,0)	0,044	22 (78,57)	45 (80,36)	0,850
Высокий балл SYNTAX ( $> 16$ )	32 (35,96)	15 (19,73)		31 (50,82)	5 (25,0)		6 (21,43)	11 (19,64)	

**Примечание:** NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

**Note:** NLR — the ratio of neutrophils to lymphocytes.

Таблица / Table 6

**Отношение шансов и 95% доверительный интервал высокого балла SYNTAX для рака лёгких среди всех пациентов и подгрупп пациентов, стратифицированных по NLR**  
**Odds ratio and 95% confidence interval of high SYNTAX score for lung cancer among all patients and patient subgroups stratified by NLR**

Оценка SYNTAX	Всего пациентов (n=165)			Пациенты с высоким NLR (n=81)			пациенты с низким NLR (n=84)		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Модель 1	1.871	1.129–3.101	0,015	2.475	1.282–4.779	0,007	1.095	0,455–2,635	0,839
Модель 2	1.821	1.074–3.090	0,026	2.694	1.356–5.350	0,005	0,865	0,340–2,199	0,760
Модель 3	1.810	1.059–3.092	0,030	2.932	1.447–5.940	0,003	0,812	0,318–2,070	0,662
Модель 4	1.834	1.063–3.162	0,029	2.801	1.355–5.794	0,005	0,897	0,346–2,232	0,823

**Примечание:** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; NLR — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам; модель 1 — без поправки на какие-либо переменные; модель 2 — с поправкой на пол, возраст и индекс массы тела; модель 3 — с поправкой на переменные модели 2, а также курение и наличие онкологических заболеваний в семейном анамнезе; модель 4 — с поправкой на переменные модели 3, а также гипертонию, сахарный диабет и гиперлипидемию.

**Note:** OSH — the odds ratio; DI — the confidence interval; NLR — the ratio of neutrophils to lymphocytes; model 1 — not adjusted for any variables; model 2 — adjusted for gender, age and body mass index; model 3 — adjusted for variables of model 2, as well as smoking and the presence of cancer family history of diseases; model 4 — adjusted for model 3 variables, as well as hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia.

Далее мы провели анализ подгрупп, стратифицированных по уровню воспаления согласно NLR. Среди пациентов с NLR-high однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что отношение шансов (ОШ) SXhigh для рака лёгких составило 2,475 (95% ДИ: 1,282–4,779, p=0,007). После корректировки по полу, возрасту, индексу массы тела, курению, семейному анамнезу онкологических заболеваний и ИБС, SXhigh ассоциировался с повышенным риском рака легких по сравнению с SXlow (ОШ = 2,801, 95% ДИ: 1,355–5,794, p=0,005) (табл. 6).

Среди пациентов с низким уровнем NLR ОШ SXhigh для рака лёгких составило 1,095 (95% ДИ: 0,455–2,635, p=0,839) в однофакторной логистической регрессионной модели и 0,897 (95% ДИ: 0,346–2,232, p=0,823) — в многофакторной логистической регрессионной модели соответственно. Результаты не показали значимой связи SXhigh с риском рака лёгких у пациентов с низким уровнем NLR (табл. 6).

### Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало различную ассоциацию между анатомической тяжестью ИБС и раком лёгких, обусловленную воспалением. Исследование показало, что тяжесть ИБС коррелирует с раком лёгких, однако ИБС достоверно ассоциировалась с раком лёгких у пациентов с выраженным воспалением, а не у пациентов с низким воспалением. Результаты показали, что воспаление может влиять на ассоциацию между анатомической тяжестью ИБС и раком лёгких.

Как ИБС, так и рак являются заболеваниями, вызывающими большую нагрузку на систему здравоохранения во всём мире. Растёт интерес к связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком, однако больше внимания привлекает кардиотоксичность, вызванная противораковым лечением [11]. В настоящее время все больше доказательств показывают, что ИБС напрямую связана с риском рака [12].

Хроническое воспаление — это патологическое состояние, характеризующееся длительной активной воспалительной реакцией и разрушением тканей, что способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний и рака соответственно. Подтверждено, что NLR связан с различными заболеваниями в качестве воспалительного маркера [13]. По сравнению с другими биомаркерами воспаления NLR проще и экономичнее получать из рутинных общих анализов крови. В настоящем исследовании 100% пациентов имело значение NLR, поэтому мы используем NLR для оценки воспалительного статуса пациентов. Результаты показали, что NLR был выше у пациентов с высоким SXscore, чем у пациентов с низким SXscore. Результаты согласуются с повышенным воспалительным статусом среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Настоящее исследование показало, что у пациентов с раком лёгких был более высокий SXscore, чем у не болеющих раком пациентов среди всех пациентов исследования, а также среди пациентов с высоким NLR, однако разница не была значительной между пациентами с раком лёгких и не болеющими раком пациентами

среди пациентов с низким NLR. Результаты показали, что воспаление может играть важную роль в связи ИБС и рака лёгких.

Кроме того, мы исследовали влияние воспаления на связь ИБС и рака лёгких. Мы наблюдали значительную связь ИБС с раком лёгких в текущем исследовании более крупной выборки, что согласуется с предыдущим исследованием [1]. Результаты показали, что связь ИБС с раком лёгких была значительной среди пациентов с NLR-высоким, однако значимой связи между ИБС и раком лёгких не наблюдалось среди пациентов с NLR-низким. Результаты показали, что связь между ИБС и раком лёгких может быть, по крайней мере, частично обусловлена воспалением.

### Выводы

Исследование выявило основанную на воспалении различную ассоциацию анатомической

тяжести ИБС с раком лёгких. Продемонстрировано, что анатомическая тяжесть ИБС была связана с раком лёгких, однако ассоциация двух заболеваний была значимой среди пациентов с высоким уровнем воспаления, чем среди пациентов с низким уровнем воспаления. Результаты показали, что воспаление может играть важную роль в ассоциации между ИБС и раком лёгких. Результаты предупреждают нас о том, что важно тщательно проводить скрининг на рак лёгких среди пациентов с тяжелой ИБС, особенно среди пациентов с высоким уровнем воспаления. Однако необходимы более масштабные клинические исследования для дальнейшего выяснения взаимосвязи и основного механизма ассоциации ИБС с раком лёгких.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhao YW, Yan KX, Sun MZ, Wang YH, Chen YD, Hu SY. Inflammation-based different association between anatomical severity of coronary artery disease and lung cancer. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(8):575-582. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.08.003
- Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We Are Stronger. *Circulation*. 2018;138(7):727-734. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516
- Родионов Е.О., Тузиков С.А., Миллер С.В., Кульбакин Д.Е., Чернов В.И. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(4):112-122. Rodionov E.O., Tuzikov S.A., Miller S.V., Kulbakin D.E., Chernov V.I. Methods for early detection of lung cancer (review). *Siberian journal of oncology*. 2020;19(4):112-122. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122
- Sandfeld-Paulsen B, Meldgaard P, Sorensen BS, Safwat A, Aggerholm-Pedersen N. The prognostic role of inflammation-scores on overall survival in lung cancer patients. *Acta Oncol*. 2019;58(3):371-376. doi: 10.1080/0284186X.2018.1546057
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ; et al. Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-1842. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
- Морозов А.М., Жуков С.В., Морозова А.Д., Зиньковская С.К., Романова А.Н., Илькаева В.Н., и др. Современные маркеры воспаления. *Врач*. 2022;33(11):47-52. Morozov A., Zhukov S., Morozova A., Zinkovskaya S., Romanova A., Ilkaeva V., et al. Modern markers of inflammation. *Vrach*. 2022;33(11):47-52. (In Russ.) doi: 10.29296/25877305-2022-11-08
- Кочеткова И.В. Соотношения нейтрофилов и лимфоцитов: новый маркер изучения внутридоменой связи в гериатрической практике. *РМЖ*. 2025;6:23-29. Kochetkova I.V. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a new marker for studying intradomain communication in geriatric practice. *RMJ*. 2025;6:23-29. doi: 10.32364/2225-2282-2025-6-5
- Захарьян Е.А., Ибрагимова Р.Э. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у больных с ишемической болезнью сердца. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):51-56. Zahar'jan E.A., Ibragimova R.J. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with coronary heart disease. *Ural Medical Journal*. 2023;22(1):51-56. (In Russ.) doi: 10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56
- Yeginsu A, Vayvada M, Karademir BC, Erkinliç A, Tasci AE, Buyukbayrak F, et al. Combined Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting and Lung Resection in Patients with Lung Cancer Accompanied by Coronary Artery Disease. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(5):483-489. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0126
- Gaudino M, Hameed I, Di Franco A, Naik A, Demetres M, Biondi-Zoccai G, et al. Comparison of SYNTAX score strata effects of percutaneous and surgical revascularization trials: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165(4):1405-1413.e13. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.05.036
- Yang Q, Chen Y, Gao H, Zhang J, Zhang J, Zhang M, et al. Chemotherapy-Related Anatomical Coronary-Artery Disease in Lung Cancer Patients Evaluated by Coronary-Angiography SYNTAX Score. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1004-1012. (In English, Portuguese). doi: 10.36660/abc.20190201
- Kim J, Lee JY, Ham NS, Oh EH, Chang HS, Park H, et al. Association Between Carotid Ultrasonography Findings and Colorectal Adenoma in Asymptomatic Adults. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1816-1828. doi: 10.1007/s10620-019-05899-7
- Berkovitch A, Younis A, Grossman Y, Segev S, Kivity S, Sidi Y, et al. Relation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio to Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2019;123(3):396-401. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.036

### Информация об авторах

**Татаринцева Зоя Геннадьевна**, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», врач-кардиолог высшей категории, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-3868-8061, z.tatarintseva@list.ru.

**Халафян Александр Альбертович**, д.т.н., профессор кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-1394-3011, statlab@kubsu.ru.

**Акиншина Вера Александровна**, к.п.н., доцент кафедры прикладной математики, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-4136-4313, ak-vera@yandex.ru.

**Барбухатти Кирилл Олегович**, д.м.н., профессор, кардиохирург, заведующий отделением кардиохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0001-6403-3299.

**Космачева Елена Дмитриевна**, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского», заведующая кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0001-5690-2482, kosmachova\_h@mail.ru.

### Information about the authors

**Zoya G. Tatarintseva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Cardiology, Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. prof. S.V. Ochapovsky, cardiologist of the highest category, assistant of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Training and Teaching Staff of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-3868-8061, z.tatarintseva@list.ru.

**Alexander A. Khalafyan**, Dr. Sci. (Tech.), Professor of the Department of Applied Mathematics, Kuban State University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-1394-3011.

**Vera A. Akinshina**, Cand. Sci. (Pedagogics), Associate Professor of the Department of Applied Mathematics, Kuban State University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-4136-4313.

**Kirill O. Barbhutti**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiac Surgeon, Head of the Department of Cardiac Surgery, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Training and Teaching Staff of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-6403-3299.

**Elena D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for the Medical Department, Head of the Department of Therapy No. 1 of the Faculty of Education and Training, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-5690-2482, kosmachova\_h@mail.ru.

Получено / Received: 12.07.2025

Принято к печати / Accepted: 25.07.2025

© Коллектив авторов, 2025

DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-71-79

## АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ

Н.Ю. Тихомирова, Л.Н. Елисеева, О.И. Ждамарова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

**Цель:** изучение особенностей артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с патологией венозной системы. **Материалы и методы:** исследование состояло из двух этапов. На первом этапе были включены 410 пациентов с АГ. Предварительно выявляли наличие признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ), проводили измерение роста и веса с последующим расчётом индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), методом ультразвуковой диагностики исследовали показатели почечного венозного кровотока, состояние сердца и почек, измеряли уровень креатинина, глюкозы, мочевой кислоты, липидного профиля в сыворотке крови. При наличии у обследуемого нарушений почечного венозного кровотока в дополнение к стандартной антигипертензивной терапии (АГТ) назначался курсовой приём препарата диосмин по 600,0 мг 1 раз в сутки в течение 1 месяца 2 раза в год через каждые 6 месяцев с последующим динамическим наблюдением статуса контроля АД и креатинина в течение двух лет. На основании полученных данных пациенты были разделены на две группы: I группа (n=291) (пациенты с АГ + двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока) и II группа (n=119) (пациенты с АГ + нормальный почечный кровоток с двух сторон). На втором этапе в зависимости от наличия нарушений почечного венозного кровотока, проводимой АГТ, дополнительного приёма диосмина сформированы три подгруппы: подгруппа 1 (n=69) (нормальный ренальный венозный кровоток + стандартная АГТ), подгруппа 2 (n=80) (двухсторонние нарушения ренального венозного кровотока + стандартная АГТ), а также подгруппа 3 (n=77) (двухсторонние нарушения ренального венозного кровотока + стандартная АГТ + курсовой приём диосмина). Статистическая обработка электронных таблиц Excel выполнена программой STATISTICA 11. Во всех проведённых тестах был установлен уровень значимости  $p < 0,05$ . **Результаты:** у пациентов с АГ двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока встречались в 2,4 раза чаще в сравнении с нормальным почечным кровотоком ( $p < 0,001$ ) и чаще ассоциировались с такими проявлениями ДСТ, как пролапс митрального клапана (в 11,9 раза,  $p < 0,001$ ), нефроптоз (в 24,8 раза,  $p < 0,001$ ), варикозная болезнь нижних конечностей (в 23,3 раза,  $p < 0,001$ ), геморрой (10,6% vs 0%,  $p < 0,001$ ), хроническая венозная недостаточность (26,5% vs 0%,  $p < 0,001$ ), варикоцеле (в 6,0 раз,  $p = 0,05$ ). Кроме того, при сравнении ИМТ между группами получены достоверные различия: доля лиц с ИМТ 18,6–24,9 в 8 раз выше среди пациентов группы 1 (43,3% vs 5,3%,  $p < 0,001$ ). У пациентов с наличием АГ и двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока удалось установить, что у 30% обследованных наличие признаков варикозной болезни нижних конечностей, а также хронической венозной недостаточности носило семейный характер (данные состояния встречались у родителей, бабушек и дедушек). Кроме того, пациенты с АГ и двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока в 100% случаев отмечали кризовое течение АГ, ассоциированное с употреблением алкоголя (включая слабоалкогольные напитки), а также с эпизодами гиподинамии. Дополнительное назначение у пациентов с АГ и двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока к стандартной АГТ диосмина позволило замедлить темпы прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации. **Заключение:** наличие у пациентов с АГ таких состояний, как пролапс митрального клапана, нефроптоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей, варикозное расширение вен семенного канатика и дистального отдела прямой кишки, хроническая венозная недостаточность, а также показателей ИМТ, соответствующих норме, может быть предиктором наличия нарушенного ренального венозного кровотока. Пациенты с АГ и нарушением почечного венозного кровотока имеют характерные особенности клинического течения АГ (семейный анамнез венозной патологии), наслоение образа жизни (употребление алкоголя, гиподинамия), провоцирующее кризовое течение. Дополнительное назначение к проводимой АГТ у данной категории пациентов препаратов, влияющих на состояние венозной системы, патогенетически рационально и может замедлить темпы снижения скорости клубочковой фильтрации.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, дисплазия соединительной ткани, нарушение почечного венозного кровотока, диосмин.

**Для цитирования:** Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. Анализ особенностей течения артериальной гипертензии у пациентов с патологией венозной системы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):71-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-71-79.

**Контактное лицо:** Надежда Юрьевна Тихомирова, [tihomirovum@rambler.ru](mailto:tihomirovum@rambler.ru).

## ANALYSIS OF THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH VENOUS SYSTEM PATHOLOGY

N.Y. Tikhomirova, L.N. Eliseeva, O.I. Zhdamarova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to study the features of arterial hypertension in patients with pathology of the venous system. **Materials and methods:** the study consisted of 2 stages. Stage 1 included 410 patients with arterial hypertension. The presence of signs of connective tissue dysplasia was initially identified, and the patients' height and weight were measured to calculate their body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>). Using ultrasound diagnostics, the patients' renal venous blood flow, heart and kidney conditions were examined, and the levels of creatinine, glucose, uric acid, and serum lipid profiles were measured. In the presence of renal venous blood flow disorders in the examined patient, in addition to standard antihypertensive therapy, diosmin was prescribed at a dose of 600.0 mg once a day for 1 month, twice a year every 6 months, followed by dynamic monitoring of blood pressure and creatinine control status for 2 years. Based on the data obtained, the patients were divided into two groups: group 1 (n=291) (patients with AH+bilateral renal venous blood flow disorders) and group 2 (n=119) (patients with AH+normal). **Results:** in patients with hypertension, bilateral renal venous blood flow disorders were 2.4 times more common than normal renal blood flow (p0.001) and were more often associated with such manifestations of DST as mitral valve prolapse (11.9 times, p0.001), nephroptosis (24.8 times, p0.001), varicose veins extremities (23.3 times, p0.001), hemorrhoids (10.6% vs 0%, p0.001), chronic venous insufficiency (26.5% vs 0%, p0.001), varicocele (6.0 times, p=0.05). In addition, when comparing the body mass index between the groups, significant differences were obtained: the proportion of people with a BMI of 18.6–24.9 was 8 times higher among group 1 patients (43.3% vs 5.3%, p 0.001). In patients with hypertension and bilateral renal venous blood flow disorders, it was found that 30% of the examined patients had signs of varicose veins of the lower extremities, as well as chronic venous insufficiency, which were familial in nature (these conditions were found in parents, grandparents). In addition, patients with hypertension and bilateral renal venous blood flow disorder in 100% of cases noted a crisis course of hypertension associated with alcohol consumption (including low-alcohol drinks), as well as episodes of physical inactivity. The additional administration of diosmin to standard antihypertensive therapy in patients with hypertension and bilateral renal venous blood flow disorder made it possible to slow down the progression of a decrease in glomerular filtration rate. **Conclusion:** thus, it can be concluded that the presence in patients with hypertension of conditions such as mitral valve prolapse, nephroptosis, varicose veins of the lower extremities, varicose veins of the spermatic cord and distal rectum, chronic venous insufficiency, as well as BMI values corresponding to the norm, may be a predictor of the presence of impaired renal venous blood flow. Patients with arterial hypertension and impaired renal venous blood flow have characteristic features of the clinical course of hypertension (family history of venous pathology), lifestyle stratification (alcohol consumption, physical inactivity), provoking a crisis course. Additional administration of drugs to antihypertensive therapy in this category of patients that affect the state of the venous system pathogenetically rationally and may slow down the rate of decrease in glomerular filtration rate.

**Keywords:** arterial hypertension, connective tissue dysplasia, renal venous blood flow disorder, diosmin.

**For citation:** Tikhomirova N.Yu., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. Analysis of the course of arterial hypertension in patients with venous system pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):71-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-71-79.

**Corresponding author:** Nadezhda Y. Tikhomirova, tikhomirovum@rambler.ru.

### Вступление

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространённым неинфекционным заболеванием в мире, распространённость данного состояния в Российской Федерации составляет 53,9% [1]. АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (СС) (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек (ХБП)) заболеваний [2, 3, 4].

Основной задачей лечения АГ является снижение артериального давления (АД) до целевых

показателей, величина которых определяется сердечно-сосудистым риском, наличием сопутствующей патологии. Несмотря на большой арсенал антигипертензивных препаратов, по результатам исследования ЭССЕ РФ, трёх целей лечения полностью достигает лишь 44% пациентов (выше среди женщин в сравнении с мужчинами (48,2 vs 37,4%), что снижается с возрастом). Это свидетельствует о недостаточной эффективности терапии. В настоящее время основное внимание отводится влиянию артериального звена кровообращения в патогенезе возникновения и прогрессирования этого заболевания [5, 6]. Однако венозный отдел системы кровообращения также может быть задействован в возникновении АГ и оказывать влияние на лечение.

Нарушения венозной системы зачастую являются одними из проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) наряду с нарушениями в опорно-двигательной (плоскостопие, сколиоз, гипермобильность суставов), сердечно-сосудистой системе (пролапс митрального клапана и др). Среди наиболее распространённых нарушений венозной системы являются патология со стороны вен нижних конечностей и нарушения почечного венозного кровотока, выявляемые при ультразвуковом исследовании.

Знание особенностей течения АГ в сочетании с нарушением венозного кровотока позволит повысить эффективность терапии больных АГ путём включения венотоников, снизить частоту развития органов-мишеней, повысить качество жизни пациентов.

**Цель исследования** — изучение особенностей АГ у пациентов с патологией венозной системы.

### Материалы и методы

Проведено нерандомизированное сравнительное исследование среди пациентов с диагнозом «Артериальная гипертензия» на основании анализа медицинской документации, физикального и лабораторно-инструментального исследований пациентов, обратившихся к врачу кардиологу и/или терапевту для обследования и лечения. Критериями включения в исследование были возраст 25–65 лет; установленный диагноз «Артериальная гипертензия», согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» 2024 г.; наличие согласия на медицинское вмешательство.

Были проанализированы результаты обследования и лечения 410 пациентов в рамках первичного приёма врача терапевта и/или кардиолога с сентября по декабрь 2022 г. с последующим динамическим наблюдением в течение 2,5 лет. Все пациенты принимали АГТ, которая заключалась в приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов ангиотензина II (БРА) или бета-адреноблокаторов в монотерапии или комбинации с приёмом диуретиков. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациенты с АГ включались в исследование в порядке обращения к врачу кардиологу и/или терапевту и в зависимости от наличия двухсторонних нарушений почечного венозного кровотока разделены на 2 группы: I группа (n=291) — пациенты с АГ с двухсторонним нарушением ренального венозного кровотока, II группа (n=119) — пациенты с АГ и двухсторонним нормальным ренальным венозным кровотоком.

На втором этапе проводилось назначение венотонизирующего препарата (диосмин) дополнительно к проводимой антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с нарушением ренального венозного кровотока. Препарат диосмин назначался курсами по схеме, рекомендованной в аннотации к препарату с сайта государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [7] с последующим динамическим наблюдением за пациентом в течение 2,5 лет. В зависимости от наличия нарушений ренального венозного кровотока, проводимой АГТ, дополнительного приёма диосмина сформированы три подгруппы: подгруппа 1 (n=69) — нормальный ренальный венозный кровоток и стандартная АГТ, подгруппа 2 (n=80) — двухсторонние нарушения ренального венозного кровотока и стандартная АГТ, а также подгруппа 3 (n=77) — двухсторонние нарушения ренального венозного кровотока и стандартная АГТ + курсовой приём диосмина. Статистически значимые различия между выделенными подгруппами по объёму АГТ отсутствовали.

Предварительно выявляли наличие признаков ДСТ по результатам комплексного обследования и данным анамнеза (варикозная болезнь вен нижних конечностей, расширение вен малого таза, варикозное расширение вен семенного канатика и дистального отдела прямой кишки, нефроптоз, пролапс митрального клапана (ПМК)), проводили измерение роста и веса с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>).

Для диагностики хронического заболевания вен использована международная классификация (расшифровка аббревиатуры CEAP: С — клинический класс заболевания, Е — этиология заболевания, А — анатомическая локализация заболевания, Р — патофизиология — обозначает тип расстройства) [8, 9].

Наличие варикозного расширения вен семенного канатика и дистального отдела прямой кишки оценивалось по заключениям специалистов (уролога, и проктолога) и/или результатам инструментальных исследований (фиброколоноскопия, ультразвуковое исследование мошонки).

Отсутствие дополнительной повседневной физической активности и преимущественно сидячий образ жизни расценивали как гиподинамию.

Употребление алкоголя не менее 1 раза в неделю (включая слабоалкогольные напитки) интерпретировалось как наличие употребления алкоголя.

Эхокардиографию (ЭХОКГ) выполняли по общепринятой методике на аппарате Vivid-7 (Израиль) [10]. Высокую вероятность ПМК оценива-

Таблица / Table 1

**Учитываемые показатели риска нарушения почечного венозного кровотока у пациентов с артериальной гипертензией**  
**Risk factors for impaired renal venous blood flow in patients with arterial hypertension**

	Параметр	Значение	ДК
1	Индекс массы тела (ДК <sub>1</sub> )	24,9 кг/м <sup>2</sup> и менее	+8,5
		25,0-29,9	0
		Равно 30 кг/м <sup>2</sup> и более	-3,4
2	Пролапс митрального клапана (ДК <sub>2</sub> )	ДА	+11,6
		НЕТ	0
3	Нефроптоз (ДК <sub>3</sub> )	ДА	+14,9
		НЕТ	0
4	Варикозная болезнь нижних конечностей (ДК <sub>4</sub> )	ДА	+9,2
		НЕТ	0
5	Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей (ДК <sub>5</sub> )	ДА	+15,0
		НЕТ	0
6	Геморрой или варикоцеле (ДК <sub>6</sub> )	ДА	+9,9
		НЕТ	0
7	Гиподинамия (ДК <sub>7</sub> )	ДА	+10,2
		НЕТ	0
8	Индекс конечно-диастолического размера левого желудочка (ДК <sub>8</sub> )	равно 2,5 и более	+4,1
		равно 2,49 и менее	0
9	Относительная толщина стенок левого желудочка (ДК <sub>9</sub> )	равно 0,37 и менее	+5,7
		равно 0,38 и более	0
10	Регулярное употребление алкоголя не менее 1 раза в неделю (ДК <sub>10</sub> )	ДА	+10
		НЕТ	0
11	Регулярное занятие спортом (ДК <sub>11</sub> )	ДА	-11
		НЕТ	0

ли при выпячивании клапана на 2 мм и более от митрального кольца [11].

Расстояние в вертикальном положении тела более, чем на 4 см от верхнего полюса почки до контура диафрагмы по УЗИ расценивалось как нефроптоз [12].

Изучение особенностей течения АГ проводилось при анализе амбулаторной карты пациента, а также активного опроса пациента. Вычисление скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось по общепринятой методике с использованием формулы СКД-ЕРІ.

Исследование и интерпретация полученных результатов ренального венозного кровотока проводилось согласно авторской методике Л.Н. Елисеевой, О.И. Ждамаровой и А.Г. Тонян [13].

Наличие любой урологической патологии, добавочных почечных сосудов, патологической подвижности почек расценивалось как фальсифицирующий фактор и в период формирования выборки было отнесено к критериям невключения.

Статистический анализ проводился с помощью программы Excel (Microsoft Office, 2016, США) и STATISTICA 11. Оценка нормальности

распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различия средних показателей (M) и среднеквадратического отклонения (SD), медианы (Me) и квартилей (Q) полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента или Фишера. При статистическом анализе качественных параметров (сравнение долей) применяли критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст обследованных составил  $42,2 \pm 9,2$  лет (234 мужчины (57%) и 176 женщин (43%)). Далее был применён «Способ прогнозирования риска нарушения почечного венозного кровотока у пациентов с артериальной гипертензией»<sup>1</sup>, заключающийся в том, что

1 Патент № 2824420 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 5/103, А61В 5/107. Способ прогнозирования риска нарушения почечного венозного кровотока у пациентов с артериальной гипертензией: № 2024107813: заявл. 25.03.2024; опубл. 07.08.2024 / Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова. – EDN SFM QOM.

**Стратификация риска наличия нарушения почечного венозного кровотока**  
*Risk stratification of renal venous blood flow disorders*

Наименование параметра	I группа АГ и нарушенный венозный ренальный кровоток n=291	II группа АГ и нормальный венозный ренальный кровоток n=119
Низкий риск (ДИ ≤4)	11,6%	79,0%*
Умеренный риск (ДИ 4,1–9,9)	13,1%	16,0%
Высокий риск (ДИ ≥10)	75,3%	5,0%*

**Примечание:** при  $p < 0,05$ :\* — между I и II группами.

**Note:** at  $p < 0.05$ :\* — between groups 1 and 2.

в комплексе определяют значимые показатели (ИМТ, ПМК, нефроптоз, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, геморрой или варикоцеле, индекс конечно-диастолического размера левого желудочка (иКДР), относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка, регулярное употребление алкоголя не менее 1 раза в неделю, регулярное занятие спортом), каждому признаку присваивают диагностические коэффициенты (ДК), затем значения ДК соответствующих признаков суммируют и получают значение диагностического индекса (ДИ), при его значении  $\leq 4$  прогнозируют низкий риск наличия нарушения почечного венозного кровотока, при его значении от 4,1 до 9,9 прогнозируют умеренный риск наличия нарушения почечного венозного кровотока, при его значении  $\geq 10$ , прогнозируют высокий риск наличия нарушения почечного венозного кровотока. Значения ДК представлены далее в таблице 1.

После применения данного метода пациенты распределились следующим образом: низкий риск — 128 пациентов (31,2%), умеренный риск — 57 пациентов (13,9%), высокий риск — 225 пациентов (54,9%). Затем всем обследованным пациентам ( $n=410$ ) проведено ультразвуковое исследование почечного венозного кровотока пациенты распределились следующим образом: I группа (АГ и нарушенный венозный ренальный кровоток) — 291 человек, II группа (АГ и нормальный венозный ренальный кровоток) — 119 человек.

Результаты стратификации риска наличия нарушения почечного венозного кровотока представлены в таблице 2.

В группе с нарушением почечного венозного кровотока доля лиц с низким риском составила 11,6% (34 человека), с умеренным — 13,1% (38 человек), с высоким — 75,3% (219 человек), а в группе с нормальным почечным венозным кровотоком доля лиц с низким риском составила

79% (94 человека), умеренным — 16% (19 человек), высоким — 5% (6 человек). Достоверные различия между группами получены по показателям низкого ( $p < 0,001$ ) и высокого рисков ( $p < 0,001$ ). Таким образом, чувствительность данного способа составляет 86,5%, а специфичность — 94%, что позволяет применять данную методику для прогнозирования наличия нарушения почечного венозного кровотока, не прибегая к проведению исследования почечного венозного кровотока посредством ультразвукового метода.

Характеристика пациентов в группах представлена ниже в таблице 3.

Исследуемые пациенты с АГ были сопоставимы по возрасту ( $42,1 \pm 9,4$  vs  $42,7 \pm 8,9$ ,  $p=0,53$ ). По полу получены достоверные различия между группами (156 женщин (53,6%) vs 20 женщин (16,8%)  $p < 0,001$ ; 135 мужчин (46,4%) vs 99 мужчин (83,2%),  $p < 0,001$ ). При анализе данных оказалось, что у пациентов с АГ двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока встречались в 2,4 раза чаще в сравнении с нормальным почечным кровотоком ( $p < 0,001$ ) и чаще ассоциировались с такими проявлениями ДСТ, как ПМК (118 человек (40,5%) vs 4 человека (3,4%) — в 11,9 раза,  $p < 0,001$ ), нефроптоз (58 человек (19,9%) vs 1 человек (0,8%) — в 24,8 раза,  $p < 0,001$ ), варикозная болезнь нижних конечностей (54 человека (18,6%) vs 1 человек (0,8%) — в 23,3 раза,  $p < 0,001$ ), геморрой (31 человек (10,6%) vs 0 человек (0%),  $p < 0,001$ ), хроническая венозная недостаточность (77 человек (26,5%) vs 0 человек (0%),  $p < 0,001$ ), варикоцеле (14 человек (4,8%) vs 1 человек (0,8%) — в 6,0 раз,  $p=0,05$ ). Кроме того, при сравнении ИМТ между группами получены достоверные различия: доля лиц с ИМТ 18,6–24,9 в 8 раз выше среди пациентов группы 1 (43,3% vs 5,3%,  $p < 0,001$ ). Пациенты с АГ и двухсторонними нарушениями почечного венозного кровотока по сравнению с лицами с АГ и нормальным почечным веноз-

Таблица / Table 3

**Средние значения величин клинико-лабораторных параметров (M±SD) или доли (%) в сравниваемых группах пациентов**  
**Average values of clinical and laboratory parameters (M±SD) or percentage (%) in the compared patient groups**

Наименование параметра	I группа АГ и нарушенный венозный ренальный кровоток n=291	II группа АГ и нормальный венозный ренальный кровоток n=119
Возраст, лет	42,1±9,4	42,7±8,9
Женщины, %	53,6	16,8
Мужчины, %	46,4	83,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8±4,8	31,4±4,8*
иКДР, см/м <sup>2</sup>	2,46±0,22	2,31±0,2*
ОТС	0,41±0,04	0,43±0,04*
Креатинин, мкмоль/л	82,9±14,6	90,9±16,4*
СКФ, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	88,2±14,8	87,4±15,6
Мочевая кислота, мкмоль/л	354,2±93,1	429,6±103,6*
Глюкоза, ммоль/л	5,46±0,68	5,9±1,21*
Общий холестерин, ммоль/л	5,66±1,1	5,74±1,16
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,75±0,96	3,86±0,99
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,49±0,36	1,25±0,28*
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,7	2,02±1,2*
Пролапс митрального клапана (ПМК), %	40,5	3,4*
Нефроптоз, %	19,9	0,8*
Варикозная болезнь нижних конечностей, %	18,6	0,8*
Геморрой, %	10,6	0,0*
Хроническая венозная недостаточность, %	26,5	0,0*
Варикоцеле, %	4,8	0,8

**Примечание:** таблица составлена авторами. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, иКДР — индекс конечно-диастолического размера левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка. При p<0,05:\* — между I и II группами.

**Note:** the table was compiled by the authors. Abbreviations: AH — arterial hypertension BMI — the body mass index, GFR — the glomerular filtration rate, EDV — the end-diastolic volume of the left ventricle, and LVW is the relative thickness of the left ventricle walls. At p<0.05:\* — between groups 1 and 2.

ным кровотоком имели достоверно большие показатели иКДР левого желудочка (p<0,001) и меньшие ОТС левого желудочка (p<0,001). Получены достоверные различия между группами I и II по уровню креатинина в сыворотке крови (82,9±14,6 vs 90,9±16,4, p<0,001), мочевой кислоты (354,2±93,1 vs 429,6±103,6, p=0,0003), глюкозы (5,46±0,68 vs 5,9±1,21, p=0,0006), холестерина липопротеидов высокой плотности (1,49±0,36 vs 1,25±0,28, p=0,0006), триглицеридов (1,34±0,7 vs 2,02±1,2, p=0,0002). Достоверных различий между группами I и II не получено по уровню общего холестерина (5,66±1,1 vs 5,74±1,16, p=0,56), липопротеидов низкой плотности (3,75±0,96 vs 3,86±0,99, p=0,47).

Далее при активном опросе пациентов с наличием АГ и двухсторонних нарушений почеч-

ного венозного кровотока удалось установить, что у 30% обследованных наличие признаков варикозной болезни нижних конечностей, а также хронической венозной недостаточности носило семейный характер (данные состояния встречались у родителей, бабушек и дедушек). Кроме того, пациенты с АГ и двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока в 100% случаев отмечали кризовое течение АГ, ассоциированное с употреблением алкоголя (включая слабоалкогольные напитки), а также с эпизодами гиподинамии.

Поскольку пациенты выделенных групп достоверно различались между собой по уровню сывороточного креатинина, то в дальнейшем они были разделены на подгруппы в зависимости от наличия нарушения почечного венозного

Таблица / Table 4

**Средние значения величин клинико-лабораторных параметров ( $M \pm SD$ ) в сравниваемых группах пациентов**  
*Average values of clinical and laboratory parameters ( $M \pm SD$ ) in the compared patient groups*

Наименование параметра	1 подгруппа нормальный венозный ренальный кровоток + стандартная АГТ n=69	2 подгруппа двухсторонний на- рушенный венозный ренальный кровоток + стандартная АГТ n=80	3 подгруппа двухсторонний на- рушенный венозный ренальный кровоток + стандартная АГТ + диосмин n=77
Возраст, лет	43,96±8,7	46,32±10,9	44,32±10,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,0±4,4	28,77±4,7*	28,33±4,4 <sup>§</sup>
Креатинин 1, мкмоль/л	89,09±14,1	83,06±16,3*	86,71±16,6
Креатинин 2, мкмоль/л	87,79±13,9	90,32±16,6	79,19±16,6 <sup>R,§</sup>
СКФ 1, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	85,5±13,6	87,13±16,9	81,89±15,4 <sup>R</sup>
СКФ 2, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	85,8±13,6	77,7±14,4*	90,1±17,1 <sup>R</sup>
d СКФ/мес., мл/мин./1,73 м <sup>2</sup> /мес.	0,02±0,0	-0,51±0,08*	0,54±0,06 <sup>§R</sup>
Длительность наблюдения, мес.	13[9,6;23,6]	18,25[10,37;30,5]	15[8;26]

**Примечание:** таблица составлена авторами. Сокращения: dСКФ/мес./мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>/мес. ((разница между СКФ1 и СКФ2)/длительность наблюдения), где СКФ 1 — в начале наблюдения, СКФ 2 — в динамике). При p<0,05: \* — между 1 и 2 подгруппами; § — между 1 и 3 подгруппами; R — между 2 и 3 подгруппами.

**Note:** the table was compiled by the authors. Abbreviations: GFR/month/ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/month ((difference between GFR1 and GFR2)/duration of observation), where GFR1 is at the beginning of observation, GFR2 is in dynamics). At p<0.05: \* — between groups 1 and 2; § — between groups 1 and 3; R — between groups 2 and 3.

кровотока и объема проводимой медикаментозной терапии.

Все пациенты в выделенных подгруппах получали стандартную АГТ, а дополнительное назначение венозотонизирующего препарата диосмин проводилось у части пациентов с нарушенным почечным венозным кровотоком (подгруппа 3, n=77), другая часть пациентов с нарушенным почечным венозным кровотоком продолжила принимать только стандартную АГТ (подгруппа 2, n=80). Выделенные подгруппы достоверно не различались между собой по возрасту. Достоверные различия по показателям ИМТ получены между подгруппой 1 и подгруппами 2 и 3, значения которого оказались выше в подгруппе 1. Достоверные различия по уровням креатинина в начале исследования получены между подгруппами 1 и 2, причём меньшие значения в подгруппе 2, в то время как при динамическом контроле уровня креатинина в подгруппах достоверные различия получены между подгруппой 3 и подгруппами 1 и 2, причём меньшие значения наблюдались в подгруппе 3 (пациенты с двусторонними нарушениями почечного венозного кровотока, принимающими дополнительно к стандартной АГТ препарата диосмин). Показатели СКФ в начале наблюдения достоверно различались между подгруппами 2 и 3, которые были выше в подгруппе 2.

Показатели СКФ при динамическом наблюдении достоверно различались между подгруппой 1 и 2 (достоверно меньшие значения в подгруппе 2) и подгруппой 2 и 3 (достоверно выше в подгруппе 3). Показатели СКФ достоверно различались между подгруппами 1 и 2 (в подгруппе 2 зафиксирован отрицательный тренд данного показателя) и подгруппой 2 и 3 (зафиксирован положительный тренд данного показателя в подгруппе 3). Таким образом, дополнительное назначение у пациентов с АГ и двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока к стандартной АГТ диосмина позволило замедлить темпы прогрессирования снижения СКФ.

### Обсуждение

Среди лиц с нарушением почечного венозного кровотока АГ встречается в 7,5–8 раз чаще по сравнению с лицами с нормальным АД<sup>2</sup>. Такие нарушения венозной системы, как варикозная болезнь вен нижних конечностей, приводящая к развитию венозной недостаточности, расши-

2 Патент №2818548 Российская Федерация, С1. Способ лечения гипертонической болезни с сопутствующей патологией венозной системы и дисплазией соединительной ткани: №2023127249: заявл. от 23.10.2023: опубл. 02.05.2024 / Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. – 7 с.: ил. – Текст: непосредственный

рение вен малого таза, варикозное расширение вен мошонки, геморроидальная болезнь часто сочетаются с наличием АГ, что приводит к повышению смерти от ССЗ и других заболеваний [14]. Наличие вышеперечисленных состояний позволяет проводить назначение венотонических препаратов, что позволяет достоверно улучшить качество жизни пациентов с ССЗ, уменьшить выраженность симптомов ХВН [15, 16]. Кроме того, нефропротективный эффект диосмина подтверждается отдельными исследовательскими работами [17]. В настоящее время нет рекомендаций по ведению пациентов с АГ и наличием нарушений ренального венозного кровотока. При анализе литературы авторами выявлено исследование, посвящённое изучению влияния на функцию почек у пациентов с АГ и двухсторонними нарушениями ренального венозного кровотока, дополнительного включения в схему лечения стандартными АГТ препарата венотонического ряда (диосмин) [18].

Одним из клинических состояний, проявляющихся нарушением венозной системы, служит ДСТ. В настоящее время ДСТ рассматривают как генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, что оказывает влияние на течение коморбидной патологии и определяет особенности медикаментозной терапии. ПМК, варикозная болезнь вен нижних конечностей, расширение вен малого таза, варикозное расширение вен семенного канатика и дистального отдела прямой кишки, нефроптоз, плоскостопие, сколиоз, гипермобильность суставов и другие являются клиническими проявлениями ДСТ. У пациентов с признаками ДСТ в развитии АГ принимают участие многие факторы, при-

водящее к нарушению функции парасимпатического отдела нервной системы и дисбалансу  $\alpha$ 1-адренорецепторов, снижению саморегуляции мозгового кровотока. Кризовое течение АГ отмечается у 32% пациентов с ДСТ<sup>3</sup>.

### Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие у пациентов с АГ таких состояний, как ПМК, нефроптоз, варикозная болезнь вен нижних конечностей, варикозное расширение вен семенного канатика и дистального отдела прямой кишки, хроническая венозная недостаточность, а также показателей ИМТ, соответствующих норме, может быть предиктором наличия нарушенного ренального венозного кровотока.

Пациенты с АГ и нарушением почечного венозного кровотока имеют характерные особенности клинического течения АГ (семейный анамнез венозной патологии), наложение образа жизни (употребление алкоголя, гиподинамия), провоцирующее кризовое течение.

Дополнительное назначение к проводимой АГТ у данной категории пациентов препаратов, влияющих на состояние венозной системы патогенетически рационально и может замедлить темпы снижения СКФ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

3 Патент № 2373856 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/06. Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам: № 2008132282/14: заявл. 04.08.2008; опубл. 27.11.2009 / Л. Н. Елисеева, О. И. Ждамарова, А. Г. Тонян. – EDN YMRNJX.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С.А. и др. Артериальная гипертония в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространённости, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785. Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A. et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3785. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3785. EDN: YRUNUX
2. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243-250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
3. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum. *J Hypertens*. 2019;37(2):456. Erratum for: *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000002026
4. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Окорочкова Т.О., Крючкова О.Н. Модель логистической регрессии для прогнозирования не-эффективности двойной антигипертензивной терапии: проспективное сравнительное неран-доминированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(5):54-63. Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. Logistic regression model for predicting failure of dual antihypertensive therapy: a prospective comparative non-randomized clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(5):54-63. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-54-63
7. Верещагина Г.Н., Лисиченко О.В. Сердечно-сосудистый синдром при системной дисплазии соединительной ткани у мужчин молодого возраста. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;(2):64-67. Vereschagina G.N., Lisichenko O.V. Cardiovascular syndrome at systemic connective tissue dysplasia in young men. *Medical news of North Caucasus*. 2008;(2):64-67. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15287252 EDN MWNUUH
8. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. Допплерографические показатели артериального и венозного кровотока в почках при гипертонической болезни. *Российские Медицинские Вестн*. 2013;18(3):63-69. Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I. Dopplerographic parameters of arterial and venous blood flow in the kidneys in hypertensive patients. *Russian Medical News*. 2013;18(3):63-69. (In Russ.) eLIBRARY ID: 20220588 EDN: RAMRDF
9. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4157-4165. doi: 10.1093/eurheartj/ehab495
10. Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food Funct*. 2020;11(10):8472-8492. doi: 10.1039/d0fo01598a
11. Serra R, Ielapi N, Bitonti A, Candido S, Fregola S, Gallo A, et al. Efficacy of a Low-Dose Diosmin Therapy on Improving Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(3):999. doi: 10.3390/nu13030999
12. El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Diosmin and crocin alleviate nephropathy in metabolic syndrome rat model: Effect on oxidative stress and low grade inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:930-937. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.162
13. Ждамарова О.И., Елисеева Л.Н., Урбан П.И. Дополнительные эффекты диосмина в лечении артериальной гипертензии у пациентов с нарушением венозного кровотока почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):63-70. Zhdamarova O.I., Eliseeva L.N., Urban P.I. Additional effects of diosmin in the treatment of arterial hypertension in patients with impaired renal venous blood flow. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):63-70. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-63-70
14. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpenter PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J. Vasc. Surg*. 2004;40(6):1248-1252. doi: 10.1024/0301-1526.34.3.157
15. Шанаев И.Н. Современные представления о механизмах развития варикозной и посттромботической болезней. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(1):105-125. Shanaev I.N. Modern views on the development of varicose and post-thrombotic diseases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(1):105-125. (In Russ.) doi: 10.25207/1608-6228-2020-27-1-105-125
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
17. Fuster V, ed. *The AHA Guidelines and Scientific Statements Handbook*. 2008. doi: 10.1002/9781444303476
18. Краснова Т.В. Значение доплерографических методов в диагностике гемодинамических нарушений при нефроптозе. *Ультразвуковая диагностика*. 1999;(4):29-38. Krasnova T.V. The importance of Dopplerographic methods in the diagnosis of hemodynamic disorders in nephroptosis. *Ultrasound diagnostics*. 1999;(4):29-38. (In Russ.)

## Информация об авторах

**Тихомирова Надежда Юрьевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5031-6930. E-mail: tihomirovum@rambler.ru.

**Елисеева Людмила Николаевна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

**Ждамарова Ольга Ильинична**, к.м.н., ст. лаборант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. E-mail: oijdamar@mail.ru.

## Information about the authors

**Nadezhda Yu. Tikhomirova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5031-6930. E-mail: tihomirovum@rambler.ru.

**Lyudmila N. Eliseeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5275-3261. E-mail: Yeliseyeva@mail.ru.

**Olga I. Zhdamarova**, Cand. Sci. (Med.), Senior laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: oijdamar@mail.ru.

Получено / Received: 01.10.2025

Принято к печати / Accepted: 06.11.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-80-86

## ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ КОГНИТИВНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И УРОВЕНЬ ОКСИТОЦИНА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

О.В. Михайлова, М.М. Петрова, О.Л. Лопатина

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России, Красноярск, Россия

**Цель:** оценить влияние оперативного вмешательства на колебания уровня окситоцина в сыворотке крови и слюне, а также взаимосвязь между уровнем когнитивной дисфункции и окситоцином. Провести оценку эффективности реабилитации когнитивной дисфункции пациентов с использованием стимулирующих компьютерных программ после проведения аортокоронарного шунтирования. **Материалы и методы:** исследование включало 47 мужчин, госпитализированных для планового аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Когнитивные функции оценивались до операции и на 10-й день послеоперационного периода с использованием скрининговых тестов. Определение уровня окситоцина осуществлялось с помощью метода иммуноферментного анализа. В госпитальном периоде пациенты получали медикаментозную терапию и проходили курс когнитивной реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ. **Результаты:** в послеоперационном периоде наблюдалось улучшение когнитивных функций по ряду тестов, таких как рисование часов и три этапа теста на запоминание 10 слов, по сравнению с предоперационным уровнем. В некоторых тестах, например, MMSE, FAB и пробе Шульте, показатели оставались на уровне дооперационной оценки, свидетельствуя о сохранении когнитивных способностей. Отмечалось значимое снижение уровня окситоцина, начиная со 2-х суток послеоперационного периода, и статистически значимый рост к 10-му дню госпитализации. Выявлено наличие корреляционной связи между показателями биомаркера окситоцина и наличием когнитивного дефицита. Особенно ярко эта связь проявляется при использовании скрининговых тестов MMSE, FAB, теста на запоминание 10 слов и пробы Шульте. **Заключение:** по результатам исследования доказана эффективность послеоперационной когнитивной реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ. Возможно рассмотрение окситоцина как биомаркера сосудистых когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** окситоцин, послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные нарушения, аортокоронарное шунтирование, искусственное кровообращение, послеоперационная когнитивная реабилитация, компьютерные стимулирующие программы.

**Для цитирования:** Михайлова О.В., Петрова М.М., Лопатина О.Л. Послеоперационная когнитивная реабилитация и уровень окситоцина в биологических жидкостях у пациентов, перенёсших аортокоронарное шунтирование. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(4):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-80-86.

**Контактное лицо:** Михайлова Ольга Владимировна, olya8516@gmail.com.

## POSTOPERATIVE COGNITIVE REHABILITATION AND OXYTOCIN LEVELS IN BIOLOGICAL FLUIDS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

O.V. Mikhailova, M.M. Petrova, O.L. Lopatina

Krasnoyarsk State Medical University n. a. Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

**Objective:** to assess the relationship between oxytocin levels in biological fluids and cognitive function indicators before and after coronary artery bypass grafting. To evaluate the effectiveness of postoperative cognitive rehabilitation using computer programs that stimulate cognitive function. **Materials and methods:** the study included 47 men hospitalized for elective coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass. Cognitive function was assessed preoperatively and on the 10th postoperative day using the MMSE, FAB, Schulte tests, and the 10-word memory test. Biological fluid samples

were collected to determine oxytocin levels using enzyme-linked immunosorbent assay. During the hospitalization period, patients received medication therapy and underwent cognitive rehabilitation using computer programs that stimulate cognitive function. **Results:** following surgery, positive changes in cognitive abilities were recorded in several tests, including the one-hour drawing task and the three-part ten-word recall test, compared to preoperative results. Meanwhile, in a number of other tests, such as the MMSE, FAB, and Schulte test, results remained consistent with preoperative results, indicating stability of cognitive function. Plasma- and salivary-bound oxytocin concentrations significantly decreased on the second day after surgery, but a characteristic increase was noted by the tenth day. The study found a significant correlation between cognitive function and oxytocin levels in both plasma and salivary samples. **Conclusion:** the study demonstrated the effectiveness of postoperative cognitive rehabilitation using computerized stimulation programs. Oxytocin may be considered as a biomarker for vascular cognitive impairment.

**Keywords:** oxytocin, postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment, coronary artery bypass grafting, cardiopulmonary bypass, postoperative cognitive rehabilitation, computer-based stimulation programs.

**For citation:** Mikhailova O.V., Petrova M.M., Lopatina O.L. Postoperative Cognitive Rehabilitation and Oxytocin Levels in Biological Fluids in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):80-86. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-80-86.

**Corresponding author:** Olga V. Mikhailova, olya8516@gmail.com.

## Введение

После операций на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения (ИК) часто наблюдаются неврологические и поведенческие расстройства, такие как деменция, делирий и послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). ПОКД представляет собой распространённую клиническую проблему, влияющую на различные когнитивные аспекты, включая внимание, память, исполнительные функции и скорость обработки информации [1]. Группой риска по развитию ПОКД в основном являются пожилые пациенты, у которых распространённость ПОКД может достигать 40% в первые месяцы после хирургического вмешательства. Также данные пациенты имеют повышенный риск развития долгосрочных когнитивных нарушений после операции [2].

ПОКД не только ухудшает качество жизни, но и усугубляет существующие проблемы со здоровьем, увеличивает риск развития деменции, а также пролонгирует длительность госпитализации. Более того, ПОКД приводит к значительным экономическим и социальным последствиям из-за возросшей потребности в медицинском обслуживании, длительном уходе и уменьшении уровня самостоятельности [3]. Поэтому важным моментом послеоперационного ведения пациентов является проведение послеоперационной когнитивной реабилитации.

В современном мире компьютерные программы, направленные на восстановление когнитивных функций, получили широкое распространение и признание в медицинской практике. Многочисленные исследования убедительно демонстрируют их положительное воздействие на восстановление различных когнитивных нарушений, таких как проблемы с вниманием и памятью, а также на улучшение социальных навыков. В частности, эти программы оказались

эффективными при реабилитации пациентов, перенёсших инсульт, получивших черепно-мозговые травмы или после кардиохирургического вмешательства. Таким образом, компьютерные когнитивные тренировки представляют собой ценный инструмент в комплексном процессе восстановления пациентов после различных заболеваний и травм, способствуя их возвращению к полноценной жизни [4–6]. Несмотря на признанную эффективность компьютерных когнитивных программ в различных областях медицины, их терапевтический эффект в сфере кардиохирургии остаётся недостаточно изученным. В настоящее время проведение когнитивной реабилитации после кардиохирургических операций не задокументировано в клинических рекомендациях и не является стандартной практикой. Этот пробел в знаниях и отсутствие чётких протоколов стимулируют активное проведение новых исследований, направленных на выявление потенциальных преимуществ и разработку оптимальных подходов к когнитивной реабилитации у кардиохирургических пациентов.

Так как диагностика и лечение ПОКД по-прежнему сопряжены со значительными трудностями, раннее выявление лиц из группы риска имеет решающее значение. Раннее выявление пациентов с риском ПОКД посредством скрининга биомаркеров может обеспечить своевременное вмешательство, улучшая когнитивные результаты после кардиохирургических операций [7].

В рамках настоящего исследования акцентируется внимание на гормоне окситоцине, поскольку он демонстрирует связь с когнитивной деятельностью. Окситоцин вовлечён в механизмы обучения, а также в формирование памяти различных типов, включая социальную, профессиональную, пространственную и эпизодическую. Несмотря на это, данный аспект остаётся малоизученным. Конкретные способы, посред-

ством которых окситоцин влияет на когнитивную функцию, в настоящее время полностью не выяснены [8].

### Материалы и методы

Данное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (2023–2025 гг.) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесённого острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», №123022800057-6 и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

В исследование включены 47 пациентов мужского пола, госпитализированных в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Красноярск) для проведения планового аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, подписавшие добровольное информированное согласие. Не включались пациенты с тяжелой соматической патологией, с сахарным диабетом, с наличием тяжёлых сосудистых поражений головного мозга, пациенты с деменцией, набравшие при обследовании до операции по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 24 баллов, по шкале Frontal Assessment Battery (FAB) — менее 11 баллов.

Нейропсихологическое тестирование проводилось с помощью валидных тестов (MMSE, FAB, тест рисования часов, таблиц Шульте, тест на заучивание десяти слов) до операции и на 10-й день после АКШ. Для определения уровня окситоцина использовался метод иммуноферментного анализа с забором биоматериала до операции, на 2-е и 10-е сутки после АКШ.

В стационаре пациентам назначена медикаментозная терапия, согласно клиническим рекомендациям. Всем пациентам ежедневно однократно в сутки со 2-го дня после оперативного вмешательства к медикаментозной терапии добавлялся курс реабилитации по восстановлению когнитивных функций с помощью компьютерных стимулирующих программ, разработанных сотрудниками кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России<sup>1</sup>.

Стимулирующие программы включают набор компьютеризированных нейропсихологических тестов, специально адаптированных для реабилитации. Применение цифровой та-

блицы Шульте позволяет целенаправленно развивать навыки концентрации внимания, в то время как задания по рисованию циферблата часов способствуют восстановлению зрительно-пространственного восприятия. Использование изображений с добавлением визуального «шума» призвано улучшить оптико-пространственный гнозис. Для повышения эффективности зрительно-пространственной памяти применяют тесты на запоминание расположения визуальных объектов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионной компьютерной программы IBM SPSS Statistics V.19.

### Результаты

После выполнения АКШ все больные оставались под наблюдением в реанимационном отделении на протяжении 24–48 часов. Затем пациентов переводили в специализированное кардиохирургическое отделение, а к девятому-десятому дню госпитализации готовили к выписке для продолжения лечения амбулаторно. В период после хирургического вмешательства не было зафиксировано случаев острого нарушения церебрального кровообращения и серьёзных неблагоприятных событий, включая инфаркт миокарда, клинически значимые аритмии или потребность в повторных операциях.

Динамика когнитивных функций пациентов до операции и на 10-е сутки после операции представлена на рисунке 1.

В послеоперационном периоде отмечена положительная динамика когнитивных дисфункций по сравнению с дооперационным периодом.

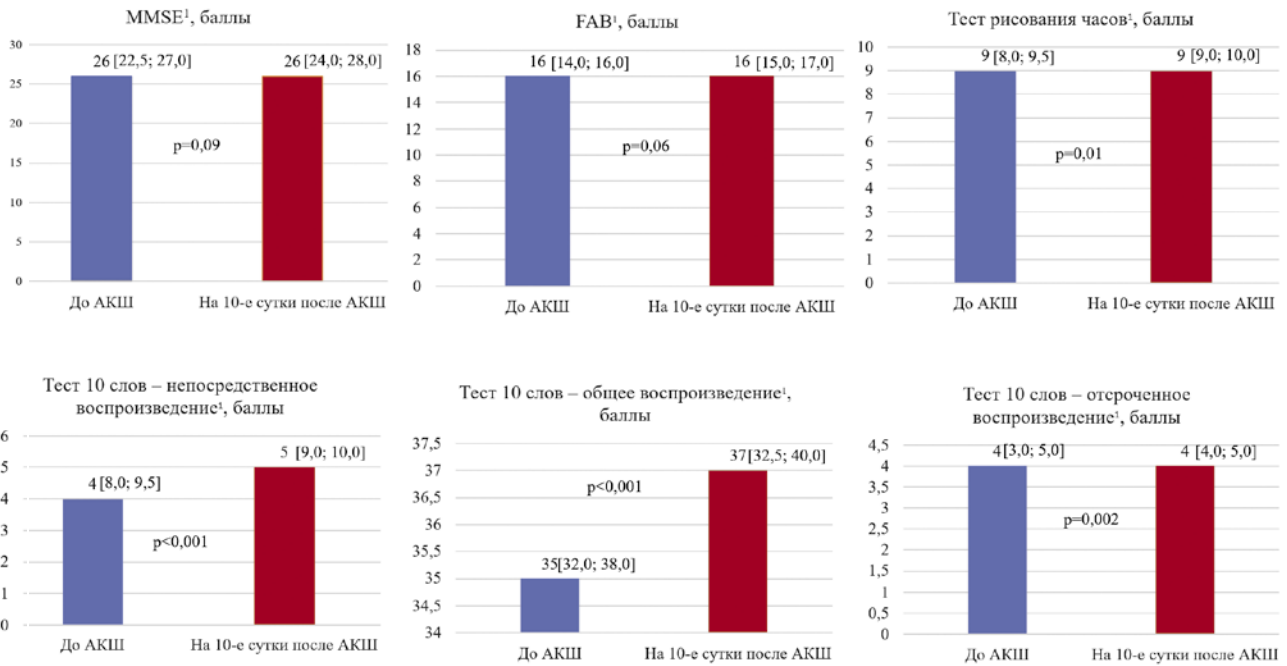
Содержание окситоцина в плазме и слюне измерялось на разных этапах: перед хирургическим вмешательством, на вторые и десятые сутки после операции АКШ. (рис. 2)

Нами отмечено значимое уменьшение концентрации уровня окситоцина на 2-ой день после АКШ. На 10-е сутки после операции уровень окситоцина возвращается к показателям до оперативного вмешательства.

В таблицах 1 и 2 продемонстрирована корреляционная взаимосвязь между биомаркером окситоцином (в крови и слюне) с уровнем когнитивной дисфункции до и после АКШ.

Анализ корреляционной связи между когнитивными способностями и концентрацией окситоцина в плазме крови продемонстрировал статистически подтверждённую взаимосвязь со всеми применёнными тестами как до, так и после АКШ. В ходе изучения взаимозависимости между когнитивными функциями и уровнем окситоцина в слюне статистически значимая корреляция

<sup>1</sup> Прокопенко С.В., Можейко Е.Ю., Черных Т.В. и др. Способ коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. Патент РФ № 2506963.

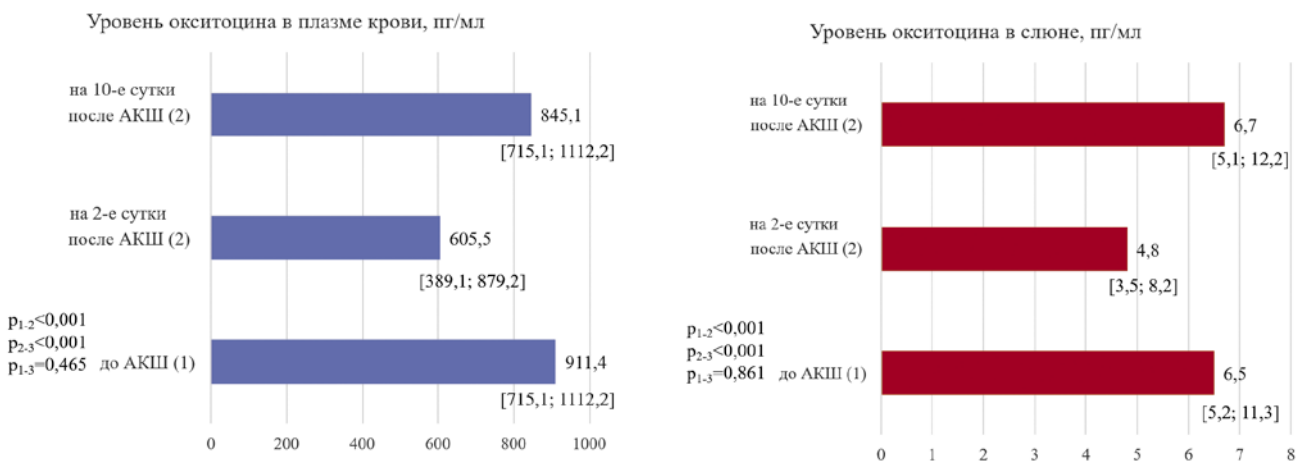


**Рисунок 1.** Изменения когнитивного статуса у пациентов до проведения АКШ и на 10-е сутки после.

**Примечание:** <sup>1</sup> — статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием критерия Вилкоксона (p<0,05); <sup>2</sup> — статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием парного критерия Стьюдента (p<0,05).

**Figure 1.** Cognitive function dynamics, assessed using screening scales, before surgery and on the 10th day after CABG.

**Note:** <sup>1</sup> — statistical significance of differences between groups for the study parameters was calculated using the Wilcoxon signed-rank test (p<0.05); <sup>2</sup> — statistical significance of differences between groups for the study parameters was calculated using the paired Student's t-test (p<0.05).



**Рисунок 2.** Контрольные измерения уровня окситоцина в разный временной период после оперативного вмешательства.

**Примечание:** <sup>1</sup> — статистическая значимость различий между группами по исследуемым показателям рассчитана с использованием критерия Вилкоксона (p<0,05).

**Figure 2.** Dynamics of oxytocin levels in blood plasma and saliva before surgery, on the 2nd and 10th days after surgery.

**Note:** <sup>1</sup> — statistical significance of differences between groups for the studied parameters was calculated using the Wilcoxon signed-rank test (p<0.05).

Таблица / Table 1

**Корреляционная взаимосвязь<sup>1</sup> между уровнем окситоцина в плазме крови и тестом для определения когнитивных функций до и после проведения АКШ**  
**Correlation relationship<sup>1</sup> between plasma oxytocin levels and cognitive function test before and after CABG**

Показатели когнитивных функций	Окситоцин в плазме крови до АКШ		Окситоцин в плазме крови на 10-е сутки после АКШ	
	р	г	р	г
MMSE, баллы	p<0,001	0,763	p<0,001	0,866
FAB, баллы	p<0,001	0,648	p<0,001	0,742
Тест рисования часов, баллы	p<0,001	0,631	p<0,001	0,621
Тест 10 слов — непосредственное воспроизведение, баллы	p<0,001	0,719	p<0,001	0,668
Тест 10 слов — общее воспроизведение, баллы	p<0,001	0,836	p<0,001	0,791
Тест 10 слов — отсроченное воспроизведение, баллы	p<0,001	0,834	p<0,001	0,663
Проба Шульте, сек.	p<0,001	-0,861	p<0,001	-0,912

**Примечание:** <sup>1</sup> — корреляционная взаимосвязь между исследуемыми признаками оценена при помощи коэффициента корреляции Спирмена (p<0,05).

**Note:** <sup>1</sup> — The correlation between the variables under study was assessed using Spearman's rank correlation coefficient (p < 0.05).

Таблица / Table 2

**Корреляционная взаимосвязь<sup>1</sup> между уровнем окситоцина в слюне и тестом для определения когнитивных функций до и после проведения АКШ**  
**Correlation relationship<sup>1</sup> between salivary oxytocin levels and cognitive function test before and after CABG**

Показатели когнитивных функций	Окситоцин в слюне до АКШ		Окситоцин в слюне на 10-е сутки после АКШ	
	р	г	р	г
MMSE, баллы	p<0,001	0,556	p<0,001	0,511
FAB, баллы	p<0,001	0,514	p<0,001	0,489
Тест рисования часов, баллы	p=0,021	0,481	p=0,416	0,223
Тест 10 слов — непосредственное воспроизведение, баллы	p=0,016	0,535	p=0,008	0,378
Тест 10 слов — общее воспроизведение, баллы	p<0,001	0,665	p<0,001	0,564
Тест 10 слов — отсроченное воспроизведение, баллы	p=0,022	0,543	p=0,03	0,543
Проба Шульте, сек.	p<0,001	-0,635	p<0,001	-0,565

**Примечание:** <sup>1</sup> — корреляционная взаимосвязь между исследуемыми признаками оценена при помощи коэффициента корреляции Спирмена (p<0,05).

**Note:** <sup>1</sup> — The correlation between the variables under study was assessed using Spearman's rank correlation coefficient (p < 0.05).

была обнаружена по следующим скрининговым методикам: шкале MMSE и батарее FAB, тесту на запоминание десяти слов (оценка непосредственного, общего и отложенного воспроизведения), а также тесту Шульте как в предоперационном, так и в постоперационном периоде.

### Обсуждение

В нашем исследовании приняли участие пациенты с ИБС, которым проведено АКШ в условиях ИК, так как по данным литературных источников задокументировано развитие ПОКД у данных пациентов [9]. Однако в рутинной кли-

нической практике не уделяется должного внимания диагностике и лечению ПОКД.

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность послеоперационной когнитивной реабилитации с использованием компьютерных стимулирующих программ когнитивных функций. Стоит отметить, что даже непродолжительный курс реабилитации (длительность продиктована послеоперационным стационарным лечением пациентов) показал отличные результаты по восстановлению ПОКД у пациентов. Компьютерные стимулирующие программы относятся к легкодоступным методам послеоперационной реабилитации, поэто-

му внедрение данной методики в клиническую практику целесообразно.

С целью раннего выявления группы риска по развитию когнитивных нарушений исследователями активно ведётся поиск биологических маркеров сосудистых когнитивных расстройств. Так, в недавнем исследовании группы учёных из Китая [10] выявлена взаимосвязь между повышением уровня интерлейкина-6 и развитием ПОКД. Помимо этого, зафиксирована взаимосвязь между когнитивным дефицитом и уровнем BDNF (нейротрофическим фактором головного мозга) [7].

В ходе исследования выявлена статистически подтверждённая взаимосвязь между уровнем окситоцина, измеренным в плазме крови и слюне, и когнитивным состоянием пациентов. Оценка когнитивных функций проводилась с использованием специальных скрининговых тестов как до, так и после операции АКШ. С учётом известных данных о влиянии окситоцина на когнитивные процессы [8] можно предположить, что концентрация окситоцина изменялась в соответствии с изменениями когнитивных функций, наблюдаемыми у пациентов. Это в свою очередь открывает перспективы рассматривания окситоцина как возможного биомаркера для диагностики и мониторинга сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с тяжёлыми формами ишемической болезни сердца.

Выявленная динамика окситоцина, помимо связи с когнитивными функциями (механизм которых на данном этапе нам до конца неизвестен), может быть обусловлена используемой анестезией или болевым фактором, связанным с операционной раной, о чём говорится в недавних исследованиях [11, 12].

Необходимо признать определённые ограничения данного исследования: использование единственной временной точки оценки когнитивных функций (через 10 дней после операции), что не позволяет нам различать острую, транзиторную и персистирующую ПОКД. Ограниченный размер выборки и включение пациентов только мужского пола недостаточны для полного установления прогностической способности окситоцина в отношении биомаркера когнитивных нарушений.

### Заключение

Важность проведения послеоперационной когнитивной реабилитации не вызывает сомнения, а возможность применения немедикаментозных методов лечения в её реализации обеспечивает доступностью и высокой эффективностью. Полученные нами данные на небольшой выборке пациентов демонстрируют возможность применения биомаркера окситоцина для диагностики когнитивных нарушений.

**Финансирование.** Публикация подготовлена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (2023–2025 гг.) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», №123022800057-6.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sibirian R, Fadillah R, Altobaihsat O, Umar TP, Dilawar I, Nugroho DT. Remote ischemic preconditioning and cognitive dysfunction following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Anaesth*. 2024;18(2):187-193. doi: 10.4103/sja.sja\_751\_23
2. Lo Re V, Russelli G, Lo Gerfo E, Alduino R, Bulati M, Iannolo G, Terzo D, et al. Cognitive outcomes in patients treated with neuromuscular electrical stimulation after coronary artery bypass grafting. *Front Neurol*. 2023;14:1209905. doi: 10.3389/fneur.2023.1209905
3. Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzer AH, Shaefi S. Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e208931. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8931
4. Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Ложкина О.А., Белик Е.В., и др. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. *CardioСomatika*. 2021;12(4):200-205. doi: 10.17116/jnevro201911908146
5. Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Lozhkina O.A., Belik E.V., et al. Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery. *CardioSomatics*. 2021;12(4):200-205. (In Russ.) doi: 10.17816/22217185.2021.4.201298
6. Saeedi S, Ghazisaeedi M, Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: a systematic review. *J Healthc Eng*. 2021;2021:9928509. doi: 10.1155/2021/9928509
7. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И., Купцова С.В., Кушнир Е.М., и др. Двойные задачи — индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):46-52. Zhavoronkova L.A., Maksakova O.A., Shevtsova T.P., Moraresku S.I., Kuptsova S.V., Kushnir E.M., et al. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):46-52. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911908146

7. Miceli V, Lo Gerfo E, Russelli G, Bulati M, Iannolo G, Tinnirello R, et al. Circulating Biomarkers to Predict Post-Operative Cognitive Decline in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Cell Mol Neurobiol.* 2025;45(1):37. doi: 10.1007/s10571-025-01553-1
8. Abramova O, Zorkina Y, Ushakova V, Zubkov E, Morozova A, Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020;83:102079. doi: 10.1016/j.nepe.2020.102079
9. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;(3):25–32. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Kaskaeva D.S. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Siberian medical review.* 2015;(3):25–32. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23816351 EDN: UBEMWZ
10. Zhang S, Tao XJ, Ding S, Feng XW, Wu FQ, Wu Y. Associations between postoperative cognitive dysfunction, serum interleukin-6 and postoperative delirium among patients after coronary artery bypass grafting: A mediation analysis. *Nurs Crit Care.* 2024;29(6):1245-1252. doi: 10.1111/nicc.13081
11. Varsha AV, Unnikrishnan KP, Saravana Babu MS, Raman SP, Koshy T. Comparison of Propofol-Based Total Intravenous Anesthesia versus Volatile Anesthesia with Sevoflurane for Postoperative Delirium in Adult Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Prospective Randomized Single-Blinded Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(9):1932-1940. doi: 10.1053/j.jvca.2024.05.027
12. Yang LN, Chen K, Yin XP, Liu D, Zhu LQ. The Comprehensive Neural Mechanism of Oxytocin in Analgesia. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(1):147-157. doi: 10.2174/1570159X19666210826142107

### Информация об авторах

**Михайлова Ольга Владимировна**, к.м.н. ассистент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-1385-9418, olya8516@gmail.com.

**Петрова Марина Михайловна**, д.м.н. профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-8493-0058, stk99@yandex.ru.

**Лопатина Ольга Леонидовна**, д.б.н., доцент лаборатории социальных нейронаук, кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-7884-2721, ol.lopatina@gmail.com.

### Information about the authors

**Olga V. Mikhailova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1385-9418, olya8516@gmail.com.

**Marina M. Petrova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Outpatient Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8493-0058, stk99@yandex.ru.

**Olga L. Lopatina**, Dr. Sci. (Bio.), Associate Professor, Laboratory of Social Neurosciences, Department of Biological Chemistry with Courses in Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7884-2721, ol.lopatina@gmail.com.

Получено / Received: 22.10.2025

Принято к печати / Accepted: 14.11.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-87-92

## ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19

Т.В. Канаева, Л.А. Немцева, Н.А. Кароли

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава  
России, Саратов, Россия

**Цель:** определить предикторы развития фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленном периоде у пациентов, перенёсших COVID-19. **Материал и методы:** в проспективное исследование включены 112 пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, госпитализированных со средне-тяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. При поступлении всем больным выполнялось общеклиническое обследование, а также определение концентрации NT-proBNP, уровня высокочувствительного тропонина Т (вчТтТ). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-стационара. **Результаты:** пациенты были разделены на две группы: I группу составили 103 (92%) пациента, у которых ФП не было, во II группу включены 9 (8%) больных, у которых в отдалённом периоде наблюдения был впервые диагностирован пароксизм ФП. По результатами многофакторного анализа статистически значимыми предикторами, ассоциированными с развитием ФП после COVID-19, были возраст >60 лет, мужской пол, риск по шкале SCORE-2, индекс курения >20 пачка/лет, значение СКФ <70 мл/мин./1,73м<sup>2</sup> и сумма баллов психологического компонента здоровья, согласно опроснику, SF-36 менее 75. **Заключение:** значимое влияние на развитие ФП в отдалённом периоде у пациентов, перенёсших COVID-19, оказывают традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, мужской пол, курение, значение СКФ), а также сниженный психологический статус во время госпитализации.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, COVID-19, факторы риска.

**Для цитирования:** Канаева Т.В., Немцева Л.А., Кароли Н.А. Факторы, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, перенёсших COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(4):87-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-87-92.

**Контактное лицо:** Татьяна Владимировна Канаева, tatyanakanaeva7795@gmail.com.

## FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION IN COVID-19 PATIENTS

T.V. Kanaeva, L.A. Nemtseva, N.A. Karoli

Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

**Objective:** to determine predictors of atrial fibrillation (AF) development in the long-term period in patients who had suffered from COVID-19. **Materials and methods:** the prospective study included 112 patients with no significant history of cardiovascular disease who were hospitalized with moderate to severe COVID-19. Upon admission, all patients underwent a general clinical examination, as well as determination of the concentration of NT-proBNP and the level of highly sensitive troponin T (HCTT). The patients were monitored for 366 [365; 380] days after discharge from the COVID-hospital. **Results:** the patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 103 (92%) patients who did not have AF and group 2 included 9 (8%) patients who were diagnosed with AF paroxysm for the first time in the long-term follow-up period;. According to the results of the multifactorial analysis, statistically significant predictors associated with the development of AF after COVID-19 were: age 60 years, male gender, risk on the SCORE-2 scale, smoking index 20 pack/year, GFR value <70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and the sum of the points of the psychological component of health according to the SF questionnaire-36 less than 75. **Conclusion:** traditional cardiovascular risk factors (old age, male gender, smoking, GFR), as well as a reduced psychological status during hospitalization have a significant impact on the development of AF in the long-term period in patients who have undergone COVID-19.

**Keywords:** atrial fibrillation, COVID-19, risk factors.

**For citation:** Kanaeva T.V., Nemtseva L.A., Karoli N.A. Factors associated with the development of atrial fibrillation in COVID-19 patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2025;6(4):87-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-87-92.

**Corresponding author:** Tatyana V. Kanaeva, tatyanakanaeva7795@gmail.com.

## Введение

Основные клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) изначально были ассоциированы исключительно с респираторными симптомами. Однако при более детальном изучении патофизиологических особенностей жизнедеятельности вируса SARS-CoV2 оказалось, что сердечно-сосудистая система (ССС), наравне с дыхательной, является одной из главных мишеней для инвазии возбудителя COVID-19. Среди сердечно-сосудистых осложнений, распространённость которых у пациентов с COVID-19 варьируется от 7,2% до 33%, достаточно часто выявляются нарушения сердечного ритма, при этом наиболее распространённой формой является фибрилляция предсердий (ФП) [1].

Вопрос о механизмах возникновения ФП у больных на фоне COVID-19 остается дискуссионным и до конца невыясненным [2]. К возможным предпосылкам электрической нестабильности миокарда относят тропность SARS-CoV2 к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ<sub>2</sub>), повреждение миокарда провоспалительными цитокинами, активацию симпатно-адреналовой системы, электрический дисбаланс, прямое повреждение вирусом CCC и системную гипоксемию [3].

Имеющаяся в анамнезе ФП наблюдалась у 42% пациентов, которые умерли во время госпитализации по поводу COVID-19 [4]. По данным итальянского исследования, у 24,5% умерших пациентов до инфицирования SARS-CoV2 имелась в анамнезе ФП [5].

Если диагностированная ФП до COVID-19 значительно ухудшила клинический прогноз больных, то следует отметить, что в постковидном периоде у ряда пациентов стали диагностироваться впервые выявленные случаи ФП. В международном регистре «АКТИВ SARS-CoV-2» (12 месяцев наблюдения) частота регистрации впервые выявленной ФП после перенесённой новой коронавирусной инфекции в течение трёх месяцев составила 4,11%, а через семь-двенадцать месяцев ещё у 4,11% пациентов [6]. В свою очередь ФП приводит к развитию тромбоэмболических осложнений, дестабилизации течения ишемической болезни сердца (ИБС), декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти из-за сердечно-сосудистых причин [1, 2, 3, 5, 7]. Данные факты обуславливают актуальность проведения независимых клинических исследований для выявления предикторов данного нарушения ритма у пациентов, переболевших COVID-19.

**Цель исследования** — определить предикторы развития ФП в отдаленном периоде у пациентов, перенёсших COVID-19.

## Материалы и методы

В нерандомизированное проспективное сравнительное исследование включены 112 пациентов, проходивших стационарное лечение с подтвержденным диагнозом «COVID-19» с сентября 2021 по февраль 2022 гг. Критериями для включения пациентов в исследование были письменное информированное согласие на участие, возраст от 40 до 70 лет, положительный ПЦР-тест на выявление РНК SARS-CoV-2. Критериями исключения являлись отказ пациента от участия в дальнейшем исследовании, имеющиеся в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (за исключением АГ 1 степени), сопутствующие заболевания (заболевания бронхов и лёгких другой этиологии, сахарный диабет 1 и 2 типа, острое почечное повреждение или хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации ( $СКФ_{\text{СКД-EP1}}$ ) <15 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>, злокачественные образования любой локализации), признаки бактериальной инфекции любого генеза, развитие острых сердечно-сосудистых событий за период госпитализации, беременность.

Проведение исследования соответствует стандартам, установленным Хельсинкской декларацией, и принципам надлежащей клинической практики, одобрено комитетом по Этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

В день госпитализации было проведено общеклиническое лабораторное и инструментальное обследование пациентов, а также шестиминутный шаговый тест (6-МШТ) и заполнение опросника SF-36 «Оценка качества жизни». Дополнительно определялась концентрация маркера сердечной недостаточности NT-proBNP (с использованием коммерческого набора Biomedica (Австрия). Для определения острого повреждения миокарда рассчитывался уровень высокочувствительного тропонина (вчTr) T с использованием коммерческого набора Elecsys (Roche Diagnostics, Германия).

За время стационарного лечения пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, согласно действующим временным методическим рекомендациям. За пациентами, перенесшими COVID-19, наблюдали в течение 366 [365; 380] дней после выписки из COVID-стационара. В качестве первичной конечной точки оценивалось возникновение эпизодов ФП.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программ Statistica 8 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 8.2.0.3. Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с распре-

делением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). Различия между группами анализировали непараметрическими методами с использованием U-критерия Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Многофакторный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) применялся для определения прогностических предикторов наступления конечной точки. Как статистически значимые различия рассматривались при  $p < 0,05$ .

### Результаты

За один год наблюдения у 9 пациентов (8,0%) впервые диагностировали ФП, которая носила у 3 (2,7%) больных пароксизмальный характер, а у 6 (5,3%) наблюдаемых выявлена длительно персистирующая или постоянная формы ФП. Причём все случаи ФП выявлялись через 3 месяца после перенесённого COVID-19. На фоне ФП произошло 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 1 случай острого инфаркта миокарда (ИМ).

Для определения статистически значимых различий клинико-лабораторных и функциональных показателей в отношении развития ФП пациенты были разделены на 2 группы: I группа — без развития ФП; II группа — с развитием ФП (табл. 1). В таблице 1 представлены только те параметры, по которым разница в группах пациентов была достоверна ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с ФП были несколько старше, достоверно чаще представлены мужчинами, имели анамнез курения, большие значения риска по шкале SCORE-2, проходили меньшее расстояние за время 6-МШТ. У этих больных при поступлении в стационар отмечались более высокие концентрации креатинина, ЛДГ, вчТгТ и меньшие значения СКФ.

Исходные характеристики COVID-19 (тяжесть течения, объём поражения лёгких, значения  $SpO_2$  и ЧДД) не различались у больных обеих групп.

С целью оценки предсказательной способности клинических и лабораторных характеристик в возникновении эпизодов ФП у пациентов, перенесших COVID-19, использовался метод логистической регрессии. В модели логистического регрессионного анализа в качестве зависимой переменной выступал факт наступления ФП. В качестве независимой переменной — клинико-лабораторные параметры, имевшие достоверную корреляцию с развитием ФП в отсроченном периоде (табл. 2).

Из полученного многофакторного анализа следует, что при уровне значимости  $p < 0,05$  предикторами ФП выступают возраст  $> 60$  лет, мужской пол, индекс курения  $> 20$  пачка/лет, значение СКФ  $< 70$  мл/мин./ $1,73\text{м}^2$  и сумма баллов психологического компонента здоровья согласно опроснику SF-36 менее 75.

Таким образом, мужской пол увеличивал шанс ФП на 11,8%, а снижение СКФ  $< 70$  мл/мин./ $1,73\text{м}^2$  — на 11,4%. Шанс развития

Таблица / Table 1

### Клинико-лабораторные показатели групп пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от развития фибрилляции предсердий *Clinical and laboratory parameters of groups of patients who suffered from COVID-19, depending on the development of atrial fibrillation*

Параметр / Variable	Пациенты без ФП, I группа / Patients without AF, I group n=103	Пациенты с ФП, II группа / Patients with AF, group 2 n=9	Значение p / p-value
Пол / Gender			
Мужской / Male, n (%)	44 (42,7)	4 (44,3)	0,043
Возраст, лет / Age, years	57 [48; 63]	62 [55; 66]	0,049
Курение / Smoking, n (%)	22 (21)	2 (22,2)	0,045
6-МШТ, расстояние, метры / 6-MWT, distance, meters	388 [350; 420]	329 [295; 365]	0,006
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/l	81 [68; 96]	112 [92; 128]	0,001
СКФ, мл/мин./ $\text{м}^2$ / GFR, ml/min/ $\text{м}^2$	80 [65; 86]	56 [43; 60]	0,000
ЛДГ, ед/л / LDH, u/l	175 [170; 185]	200 [190; 200]	0,002
вчТгТ, нг/мл / hsTrT, hg/ml	3 [2; 5]	5 [5; 6]	0,005

**Примечание:** 6-МШТ — шестиминутный шаговый тест, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, вчТг — высокочувствительный тропонин; достоверность различий  $p < 0,05$ .

**Note:** 6-MWT — 6-minute walk test, GFR — glomerular filtration rate, LDH — lactate dehydrogenase, hsTr — highly sensitive troponin, the significance of the differences  $< 0.05$ .

Таблица / Table 2

**Результаты многофакторного регрессионного анализа в отношении шанса наступления ФП**  
**Results of multifactorial regression analysis regarding the chance of AF**

Фактор / The factor	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	Значение p / p-value
Возраст >60 лет / Age >60 years	1,012	1,008-1,015	0,034
Мужской пол / Male gender	1,118	1,001-4,238	0,036
Индекс пачка/лет >20 / Pack/year index >20	5,350	1,350-22,540	0,017
СКФ, мл/мин./м <sup>2</sup> / GFR, ml/min/m <sup>2</sup>	1,114	1,026-1,210	0,008
SF-36, психологический компонент, баллы / SF-36, psychological component, points	1,148	1,026-1,285	0,014

**Примечание:** 6-МШТ — шестиминутный шаговый тест, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

**Note:** 6-MWT — 6-minute walk test, GFR — glomerular filtration rate.

ФП был на 14,8% больше у больных, набравших менее 75 баллов психологического компонента здоровья, согласно опроснику SF-36, что может говорить о сниженном психо-эмоциональном статусе в данной группе пациентов. Индекс курения более 20 пачка/лет увеличивал риски ФП в 5,350 раз.

При этом ни одна из характеристик COVID-19 (тяжесть, гипоксемия, выраженность системного воспаления, объём поражения лёгких и т.д.) не повышала шанс развития ФП у обследуемой когорты пациентов (без предшествующих ССЗ заболеваний).

### Обсуждение

В течение последних лет активно изучаются причины и механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений, включая развитие ФП после перенесённой COVID-19 [1, 7, 8]. Один из предполагаемых механизмов включает связывание SARS-CoV2 с рецепторами АПФ<sub>2</sub>, в результате чего снижаются антипролиферативные и кардиопротективные эффекты ангиотензинов 1–7 и увеличивается концентрация ангиотензина II, который выступает в качестве фактора роста фибробластов с дальнейшим ремоделированием миокарда и активацией местного воспаления [9]. Патологическая инфильтрация миокарда нейтрофилами, макрофагами, CD4- и Т-лимфоцитами в рамках COVID-19-ассоциированного «цитокинового шторма» тоже может способствовать активации фибробластов и замещению кардиомиоцитов фиброзной тканью с последующим ремоделированием миокарда предсердий [8, 10]. К факторам, способствующим развитию электрической нестабильности миокарда и повышающим вероятность развития ФП, относят гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и психо-эмоцио-

нальный фактор у пациентов [2, 8, 11], электролитный дисбаланс, в основном характеризующийся снижением концентрации калия [12, 13], гипоксемию [8].

В 2021 г. группой турецких учёных для описания случаев ФП, впервые выявленной у пациентов после постановки диагноза «COVID-19» без предшествующего анамнеза аритмий введён термин «NOAF» (new-onset atrial fibrillation). Частота регистрации NOAF среди больных палат интенсивной терапии составила 14,9%. В 78% это были лица мужского пола, а средний возраст наблюдаемых из группы NOAF составил 79,0 лет [14].

В работе Musikantow D.R. et al. (2021) среди 3970 стационарных пациентов с COVID-19 частота возникновения ФП или трепетания предсердий составила 10% (n=375). У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией или трепетанием предсердий были более высокие концентрации маркеров воспаления и более выраженное повреждение миокарда (сTnI: 0,2 нг/мл и 0,06 нг/мл, соответственно, p<0,01) при госпитализации. У больных с ФП или трепетанием предсердий чаще наблюдался летальный исход, чем у пациентов без аритмий (46% и 26%, соответственно, p<0,01) [15].

Было доказано, что NOAF после COVID-19 является независимым прогностическим фактором внутрибольничных эмболических осложнений независимо от применения антикоагулянтов и продолжительности пребывания в стационаре [8].

В мета-анализе Li Z. et al. (2021), объединившем данные 21653 госпитализированных пациентов с COVID-19, установлено, что общая частота выявления NOAF составила 11% [16]. У лиц пожилого возраста (≥60 лет) распространённость ФП была почти в 2,5 раза выше, чем у лиц младше 60 лет. У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 ФП регистрировалась в 6 раз чаще,

чем у пациентов с нетяжёлой формой COVID-19 (19% и 3% соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, сам факт NOAF был ассоциирован с повышенным риском смертности от всех причин (ОШ — 2,32, 95% ДИ [1,60–3,37],  $p < 0,05$ ) [16]. В большом мета-анализе Romiti G.F. et al. (2021) выполнили поиск предикторов развития ФП у госпитализированных с COVID-19 пациентов [7]. В однофакторном анализе предикторами, повышающими шансы развития ФП, выступили возраст (ОШ — 13,2, 95% ДИ [10,5–15,9],  $p < 0,05$ ), анамнез АГ (ОШ — 2,49, 95% ДИ [2,25–2,75],  $p < 0,05$ ), СД (ОШ — 1,38, 95% ДИ [1,24–1,54],  $p < 0,05$ ), тяжёлое течение COVID-19 (ОШ — 1,38, 95% ДИ [2,39–5,48],  $p < 0,05$ ), а понижали шансы ФП женский пол (ОШ — 0,83, 95% ДИ [0,76–0,90],  $p < 0,05$ ). У пациентов, перенёсших COVID-19, с ФП риск смерти был в 4 раза выше, чем у пациентов без ФП (ОШ — 3,97, 95% ДИ [2,76–5,71],  $p < 0,05$ ). Впервые возникшая ФП также была связана с более высоким риском смертности (в 2,4 раза) от всех причин по сравнению с пациентами без ФП [7]. В работе Подзолкова В.И. и соавт. (2022) риск развития ФП во время госпитализации по поводу COVID-19 повышали возраст старше 60 лет (ОР — 15,172 [95% ДИ 7,410–31,066],  $p < 0,00001$ ), сопутствующая АГ (ОР — 8,961 [95% ДИ 4,179–19,213],  $p < 0,00001$ ), ИБС (ОР — 10,208 [95% ДИ 6,186–16,843],  $p < 0,00001$ ), объём поражения лёгочной ткани  $> 50\%$  (ОР — 1,694 [95% ДИ 1,089–2,636],  $p < 0,00001$ ) [17]. В работе Zylla M.M. et al. (2021) у 34 (20,5%) из 166 госпитализированных с COVID-19 пациентов наблюдались аритмии при поступлении [18]. Из них у 16 (9,6%) пациентов до госпитализации по поводу COVID-19 никогда не диагностировался какой-либо тип аритмии. У пациентов без предшествующего наличия в анамнезе нарушений ритма до госпитализации ФП представляла собой наиболее частую аритмию и встречалась в 55% случаев. Проведённый множественный логистический регрессионный анализ установил значительную связь возраста (ОШ — 1,036; 95% ДИ [1,004–1,074],  $p = 0,036$ ) и ССЗ (ОШ — 3,307; 95% ДИ [1,329–8,232],  $p = 0,01$ ) с возникновением ФП. У пациентов с аритмиями по сравнению с пациентами без аритмий чаще случался ИМ (в 8,8% и 0,8%, соответственно,  $p = 0,021$ ) и летальный исход (в 29,4% и 12,1%, соответственно,  $p = 0,026$ ) [18].

Основными факторами риска развития ФП, по данным большинства исследований, считают возраст, мужской пол, анамнез ССЗ и хронической болезни почек [19, 20].

В нашей работе при долгосрочном наблюдении за пациентами, перенёсшими COVID-19, частота впервые выявленной ФП равнялась 8% ( $n = 9$ ), что в 2 раза выше, чем в регистре «АКТИВ SARS-CoV-2»

(4,11%), что может быть связано с включением регистр как стационарных, так и амбулаторных пациентов [6]. Нами получены данные о том, что пациенты с развитием ФП были старше, чаще представлены лицами мужского пола и курильщиками, что также совпадает с результатами выше приведенных исследований [7, 14, 16–18]. В отличие от данных других авторов [12, 15, 17] нами не выявлено влияния тяжести COVID-19, включая выраженность воспалительного ответа на развитие ФП в отдалённом периоде. В то же время нами отмечена более высокая концентрация вЧТг ( $p < 0,05$ ) в период госпитализации у пациентов с развитием ФП в отдалённом периоде, что может указывать на возможное субклиническое повреждение сердца во время острого периода заболевания.

Согласно полученным нами данным, в отношении шанса возникновения ФП оказались значимыми такие традиционные факторы, как возраст  $> 60$  лет (ОШ — 1,012 [95% ДИ 1,008–1,015],  $p = 0,034$ ), мужской пол (ОШ — 1,118 [95% ДИ 1,001–4,238],  $p = 0,036$ ), индекс курения  $> 20$  пачка/лет (ОШ — 5,350 [95% ДИ 1,350–22,540],  $p = 0,017$ ), значение СКФ  $< 70$  мл/мин./ $1,73\text{ м}^2$  (ОШ — 1,114 [95% ДИ 1,026–1,210],  $p = 0,008$ ), что совпадает с результатами других исследований [7, 17–20]. Необходимо отметить, что ни одна из изученных характеристик COVID-19 не повышала шанс развития ФП.

## Заключение

Предикторами развития ФП в отдалённом периоде у пациентов без значимых сердечно-сосудистых заболеваний, перенёсших COVID-19, являются общеизвестные факторы сердечно-сосудистого риска (пожилой возраст, мужской пол, курение, значение СКФ), а также сниженный психологический статус во время госпитализации. При этом ни один из параметров COVID-19 (лабораторные признаки активности воспалительного ответа и повреждения ССС, выраженность дыхательной недостаточности, объём поражения легких при поступлении, тяжесть течения заболевания) не был ассоциирован с возникновением ФП после выписки из стационара.

## Ограничения исследования

Наше исследование было одноцентровым и проведено на ограниченной выборке из 112 больных. Данный факт следует учитывать при интерпретации результатов и экстраполяции выводов на более широкую популяцию. Также мы были ограничены в перечне проведенных инструментальных обследований (например, в условиях COVID-отделения мы не смогли выполнить эхокардиографию всем пациентам).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siburian R, Fadillah R, Altobaishat O, Umar TP, Dilawar I, Nugroho DT. Remote ischemic preconditioning and cognitive dysfunction following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Anaesth.* 2024;18(2):187-193. doi: 10.4103/sja.sja\_751\_23
2. Lo Re V, Russelli G, Lo Gerfo E, Alduino R, Bulati M, Iannolo G, Terzo D, et al. Cognitive outcomes in patients treated with neuromuscular electrical stimulation after coronary artery bypass grafting. *Front Neurol.* 2023;14:1209905. doi: 10.3389/fneur.2023.1209905
3. Boone MD, Sites B, von Recklinghausen FM, Mueller A, Taenzler AH, Shaefi S. Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e208931. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8931
4. Сырова И.Д., Тарасова И.В., Трубникова О.А., Соснина А.С., Ложкина О.А., Белик Е.В., и др. Возможности когнитивной реабилитации с использованием метода двойных задач у пациентов в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. *CardioСоматика.* 2021;12(4):200-205. Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Lozhkina O.A., Belik E.V., et al. Possibilities of neurocognitive rehabilitation using the dual tasks method in patients in the early postoperative period of coronary bypass surgery. *CardioSomatics.* 2021;12(4):200-205. (In Russ.) doi: 10.17816/22217185.2021.4.201298
5. Saeedi S, Ghazisaeedi M, Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: a systematic review. *J Healthc Eng.* 2021;2021:9928509. doi: 10.1155/2021/9928509
6. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И., Купцова С.В., Кушнир Е.М., и др. Двойные задачи — индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8):46-52. Zhavoronkova L.A., Maksakova O.A., Shevtsova T.P., Moraresku S.I., Kuptsova S.V., Kushnir E.M., et al. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(8):46-52. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911908146
7. Miceli V, Lo Gerfo E, Russelli G, Bulati M, Iannolo G, Tinnirello R, et al. Circulating Biomarkers to Predict Post-Operative Cognitive Decline in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Cell Mol Neurobiol.* 2025;45(1):37. doi: 10.1007/s10571-025-01553-1
8. Abramova O, Zorkina Y, Ushakova V, Zubkov E, Morozova A, Chekhonin V. The role of oxytocin and vasopressin dysfunction in cognitive impairment and mental disorders. *Neuropeptides.* 2020;83:102079. doi: 10.1016/j.nepe.2020.102079
9. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Еремина О.В., Каскаева Д.С. Когнитивные нарушения у больных, подвергшихся операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;(3):25–32. Petrova M.M., Prokopenko S.V., Eremina O.V., Kaskaeva D.S. Cognitive impairments in patients undergoing coronary bypass surgery under artificial circulation. *Siberian medical review.* 2015;(3):25–32. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23816351 EDN: UBEMWZ
10. Zhang S, Tao XJ, Ding S, Feng XW, Wu FQ, Wu Y. Associations between postoperative cognitive dysfunction, serum interleukin-6 and postoperative delirium among patients after coronary artery bypass grafting: A mediation analysis. *Nurs Crit Care.* 2024;29(6):1245-1252. doi: 10.1111/nicc.13081
11. Varsha AV, Unnikrishnan KP, Saravana Babu MS, Raman SP, Koshy T. Comparison of Propofol-Based Total Intravenous Anesthesia versus Volatile Anesthesia with Sevoflurane for Postoperative Delirium in Adult Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Prospective Randomized Single-Blinded Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2024;38(9):1932-1940. doi: 10.1053/j.jvca.2024.05.027
12. Yang LN, Chen K, Yin XP, Liu D, Zhu LQ. The Comprehensive Neural Mechanism of Oxytocin in Analgesia. *Curr Neuropharmacol.* 2022;20(1):147-157. doi: 10.2174/1570159X19666210826142107

#### Информация об авторах

**Канаева Татьяна Владимировна**, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: 0000-0002-9451-9318; tatyanakanaeva7795@gmail.com

**Немцева Лада Андреевна**, студентка 6 курса 1 группы института клинической медицины ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: 0009-0000-2005-1655. soul339@mail.ru

**Кароли Нина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: 0000-0002-7464-826X. nina.karoli.73@gmail.com

#### Information about the authors

**Tatyana V. Kanaeva**, assistant of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: 0000-0002-9451-9318; tatyanakanaeva7795@gmail.com

**Lada A. Nemtseva**, 6<sup>th</sup> year student of the 1st group of the Institute of Clinical Medicine, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: 0009-0000-2005-1655. soul339@mail.ru

**Nina A. Karoli**, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: 0000-0002-7464-826X. nina.karoli.73@gmail.com

Получено / Received: 11.10.2025

Принято к печати / Accepted: 01.11.2025

## ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.А. Кудряшов, А.М. Казимова, А.Д. Нетребина, Т.Р. Бочтарева, В.В. Скибицкий, Н.Е. Кудряшов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

**Цель:** оценить взаимосвязь между приверженностью к лечению и психоэмоциональным состоянием (ПЭС) у амбулаторных больных с артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы:** обследованы 114 амбулаторных пациентов обоих полов с АГ, медиана возраста — 64,00 (57,00–73,00) года. Респонденты заполняли онлайн электронный опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) с автоматическим расчётом 4 показателей приверженности к модификации образа жизни (МОЖ), медицинскому сопровождению (МС), лекарственной терапии (ЛТ) и общую приверженность лечению (ОПЛ). Уровень приверженности оценивался как низкий при показателе <50%, средний 50–75% и высокий >75%. Для диагностики ПЭС пациента использовались анкета «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)», методика оценки тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина. **Результаты:** у пациентов с АГ показатели приверженности к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ составили 64,06±17,36, 73,00 (63,25–80,00), 69,53±16,12, 68,55±15,86% соответственно. Чаще встречалась низкая приверженность к МОЖ (у 21,9%) и высокая приверженность к ЛТ (у 40,4% больных). По шкале HADS тревога/депрессия отсутствовали у 86,8/71,1%, их субклинический уровень выявлен у 8,8/19,3%, клинически выраженный уровень — у 4,4/9,6% пациентов соответственно. Реактивная тревожность (РТ) низкого уровня диагностирована у 36,8%, умеренная — у 48,2%, выраженная — у 14,9%. При отсутствии тревоги низкая приверженность к МОЖ и МС выявлена у 16,2% и 6,1%, при субклинической тревоге — у 80% и 30% больных соответственно. При анализе зависимости приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ от наличия/отсутствия депрессии у пациентов с АГ не выявлено статистически значимых различий. При увеличении уровня РТ увеличивалось количество пациентов с низким уровнем приверженности и снижалось количество больных с высоким уровнем приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ. У более половины пациентов с низкой РТ встречался высокий уровень приверженности к МС, ЛТ, ОПЛ. **Заключение:** большинство амбулаторных пациентов с АГ имело средний уровень приверженности к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ. Чаще встречалась низкая приверженность к МОЖ и высокая приверженность к ЛТ. Субклиническая/клиническая тревога и депрессия отмечены у 13,2% и 28,9% амбулаторных пациентов с АГ соответственно. Почти 2/3 больных с АГ имело РТ среднего и высокого уровня, указывающие на пребывание в стрессовой ситуации. Отсутствие тревоги у пациентов с АГ статистически значимо ассоциировалось с повышением приверженности к МОЖ и МС, но не было связано с приверженностью к ЛТ и ОПЛ.

**Ключевые слова:** приверженность к лечению, КОП-25, артериальная гипертензия, тревога, депрессия, психоэмоциональное состояние.

**Для цитирования:** Кудряшов Е.А., Казимова А.М., Нетребина А.Д., Бочтарева Т.Р., Скибицкий В.В., Кудряшов Н.Е. Влияние психоэмоционального состояния на приверженность к лечению амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(4):93-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-93-105.

**Контактное лицо:** Евгений Анатольевич Кудряшов, kudrashov@mail.ru.

## THE INFLUENCE OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE ON THE ADHERENCE TO TREATMENT OF OUTPATIENT PATIENTS WITH HYPERTENSION

Е.А. Kudryashov, А.М. Kazimova, А.Д. Netrebina, Т.Р. Bochtareva, В.В. Skibitsky, Н.Е. Kudryashov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to assess the relationship between treatment adherence and psychoemotional status (PES) in outpatients with hypertension (AH). **Materials and methods:** 114 outpatients of both sexes with AH were examined, median age 64.00 (57.00–73.00) years. Respondents completed an online quantitative assessment of adherence to treatment (КОП-25) questionnaire with the automatic calculation of 4 adherence indicators to lifestyle modification (LSM), to medical support (MS), to drug

therapy (DT), total adherence to treatment (TAT). Adherence was assessed as low at < 50%, middle 50–75%, and high >75%. To diagnose the patient's PES, the questionnaire "Hospital Scale of Anxiety and Depression (HADS)", the method of assessing anxiety of C.D. Spielberger, Y.L. Khanin. **Results:** in patients with AH, the indicators of adherence to LSM, MS, DT, TAT  $64,06 \pm 17,36$ ;  $73,00$  ( $63,25-80,00$ );  $69,53 \pm 16,12$ ;  $68,55 \pm 15,86\%$ , respectively. Low adherence to LSM (in 21.9%) and high adherence to DT (in 40.4% of patients) were more common. On the HADS scale, 86.8/71.1% had no anxiety/depression, 8.8/19.3% had subclinical levels, and 4.4/9.6% had clinically significant levels, respectively. Reactive anxiety (RA) of low level was diagnosed in 36.8%, moderate in 48.2% and pronounced in 14.9%. In the absence of anxiety, lower adherence to LSM and MS was detected in 16.2% and 6.1%, with subclinical anxiety in 80% and 30% of patients, respectively. When analyzing the dependence of adherence to LSM, MS, DT and TAT on the presence/absence of depression in patients with AH, no significant differences were found. With an increase in RA, the number of patients with a low level of adherence increased and the number of patients with a high level of adherence to LSM, MS, DT and TAT decreased. More than half of patients with low RA experienced a high level of adherence to MS, DT, and TAT. **Conclusion:** the majority of ambulatory patients with AH had an average level of virility to LSM, MS, DT, TAT. Low adherence to LSM and high adherence to DT were more common. Subclinical/clinical anxiety and depression were reported in 13.2% and 28.9% of ambulatory patients with AH, respectively. Almost 2/3 of patients with AH had moderate and high RA, indicating a stay in a stressful situation. Lack of anxiety in patients with AH was statistically significantly associated with increased adherence to LSM and MS, but was not associated with adherence to DT and TAT.

**Keywords:** adherence to treatment, КОП-25, arterial hypertension, anxiety, depression, psycho-emotional status.

**For citation:** Kudryashov E.A., Kazimova A.M., Netrebina A.D., Bochtareva T.R., Skibitsky V.V., Kudryashov N.E. The influence of the psychoemotional state on the adherence to treatment of outpatient patients with hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):93-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-93-105.

**Corresponding author:** Evgeny A. Kudryashov, kudrashov@mail.ru.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире, успешное лечение которого зависит от многих факторов, в том числе от приверженности к лечению и психоэмоционального состояния (ПЭС) пациента [1].

Приверженность к лечению — многогранный процесс, зависящий от многих факторов: пола, возраста, уровня образования, психоэмоционального состояния, социального/семейного статуса пациента, характера заболевания, профессионализма врача, системы организации здравоохранения и др. [1–3].

Пациенты с хорошей приверженностью к терапии госпитализируются на 26% реже.

Приверженность к антигипертензивной терапии снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20%. В то же время недостаточная приверженность к лечению приводит к увеличению ежегодных затрат системы здравоохранения на лечение этих пациентов на 50% [4].

В настоящее время используются различные методики оценки приверженности к лечению, в частности MMAS-4, MMAS-8, имеющие определенные методологические недостатки и ограничения [2, 5]. В реальной практике, особенно для врача поликлинического звена, необходим доступный, быстрый и интуитивно понятный метод оценки приверженности к лечению. Одним из таких инструментов является отечественный электронный опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) [6].

Согласно многим социально-эпидемиологическим исследованиям, около 70% населения

пребывает в состоянии стресса среднего и высокого уровня [7].

Известно, что ПЭС пациента в большей степени определяют две основные нозологические формы — тревога и депрессия [8, 9].

Тревога и депрессивные эпизоды могут встречаться у 40–74% пациентов с любой соматической патологией и могут оказывать негативное влияние, в частности на приверженность к лечению у больных с АГ. Для скрининговой диагностики ПЭС пациента в амбулаторной практике при ограниченном времени приёма используются широко апробированные, валидированные анкеты/опросники — «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)» [10], оценка тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина [11, 12].

В связи с вышеизложенным научно-практический интерес представляет исследование влияния ПЭС (тревоги/депрессии) на показатели приверженности к лечению у амбулаторных пациентов с АГ. В отечественной литературе влияние ПЭС на приверженность к лечению с использованием нового опросника КОП-25 у пациентов с АГ изучено недостаточно.

**Цель исследования** — оценить взаимосвязь приверженности к лечению и психоэмоционального состояния у амбулаторных больных с АГ.

## Материалы и методы

В исследование включено 114 амбулаторных пациентов с АГ (78 (68,4%) женщин и 36 (31,6%) мужчин), медиана возраста — 64,00 (57,00–73,00) года. Медиана «стажа» АГ у обследованных больных — 8,00 (5,00–15,00) лет.

Все пациенты при обращении в одну из поликлиник г. Краснодара проходили анкетирование по поводу ПЭС и приверженности к лечению.

С участием интервьюера респонденты заполняли онлайн электронный опросник количественной оценки приверженности лечению (КОП-25), рекомендованный для практических врачей и размещенный на сайте Минздрава России. Анкета состояла из 25 вопросов, для каждого из которых мог быть выбран только 1 из 6 вариантов ответов, с автоматическим расчётом результатов и выдачей заключения в графическом/текстовом формате. КОП-25 позволяет оценить 4 показателя приверженности — к модификации образа жизни (МОЖ), к медицинскому сопровождению (МС), к лекарственной терапии (ЛТ) и общую приверженность лечению (ОПЛ). Приверженность определялась как количественный показатель, выражаемый в условных процентах от «абсолютной приверженности» (принятой за 100%) поэтому наибольшее значение показателя составило 100%. Уровень приверженности лечению оценивался как низкий при показателе до 50% (медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться не будут или скорее не будут), средний — 51–75% (медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут) и высокий — >75% (медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться будут или скорее будут) [6].

С целью скрининговой диагностики ПЭС пациента использовались анкета «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)» [10], методика оценки тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина (подшкала А) [11, 12].

Каждому утверждению шкалы HADS соответствуют 4 варианта ответа. Пациент выбирает ответ, наиболее соответствующий его состоянию в течение последних 7 дней, затем баллы суммируются отдельно для каждой части (тревоги и депрессии). Сумма баллов от 0 до 7 баллов — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии), сумма баллов от 8 до 10 свидетельствует о наличии субклинически выраженной тревоги/депрессии, сумма баллов >11 — о клинически выраженной тревоге/депрессии.

Методика оценки тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина (подшкала А) является шкалой самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность, как состояние) и применяется в клинике для определения, в частности, выраженности тревожных переживаний. Пациент выбирает 1 из 4 ответов на каждый из 20 вопросов анкеты (подшкала А).

Общий итоговый показатель может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов; чем выше показатель, тем выше уровень ситуационной (реактивной) тревожности (СТ). Сумма баллов до 30 баллов — низкая тревога (тревожность), от 31 до 44 балла — умеренная, сумма >45 — высокая тревожность.

Кроме тестирования, у всех пациентов с АГ оценивали некоторые демографические (уровень образования, трудозанятость, статус курения, употребление алкоголя), клинические (количество госпитализаций за последние 12 месяцев, наличие сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), разных форм фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), перенесённого инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА), уровень систолического/диастолического артериального давления (САД/ДАД), принимаемые антигипертензивные препараты и их количество), лабораторные (общий анализ крови, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, глюкоза крови, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ) показатели.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95%-ные доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди обследованных лиц с АГ большая часть имела среднее/средне-специальное образование, не работала. Каждый третий пациент отметил статус курения, каждый пятый — употребление алкоголя. У 70% больных зарегистрировано АД < 140/90 мм рт. ст. Медиана САД — 130 (125,00–140,00) / ДАД — 85,00 (80,00–90,00) мм рт. ст. До четверти больных имело коморбид-

ные состояния: СД, различные формы ИБС, ХСН, ФП, перенесённые инсульт или ТИА (табл. 1).

Показатели приверженности к лечению у пациентов с АГ по результатам опросника КОП-25 соответствовали среднему уровню (значения показателей в пределах 50–75%) (табл. 2).

По результатам тестирования (опроснику КОП-25) определены различные уровни показателей приверженности к лечению (табл. 3).

Как следует из таблицы 3, в каждом показателе приверженности преобладали пациенты со средним уровнем. Наибольшее количество больных с высоким уровнем выявлено в показателе приверженности к ЛТ (40,4%), а также в показателе приверженности к МС (38,6%). Количество пациентов с низким и высоким уровнем приверженности к МОЖ было почти равным. Результаты исследования ПЭС пациентов с АГ представлены в табл. 4.

Таблица / Table 1

### Клинико-демографическая характеристика больных *Clinical and demographic characteristics of patients*

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Уровень образования	Среднее/средне-специальное	76	66,7	57,2 – 75,2
	Высшее	38	33,3	24,8 – 42,8
Трудовой статус	Не работает	73	64,0	54,5 – 72,8
	Работает	41	36,0	27,2 – 45,5
Статус курения	Не курит	78	68,4	59,1 – 76,8
	Курит	36	31,6	23,2 – 40,9
Употребление алкоголя	Не употребляет	90	78,9	70,3 – 86,0
	Употребляет	24	21,1	14,0 – 29,7
САД на приёме	Достигнуто целевое САД	80	70,2	60,9 – 78,4
	Не достигнуто	34	29,8	21,6 – 39,1
ДАД на приёме	Достигнуто целевое ДАД	80	70,2	60,9 – 78,4
	Не достигнуто	34	29,8	21,6 – 39,1
Сахарный диабет	Отсутствие	87	76,3	67,4 – 83,8
	Наличие	27	23,7	16,2 – 32,6
ИБС/Инфаркт миокарда/Стенокардия	Отсутствие	97	85,1	77,2 – 91,1
	Наличие	17	14,9	8,9 – 22,8
Фибрилляция предсердий	Отсутствие	107	93,9	87,8 – 97,5
	Наличие	7	6,1	2,5 – 12,2
Инсульт/ТИА в анамнезе	Отсутствие	109	95,6	90,1 – 98,6
	Наличие	5	4,4	1,4 – 9,9

**Примечание:** САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТИА – транзиторная ишемическая атака

**Note:** SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, CAD – coronary artery disease, TIA – transient ischemic attack

Таблица / Table 2

### Показатели приверженности к лечению у обследованных больных с АГ *Indicators of adherence to treatment in examined patients with AH*

Показатели	М ± SD/Me, %	95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	min	max
Приверженность к МОЖ, М ± SD	64,06 ± 17,36	60,84 – 67,28	114	21,00	100,00
Приверженность к МС, Me	73,00	63,25 – 80,00	114	23,00	95,00
Приверженность к ЛТ, М ± SD	69,53 ± 16,12	66,54 – 72,52	114	33,00	100,00
ОПЛ, М ± SD	68,55 ± 15,86	65,61 – 71,50	114	26,00	97,00

**Примечание:** модификация образа жизни (МОЖ), медицинское сопровождение (МС), лекарственная терапия (ЛТ) и общая приверженность лечению (ОПЛ).

**Note:** lifestyle modification (LM), medical supervision (MS), pharmacotherapy (PT), and overall treatment adherence (OTA).

Таблица / Table 3

**Показатели приверженности к лечению и распределение их в зависимости от уровня (низкий/средний/высокий) у обследованных больных с АГ**  
**Indicators of adherence to treatment and their distribution by level (lower/middle/high) in examined patients with AH**

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Приверженность к МОЖ	Низкая	25	21,9	14,7 – 30,6
	Средняя	63	55,3	45,7 – 64,6
	Высокая	26	22,8	15,5 – 31,6
Приверженность к МС	Низкая	10	8,8	4,3 – 15,5
	Средняя	60	52,6	43,1 – 62,1
	Высокая	44	38,6	29,6 – 48,2
Приверженность к ЛТ	Низкая	15	13,2	7,6 – 20,8
	Средняя	53	46,5	37,1 – 56,1
	Высокая	46	40,4	31,3 – 49,9
ОПЛ	Низкая	15	13,2	7,6 – 20,8
	Средняя	58	50,9	41,3 – 60,4
	Высокая	41	36,0	27,2 – 45,5

**Примечание:** модификация образа жизни (МОЖ), медицинское сопровождение (МС), лекарственная терапия (ЛТ) и общая приверженность лечению (ОПЛ).

**Note:** lifestyle modification (LM), medical supervision (MS), pharmacotherapy (PT), and overall treatment adherence (OTA).

Таблица / Table 4

**Показатели ПЭС у обследованных больных с АГ**  
**Indicators of psychoemotional status in examined patients with AH**

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Шкала HADS Тревога	Отсутствие тревоги	99	86,8	79,2 – 92,4
	Субклиническая	10	8,8	4,3 – 15,5
	Клиническая	5	4,4	1,4 – 9,9
Шкала HADS Депрессия	Отсутствие депрессии	81	71,1	61,8 – 79,2
	Субклиническая	22	19,3	12,5 – 27,7
	Клиническая	11	9,6	4,9 – 16,6
Реактивная (ситуационная) тревога подшкала А Спилбергера-Ханина	Низкая	42	36,8	28,0 – 46,4
	Умеренная	55	48,2	38,8 – 57,8
	Высокая	17	14,9	8,9 – 22,8

Как следует из таблицы 4, у подавляющего большинства пациентов отсутствовали признаки тревоги (у 86,8%) и депрессии (у 71,1%). Проявления субклинической и клинической депрессии по шкале HADS встречались чаще, чем признаки тревоги (28,9% пациентов). Умеренная реактивная (ситуационная) тревожность выявлена почти у половины больных, а ее высокий уровень у 14,9%.

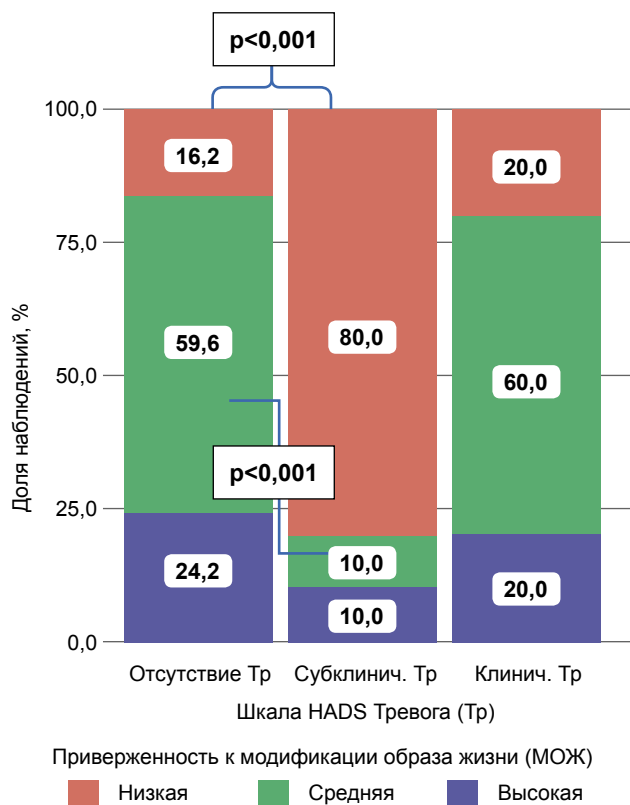
**Зависимость приверженности к лечению от уровня тревоги**

При анализе приверженности к МОЖ и МС в зависимости от уровня тревоги по шкале HADS

были выявлены статистически значимые различия (рис. 1, 2).

Как видно из рисунка 1, среди пациентов с отсутствием тревоги (n=99, табл. 4) реже всего регистрировался низкий уровень приверженности (16 (16,2%) пациентов). В группе больных с субклинической тревогой (n=10, табл.4) таких пациентов было подавляющее большинство — 8(80%). Средний уровень приверженности к МОЖ у больных с субклинической тревогой встречался почти в 6 раз реже, чем у пациентов с отсутствием тревоги.

Как следует из рисунка 2, в группе пациентов с отсутствием тревоги (n=99, табл. 4) низкий и высокий уровень приверженности к МС выявлен

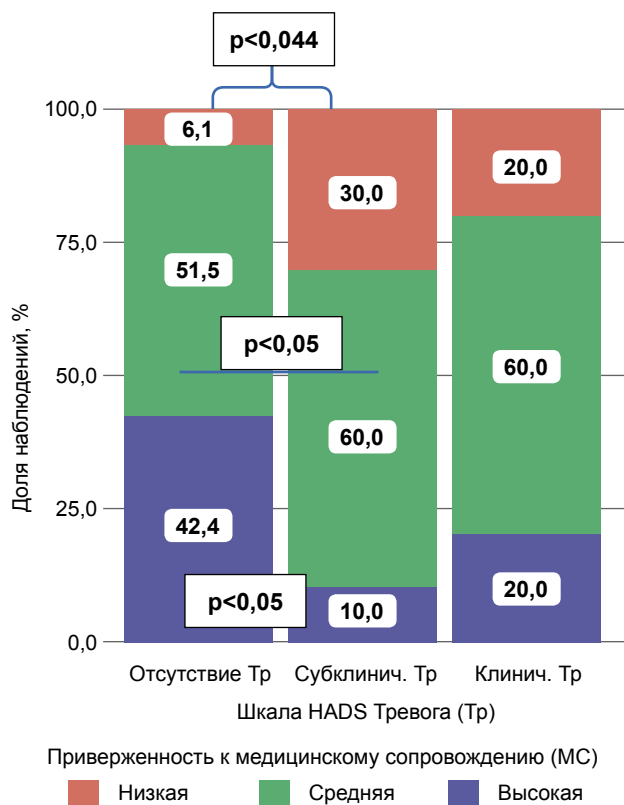


**Рисунок 1.** Зависимость приверженности к МОЖ от уровня тревоги по шкале HADS.

**Примечание:** Tr – уровень тревоги

**Figure 1.** Dependence of adherence to LSM on Anxiety level according to HADS scale.

**Note:** Tr – anxiety level



**Рисунок 2.** Зависимость приверженности к МС от уровня тревоги по шкале HADS.

**Примечание:** Tr – уровень тревоги

**Figure 2.** Dependence of adherence to MS on anxiety level according to HADS scale.

**Note:** Tr – anxiety level

у 6 (6,1%) и 42 (42,4%) пациентов в отличие от больных с субклинической тревогой — у 3 (30%) и 1 (10%) больных соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных с клинически выраженной тревогой приверженность к МОЖ и МС не отличалась

от группы пациентов с отсутствием тревоги ( $p > 0,05$ ), что, видимо, обусловлено малым количеством больных ( $n=5$ , табл. 4).

При оценке приверженности к ЛТ и ОПЛ в зависимости от шкалы HADS Тревоги не удалось

Таблица / Table 5

**Результаты корреляционного анализа взаимосвязи тревоги (шкала HADS) и приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ**

**Results of correlation analysis of the relationship of anxiety (HADS scale) and adherence to LSM, MS, DT and TAT**

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	$\rho$	Теснота связи по шкале Чеддока	$p$
Шкала HADS Тревога – Приверженность к модификации образа жизни	-0,345	Умеренная	<0,001*
Шкала HADS Тревога – Приверженность к медицинскому сопровождению	-0,288	Слабая	0,002*
Шкала HADS Тревога – Приверженность к лекарственной терапии	-0,197	Слабая	0,036*
Шкала HADS Тревога – Общая приверженность к лечению	-0,213	Слабая	0,023*

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

**Note:** hereafter \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

Таблица / Table 6

**Зависимость приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ от наличия/отсутствия депрессии (шкала HADS)**  
**Dependence of adherence to LSM, MS, DT, and TAT on the presence/absence of depression (HADS scale)**

Показатель	Категории	Шкала HADS Депрессия (Дп)			p
		Отсутствие депрессии n(%)	Субклиническая n(%)	Клиническая n(%)	
Приверженность к МОЖ	Низкая	15 (18,5)	7 (31,8)	3 (27,3)	0,442
	Средняя	47 (58,0)	9 (40,9)	7 (63,6)	
	Высокая	19 (23,5)	6 (27,3)	1 (9,1)	
Приверженность к МС	Низкая	7 (8,6)	3 (13,6)	0 (0,0)	0,249
	Средняя	42 (51,9)	9 (40,9)	9 (81,8)	
	Высокая	32 (39,5)	10 (45,5)	2 (18,2)	
Приверженность к ЛТ	Низкая	11 (13,6)	4 (18,2)	0 (0,0)	0,430
	Средняя	39 (48,1)	10 (45,5)	4 (36,4)	
	Высокая	31 (38,3)	8 (36,4)	7 (63,6)	
ОПЛ	Низкая	11 (13,6)	4 (18,2)	0 (0,0)	0,558
	Средняя	43 (53,1)	9 (40,9)	6 (54,5)	
	Высокая	27 (33,3)	9 (40,9)	5 (45,5)	

**Примечание:** модификация образа жизни (МОЖ), медицинское сопровождение (МС), лекарственная терапия (ЛТ) и общая приверженность лечению (ОПЛ).

**Note:** lifestyle modification (LM), medical supervision (MS), pharmacotherapy (PT), and overall treatment adherence (OTA).

Таблица / Table 7

**Результаты корреляционного анализа взаимосвязи депрессии (шкала HADS) и приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ**  
**Results of correlation analysis of the relationship of depression (HADS scale) and adherence to LSM, MS, DT, and TAT**

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Шкала HADS Депрессия – Приверженность к МОЖ	-0,161	Слабая	0,086
Шкала HADS Депрессия – Приверженность к МС	-0,089	Нет связи	0,346
Шкала HADS Депрессия – Приверженность к ЛТ	0,073	Нет связи	0,442
Шкала HADS Депрессия – ОПЛ	-0,017	Нет связи	0,859

**Примечание:** модификация образа жизни (МОЖ), медицинское сопровождение (МС), лекарственная терапия (ЛТ) и общая приверженность лечению (ОПЛ).

**Note:** lifestyle modification (LM), medical supervision (MS), pharmacotherapy (PT), and overall treatment adherence (OTA).

выявить статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

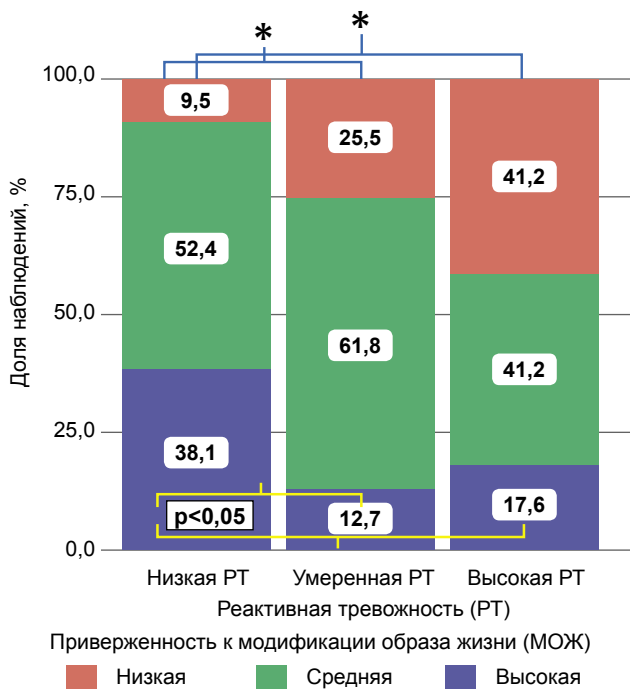
Нами был проведён корреляционный анализ взаимосвязи шкалы HADS Тревога и приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ (табл. 5).

Как следует из таблицы, при оценке взаимосвязи приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ и тревоги (шкала HADS) была установлена умеренной/слабой тесноты обратная связь ( $p < 0,05$ ).

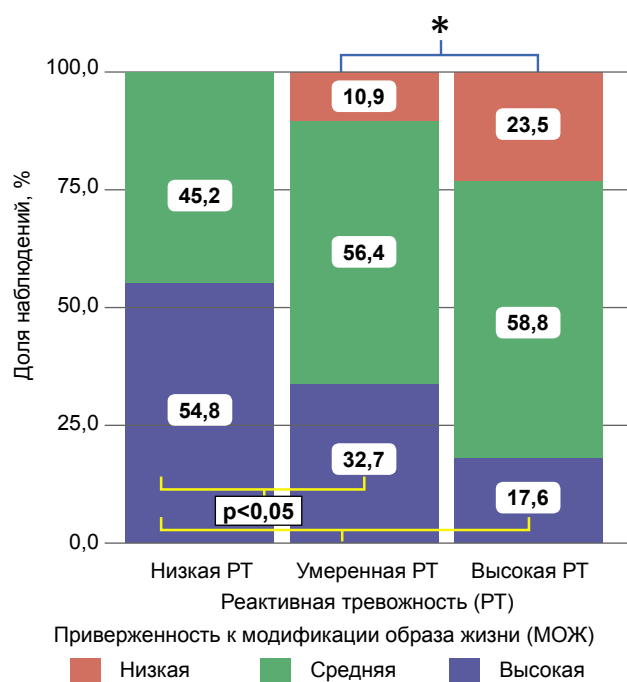
**Зависимость приверженности к лечению от уровня депрессии**

При анализе зависимости приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ от наличия/отсутствия депрессии (шкала HADS) у пациентов с АГ нам не удалось выявить статистически значимых различий (табл. 6).

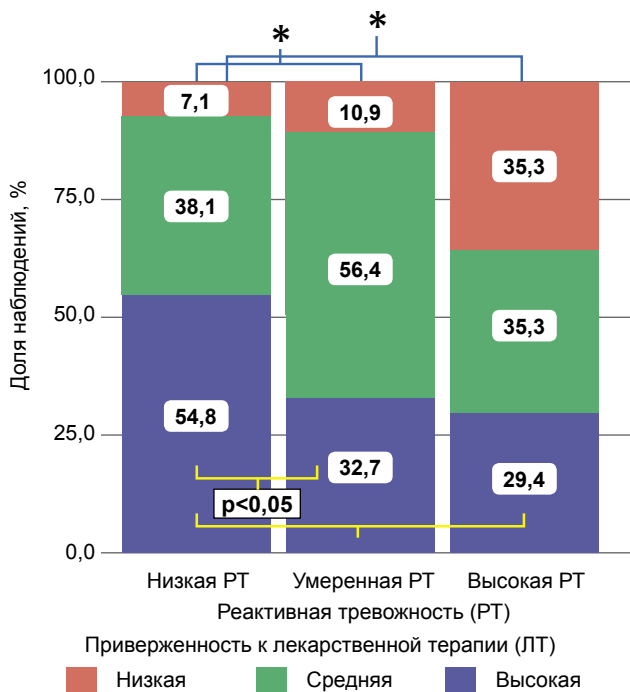
Аналогично, при проведении корреляционного анализа взаимосвязи депрессии и привер-



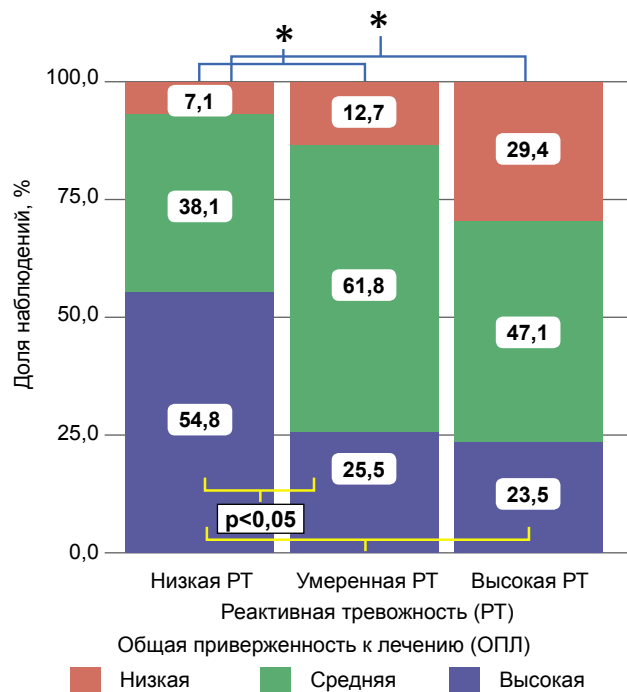
**Рисунок 3.** Зависимость приверженности к МОЖ от уровня реактивной тревожности (РТ) по подшкале А опросника Спилбергера-Ханина. Здесь и далее: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).  
**Figure 3.** Dependence of adherence to LSM on the level of reactive anxiety (RA) according to subscale A of the Spielberger-Hanin questionnaire. Hereafter \* — differences in indicators are statistically significant ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 4.** Зависимость приверженности к МС от уровня реактивной тревожности (РТ) по подшкале А опросника Спилбергера-Ханина.  
**Figure 4.** Dependence of adherence to MS on the level of reactive anxiety (RA) according to subscale A of the Spielberger-Hanin questionnaire.



**Рисунок 5.** Зависимость приверженности к ЛТ от уровня реактивной тревожности (РТ) по подшкале А опросника Спилбергера-Ханина.  
**Figure 5.** Dependence of adherence to DT on the level of reactive anxiety (RA) according to subscale A of the Spielberger-Hanin questionnaire.



**Рисунок 6.** Зависимость приверженности к ОПЛ от уровня реактивной тревожности (РТ) по подшкале А опросника Спилбергера-Ханина.  
**Figure 6.** Dependence of adherence to TAT on the level of reactive anxiety (RA) according to subscale A of the Spielberger-Hanin questionnaire.

женности к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ связей не выявлено (табл. 7).

### Зависимость приверженности к лечению от уровня реактивной (ситуационной) тревожности

Наличие реактивной (ситуационной) тревожности у пациента может сказываться на его приверженности к лечению АГ (рис. 3–6).

Как видно на рисунках 3–6, при увеличении уровня реактивной тревожности (низкая–умеренная–высокая) статистически значимо увеличивалось количество пациентов с низким уровнем приверженности и снижалось количество больных с высоким уровнем приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ. У более половины пациентов с низкой РТ встречался высокий уровень приверженности к МС, ЛТ, ОПЛ.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная взаимосвязь между количеством баллов по подшкале А Спилбергера-Ханина (реактивная тревожность) и приверженностью к МОЖ, ОПЛ и слабая обратная связь с приверженностью к МС и ЛТ (табл. 8).

Таким образом, увеличение количества баллов (увеличение реактивной тревожности) по подшкале А Спилбергера-Ханина сопровождалось статистически значимым снижением приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ.

### Обсуждение

Портрет амбулаторного пациента с АГ в нашем исследовании был сравним по клинико-демографическим показателям пациентов в других исследованиях. Так, среди пациентов одной из поликлиник г. Алушты (Республика Крым), наблюдавшихся по поводу АГ большинство со-

ставили женщины (66,2% против 68,4% в нашей работе): статус курения — у 35,4% против 31,6%, наличие фибрилляции предсердий — у 6,2% против 6,1%, сахарный диабет — 29,2% против 23,7% соответственно. Однако в нашем исследовании реже встречались пациенты с высшим образованием — 33,3% против 47,7% с перенесённым инсультом/ТИА — 4,4% против 12,3%, наличием ИБС — 12,9% против 52,3%, при сопоставимых показателях среднего возраста и «стажа» АГ — 64,00 (57,00–73,00) года против 57,2±10,7 лет и 8,00 (5,00–15,00) лет против 6,23±3,87 лет, соответственно [13].

В настоящее время предложено достаточно много различных методик оценки приверженности к лечению [2, 5]. В нашем исследовании мы использовали относительно новый опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25), преимуществами которого являются комплексная оценка различных аспектов приверженности к лечению (изменение образа жизни, отношение к медицинскому сопровождению, соблюдение режима приёма лекарственных препаратов). В литературе мы встретили единичные работы с использованием КОП-25 для оценки приверженности к лечению у больных с АГ [14, 15].

В среднем по группе все показатели приверженности к лечению (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ) находились в диапазоне 50–75%. Мы также проанализировали распределение уровней приверженности (низкий, средний, высокий) внутри каждого показателя приверженности лечению (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ).

Среди всех показателей приверженности (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ) больше всего больных с низким уровнем (21,9%) и наименьшее количество больных с высоким уровнем (22,8%) выявлено в приверженности к МОЖ. В исследовании Буновой С.С. и соавт. [15] отмечена такая же тенденция

Таблица / Table 8

### Результаты корреляционного анализа взаимосвязи баллов по шкале Спилбергера-Ханина и приверженности к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ

#### Results of correlation analysis of the relationship of Spielberger-Hanin scores and adherence to LSM, MS, DT, and TAT

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Баллы по шкале Спилбергера/Ханина – Приверженность к МОЖ	-0,304	Умеренная	<0,001*
Баллы по шкале Спилбергера/Ханина – Приверженность к МС	-0,261	Слабая	0,005*
Баллы по шкале Спилбергера/Ханина – Приверженность к ЛТ	-0,246	Слабая	0,008*
Баллы по шкале Спилбергера/Ханина – ОПЛ	-0,306	Умеренная	<0,001*

**Примечание:** модификация образа жизни (МОЖ), медицинское сопровождение (МС), лекарственная терапия (ЛТ) и общая приверженность лечению (ОПЛ).

**Note:** lifestyle modification (LM), medical supervision (MS), pharmacotherapy (PT), and overall treatment adherence (OTA).

в приверженности к МОЖ: больше всего больных с низким уровнем (33,3%) и меньше всего — с высоким уровнем (18,5%). Это свидетельствует о традиционном недоверии пациентов к немедикаментозной терапии (соблюдение диеты, режима дня, физические упражнения, отказ от вредных привычек и т.п.) как эффективному компоненту любой терапии. Все пациенты, как правило, уповают только на лекарственную терапию. Кроме того, при сравнении результатов нашего исследования и результатами Буновой С.С. и соавт. выявлено сравнимое количество пациентов с высокой приверженностью к ЛТ (40,4% против 33,3%) и МС (38,6% против 39,3%) и меньше всего — пациентов с низким уровнем приверженности — 13,2% против 28,6% и 8,8% против 20,8% соответственно. Последнее говорит о том, что такие пациенты нерегулярно принимают препараты и не всегда проходят клиничко-лабораторные обследования, не обращаются к врачу при ухудшении состояния. В других исследованиях, показано, что по мере увеличения продолжительности, степени АГ и появлению осложнений (ИБС, инсульт, когнитивные нарушения и др.) количество пациентов с низкой приверженностью возрастает в более чем в два раза (с 12 до 26% соответственно), а с высокой приверженностью снижается с 37 до 21%. В нашей работе прослеживается похожая картина: количество пациентов с низкой уровнем приверженности к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ колебалось в пределах 8,8–21,9% [15].

Общеизвестна взаимосвязь приверженности к лечению и ПЭС. Так, в работе Федоришиной О.В. и соавт. [16] при оценке ПЭС по шкале HADS выявлена тревожно-депрессивная симптоматика у 45,6% больных с АГ, в том числе субклиническая тревога — у 26,6%, клинически выраженная тревога — у 10,1%. В нашем исследовании количество пациентов с субклинической и клинически выраженной тревогой было заметно меньше (у 8,8% и 4,4% соответственно).

Нам удалось выявить влияние тревоги на приверженность к МОЖ и МС. У пациентов с отсутствием тревоги реже всего встречалась низкая приверженность к МОЖ и МС (у 16,2% и 6,1% пациентов соответственно). Высокий уровень приверженности к МОЖ и МС имело 24,2% и 42,4% больных соответственно. При возникновении субклинической тревоги количество пациентов с низким уровнем приверженности к МОЖ и МС увеличивалось в 5 раз, а количество больных с высоким уровнем приверженности к МОЖ, МС уменьшалось в 2,4 и 4 раза соответственно, по сравнению с пациентами с отсутствием тревоги. Очевидно, отсутствие тревоги у пациента сопровождается улучшением настроения, появлением мотивации к соблюдению ЗОЖ и следованию рекомендациям по лечению.

Появление у пациентов клинически выраженной тревоги статистически значимо не повлияло на их приверженность к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ, что, вероятно, связано с небольшим количеством таких больных в нашей работе (n=5).

Корреляционный анализ выявил умеренную обратную связь между наличием тревоги и приверженностью к МОЖ и слабую связь с приверженностью к МС, ЛТ, ОПЛ ( $p < 0,05$ ). Таким образом, с увеличением количества баллов по шкале HADS Тревога приверженность к МОЖ, МС, ЛТ и ОПЛ уменьшалась. При анализе литературы, исследований, посвященных изучению взаимосвязи тревожно-депрессивных нарушений при АГ и приверженности лечению (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ) с помощью КОП-25 мы не встретили.

Депрессия — более тяжелое состояние, чем тревога, и в 70% случаев депрессии бывают коморбидны. Влияние депрессии на течение и лечение АГ описано во многих работах [7, 17–19].

При анкетировании по шкале HADS выявлено наличие субклинической/клинической депрессии у 28,9% обследованных пациентов. В некоторых исследованиях количество таких пациентов было больше. Так, по данным Крючковой О.Н. и соавт. [17], депрессия диагностирована у 39,5% пациентов с АГ, что позволило достичь целевого уровня АД только у 21% больных. В исследовании, включавшем амбулаторных пациентов с АГ, согласно опроснику Бека, депрессия выявлена у 66,2%, в том числе умеренная — у 30,8%, клинически выраженная — у 6,2% больных [13]. Среди наших пациентов клинически выраженная депрессия встречалась у 9,6% больных обоего пола. В работе Гагулина И.В. и соавт. [18] депрессия встречалась у 29% мужчин и 54,5% женщин, а большая депрессия — у 3,1% и 11,8% пациентов с АГ соответственно.

Согласно дизайну исследования, мы оценивали влияние депрессии на приверженность к лечению. Работ, посвященных этой проблеме с использованием опросника КОП-25 мы не встретили.

Несмотря на достаточно высокий процент диагностики у наших пациентов субклинической/клинической депрессии (28,9%), нам не удалось выявить статистически значимой корреляционной связи с показателями приверженности к лечению (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ), что возможно, связано с неоткровенными ответами на вопросы анкеты и гипердиагностикой депрессии по шкале HADS, как отмечается в исследованиях других авторов [9, 8].

При оценке реактивной (ситуационной) тревожности по методу Спилбергера-Ханина (подшкала А) она была низкой у трети больных, остальные имели её умеренный/высокий уровни. Полученные нами данные совпадают с ре-

зультатами других исследований. По данным С.К. Межмидиновой и соавт. [13], среди больных с АГ по результатам опросника Спилбергера низкий, умеренный, высокий уровни РТ выявлены у 41,5%, 46,2%, 12,3% пациентов против 36,8%, 48,2%, 14,9% пациентов в нашей работе соответственно.

В нашем исследовании выявлено влияние РТ на все показатели приверженности к лечению. При низком уровне РТ не выявлены пациенты с низкой приверженностью к МС, а количество пациентов с низким уровнем приверженности к МОЖ, ЛТ, ОПЛ было в пределах 7,1–9,5%. Появление умеренной/высокой РТ сопровождалось увеличением количества пациентов с низкой приверженностью к МОЖ в 2,7/4,3 раза, к ЛТ — в 1,5/5 раз, к ОПЛ — 1,8/4 раза соответственно, и сокращением количества больных с высокой приверженностью к МОЖ в 3/2,2 раза, к МС — в 1,8/3 раза, к ЛТ — 1,7/1,9 раза, к ОПЛ — 2,1/2,3 раза соответственно.

Корреляционный анализ подтвердил умеренную/слабую обратную связь РТ с приверженностью к МОЖ, ОПЛ / МС, ЛТ соответственно.

Реактивная (ситуационная) тревожность — преходящее состояние, она свидетельствует о пребывании пациента в стрессовой ситуации в данный момент, что может быть обусловлено временным ухудшением состояния, посещением поликлиники, семейными обстоятельствами и др. Никто из обследованных пациентов не наблюдался у психиатра и не имел на момент исследования установленного психиатрического диагноза.

## Заключение

По результатам нашего исследования, большинство амбулаторных пациентов с АГ имело средний уровень приверженности к МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ (в диапазоне 50–75%). Чаще встречалась низкая приверженность к МОЖ и высокая приверженность к ЛТ. Субклиническая/клиническая тревога и депрессия отмечена у 13,2% и 28,9% амбулаторных пациентов с АГ соответственно. Отсутствие тревоги у пациентов с АГ статистически значимо ассоциировалось с повышением приверженности к МОЖ и МС, но не было связано с приверженностью к ЛТ и ОПЛ. Нам не удалось выявить статистически значимой корреляционной связи субклинической/клинической депрессии с показателями приверженности к лечению (МОЖ, МС, ЛТ, ОПЛ) у пациентов с АГ, что могло быть связано с неоткровенными ответами на вопросы анкеты и гипердиагностикой депрессии по шкале HADS. Почти 2/3 амбулаторных больных с АГ имело умеренную и высокую ситуационную (реактивную) тревожность, что сопровождалось у них снижением всех видов приверженности к лечению в отличие от пациентов с низким уровнем реактивной тревожности. Электронный опросник КОП-25 является современным удобным инструментом оценки приверженности пациентов лечению при любой патологии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н., Ерина А.М., Бояринова М.А., Алиева А.С., и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., Erina A.M., Boyarinova M.A., Alieva A.S., et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3745
2. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization; 2003.
3. Кретов Е.И., Таркова А.Р., Анисимова В.Д., Козырь К.В., Гражданкин И.О., Байструков В.И., и др. Проблема приверженности к терапии в кардиологии. *Кардиология*. 2018;58(9):89-95. Kretov E.I., Tarkova A.R., Anisimova V.D., Kozyr K.V., Grazhdankin I.O., Bajstrukov V.I., et al. The Problem of Adherence to Therapy in Cardiology. *Kardiologiya*. 2018;58(9):89-95. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.9.10174
4. Religion J, Barrios-Rodríguez R, Requena P, Borowska M, Ostrowski J. Enhancing Therapy Adherence: Impact on Clinical Outcomes, Healthcare Costs, and Patient Quality of Life. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(1):153. doi: 10.3390/medicina61010153
5. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562. Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2020-2562
6. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-78. Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2018;27(1):74-78 (in Russ.). eLIBRARY ID: 32768906 EDN: YVJSKV

7. Судаков К.В. *Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия*. М.: ВНИИМИ. 1976.  
Sudakov K.V. *Emotional stress and arterial hypertension*. Moscow:VNIIMI;1976. (In Russ.).
8. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г., Бурминский Д.С., Лепилкина Т.А., Рупчев Г.Е., и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. *Профилактическая медицина*. 2023;26(4):7-14. Morozova MA, Potanin SS, Beniashvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(4):7-14. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.17116/profmed2023260417>
9. Кукшина А.А., Котельникова А.В., Рассулова М.А., Дайлидович В.С. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций. *Клиническая и специальная психология*. 2023;12(2):1-24. Kukshina A.A., Kotelnikova A.V., Rassulova M.A., Dajlidovich V.S. Investigation of the Psychometric Properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Recommended for General Medical Practitioners, on a Sample of Patients with Impaired Motor Functions. *Clinical Psychology and Special Education*. 2023;12(2):1-24. (In Russ.).  
doi: 10.17759/cpse.2023120201
10. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.  
doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
11. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R.E. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, C.A.: Consulting Psychologists Press; 1970.
12. Ханин Ю.Л. *Адаптация методики Ю.Л. Ханина. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера*. Ленинград; 1976.  
Khanin Y.L. *Adaptation of the method of Y.L.Khanin. A brief guide to the C.D. Spielberger Reactive and Personal Anxiety Scale*. Leningrad; 1976. (In Russ.)
13. Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н/В. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(2):40-46.  
Mezhmidinova S.K., Zakharov V.V., Vakhnina N/V. Depression, anxiety and motivation in arterial hypertension. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(2):40-46. (In Russ.)  
doi: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
14. Танашиян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., Корнилова А.А., Щукина Е.П. Приверженность лечению у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями как мультифакторальная проблема. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(1):18-27.  
Tanashyan M.M., Antonova K.V., Lagoda O.V., Kornilova A.A., Shchukina E.P. Adherence to treatment in patients with cerebrovascular disease as a multifactorial problem. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(1):18-27. (In Russ.)  
doi: 10.14412/2074-2711-2023-1-18-27
15. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2665.  
Bunova S.S., Zhernakova N.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2665. (In Russ.)  
doi: 10.15829/1728-8800-2020-2665
16. Федоришина О.В., Протасов К.В., Куклин С.Г. Тревога, депрессия и качество жизни у больных артериальной гипертензией трудоспособного возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;(6):58-61.  
Fedorishina OV, Protasov KV, Kuklin SG. Anxiety, depression and quality of life in hypertensive patients of working age. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;(6): 58-61 (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 20607488 EDN: RIYUMX
17. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. Депрессия как возможный фактор неэффективности контроля артериальной гипертензии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):72-77.  
Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Zhukova N.V., Kostyukova E.A. Depression as a potential factor for the ineffectiveness of hypertension control in post-COVID-19 patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):72-77. (In Russ.)  
doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-72-77
18. Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гафарова А.В. Гендерные 25–64 лет. *Атеросклероз*. 2023;19(3):192-194.  
Gagulin I.V., Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gafarova A.V. Gendernye osobennosti riska razvitiya arterial'noi gipertenzii u naseleniya s depressiei sredi lits 25–64 let. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):192-194. (In Russ.)  
doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-192-194
19. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1317. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e11059.  
doi: 10.1097/MD.0000000000001317.

#### Информация об авторах

**Кудряшов Евгений Анатольевич**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-8050-0691, kudrashov@mail.ru.

**Казимова Анастасия Максимовна**, студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, kazimova\_2002@bk.ru.

**Нетребина Анна Денисовна**, студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, netrebina01@bk.ru.

**Бочтарева Татьяна Руслановна**, студентка 6 курса ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, 1558901@inbox.ru.

#### Information about the authors

**Evgeny A. Kudryashov**, Cand. Sci. (Med.), the associate professor of Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-8050-0691, kudrashov@mail.ru.

**Anastasia M. Kazimova**, 6th year student of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, kazimova\_2002@bk.ru.

**Anna D. Netrebina**, 6th year student of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, netrebina01@bk.ru.

**Tatyana R. Bochtareva**, 6th year student of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, 1558901@inbox.ru.

**Vitaly V. Skibitsky**, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7750-7358, vvsdoctor@mail.ru.

**Скибицкий Виталий Викентьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-7750-7358, vvsdoctor@mail.ru.

**Кудряшов Николай Евгеньевич**, студент 3 курса ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, nkkudruashov@gmail.com.

**Nikolay E. Kudryashov**, 3th year student of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, nkkudruashov@gmail.com.

Получено / Received: 01.11.2025

Принято к печати / Accepted: 14.11.2025

© Коллектив авторов, 2025

DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-106-116

## ПЕРСПЕКТИВЫ АМБУЛАТОРНОГО СКРИНИНГА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АДАПТАЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.В. Горбань, Е.В. Горбань, Е.М. Гринько, А.И. Качаров, В.В. Шнейвайс

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

**Цель:** интеграция в амбулаторную практику мониторинга кардиоваскулярной адаптации у пациентов с АГ с использованием простых расчётных кардиальных индексов. **Материалы и методы:** у 79 пациентов с АГ (43 мужчины и 36 женщины) в возрасте от 18 до 59 лет, помимо физикального обследования, антропометрии, биоимпедансометрии, были определены клинико-инструментальные показатели, необходимые для расчёта таких первичных кардиоваскулярных параметров как систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, среднее гемодинамическое давление (СрГД), ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), ударный объём крови (УОК), минутный объём крови (МОК). В качестве интегральных показателей состояния ССС рассматривались удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов (ИПУССК) и адаптационный потенциал (АП). **Результаты:** у 69,6% пациентов АГ была неконтролируемой. Наличие у больных с АГ высокого уровня висцерального жира ( $VЖ \geq 9$  усл. ед.) по сравнению с их нормальными значениями сопровождалось более высокими значениями САД и ДАД; при этом статистически значимая корреляция уровня ВЖ со значениями САД, ДАД, СрГД и УПСС была прямой, а с УОК, СИ, ИПУССК, АП — обратной; у пациентов моложе 44 лет в отличие от лиц в возрастном диапазоне от 44 до 59 лет увеличение ВЖ не сопровождалось повышением СИ и УПСС. Ни у одного больного с АГ не было выявлено удовлетворительного уровня адаптации ( $АП \leq 2,1$  усл. ед.). У больных с неудовлетворительной адаптацией в отличие от лиц с напряжением механизмов адаптации были обнаружены более высокие ( $p < 0,05$ ) значения САД, СрГД, ЧСС, УОК, МОК, а также прямая корреляция АП с ИПУССК и обратные корреляции АП с УПСС и УПСС с ИПУССК, которые отражали прессорную сосудистую активность и повышенную нагрузку на сердце со снижением его насосной функции. **Заключение:** интеграция в клиническую практику, в зависимости от подкласса АП, таких простых интегральных кардиоваскулярных показателей как УПСС, отражающий резистентность сосудистого русла и ИПУССК, указывающий на уравновешенность сердечного и сосудистого компонентов позволяет оценить степень кардиоадаптации, насосную функцию сердца и степень сосудистого сопротивления для оценки эффективности лечения и профилактики осложнений АГ без необходимости прибегать к дополнительным дорогостоящим методам диагностики.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, кардиоваскулярные индексы, адаптационный потенциал, композиционный состав тела, амбулаторная практика.

**Для цитирования:** Горбань В.В., Горбань Е.В., Гринько Е.М., Качаров А.И., Шнейвайс В.В. Перспективы амбулаторного скрининга кардиоваскулярной адаптации у больных артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):106-116. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-106-116.

**Контактное лицо:** Виталий В. Горбань, gorbanvv@mail.ru.

## PROSPECTS FOR OUTPATIENT SCREENING OF CARDIOVASCULAR ADAPTATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.V. Gorban, E.V. Gorban, E.M. Grinko, A.I. Kacharov, V.V. Shneyvais

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** integration into outpatient practice of monitoring cardiovascular adaptation in patients with hypertension using simple computational cardiac indices. **Material and methods:** in 79 patients with hypertension (43 men and 36 women) aged 18 to 59 years, in addition to physical examination, anthropometry, and bioimpedance analysis, clinical and instrumental parameters were determined to calculate such primary cardiovascular parameters as systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), mean hemodynamic blood pressure (MGP), stroke index (SI), cardiac index (CI), stroke blood volume (SBV), minute blood volume (MBV). As integral indicators of the state the cardiovascular system, considered

peripheral vascular resistivity (PVS), the integral index of the equilibrium of the cardiac and vascular components (IIEVCV) and the adaptive potential (AP) were considered. **Results:** in 69.6% of patients, hypertension was uncontrolled. The presence of a high level of visceral fat ( $VF \geq 9$  conventional units) in patients with AH compared to their normal values was accompanied by higher values of SBP and DBP; at the same time, the statistically significant correlation of the level of VF with the values of SBP, DBP, MGP and PVS was direct, and with SBV, SI, IIEVCV, AP was inverse; in patients younger than 44 years, in contrast to those in the age range from 44 to 59 years, the increase in VF was not accompanied by an increase in SI and PVS. None of the patients with hypertension had a satisfactory level of adaptation ( $AP \leq 2,1$  conventional units). In patients with unsatisfactory adaptation, in contrast to patients with strain of adaptation mechanisms, higher ( $p < 0,05$ ) values of SBP, MGP, HR, SBV, MBV, as well as direct correlations of AP with IIEVCV and inverse correlations of AP with PVS and PVS with IIEVCV, which reflected pressor vascular activity and increased load on the heart with a decrease in its pumping function, were found. **Conclusion:** Depending on the AP subclass, integration into clinical practice of such simple integral cardiovascular parameters as PVS, which reflects vascular resistance, and PVS, indicating the balance of the cardiac and vascular components, makes it possible to assess the degree of cardiac adaptation, the pumping function of the heart, and the degree of vascular resistance to assess the effectiveness of treatment and prevention of AH complications without the need to resort to additional expensive diagnostic methods.

**Keywords:** arterial hypertension, cardiovascular indices, adaptive potential, compound body composition, visceral fat., outpatient practice.

**For citation:** Gorban V.V., Gorban E.V., Grinko E.M., Kacharov A.I., Shneyvais V.V. Prospects for outpatient screening of cardiovascular adaptation in patients with arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):106-116. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-106-116.

**Corresponding author:** Vitaly V. Gorban, gorbanvv@mail.ru.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одними из самых распространённых заболеваний планетарного масштаба, среди которых ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) занимают лидирующие позиции [1, 2, 3, 4]. Ключевую роль в предотвращении развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда, инсульта и других тяжёлых осложнений этих заболеваний играют ранняя диагностика и регулярный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы [5, 6]. Объективная оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ССС), эффективности лечения и снижения риска осложнений имеет решающее значение на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) [3, 5]. Существующие методы диагностического мониторинга не всегда осуществимы в учреждениях, оказывающих ПМСП, что затрудняет их широкое применение в условиях высокой нагрузки на участковых врачей-терапевтов [7, 8]. Поэтому возникает необходимость внедрения в амбулаторную терапевтическую практику простых, но информативных методов оценки состояния ССС, которые позволят осуществлять быструю и точную диагностику и сэкономят время для принятия решения в пользу пациента.

Приемлемым и перспективным направлением может стать расчёт интегральных показателей состояния ССС, отражающих адаптационные возможности организма, таких как адаптационный потенциал (АП), интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов (ИПУССК), удельное перифериче-

ское сосудистое сопротивление (УПСС). Их значимость могла бы быть подтверждена путём сопоставления с параметрами биоимпедансометрии и другими лабораторно-инструментальными данными, однако до настоящего времени такие комплексные исследования не проводились, что ограничивает обоснованность применения этих показателей в амбулаторной практике.

**Цель исследования** — обоснование внедрения в амбулаторную практику простых расчётных индексов кардиоваскулярной адаптации для мониторинга и оптимизации ведения больных с артериальной гипертензией.

## Материал и методы

В одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование вошли 79 пациентов с АГ (43 мужчины и 36 женщин) в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст —  $35,6 \pm 16,1$  лет), которые, исходя из классификации ВОЗ [9], были разделены на две возрастные подгруппы: I подгруппу составили пациенты в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст —  $23,5 \pm 7,3$  лет), II подгруппу — пациенты от 45 до 59 лет (средний возраст —  $53,4 \pm 4,4$  лет).

Настоящее исследование, проведённое в период с 09.2024 г. по 06.2025 г., согласуется с НИОКР кафедры поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) и было осуществлено на площадках ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и медицинских организаций, являющихся базами практической подготовки студентов и ординаторов. Исследование проведено согласно принципам Хельсинкской Декларации и одобрено локальным этическим комитетом КубГМУ.

Критерии включения: возраст от 18 до 59 лет; нормальная и избыточная масса тела, ожирение 1-й и 2-й степени; АГ 1-й и 2-й стадии, ХСН I стадии [10]. Критерии невключения: возраст младше 18 и старше 59 лет; пониженная масса тела (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>); ожирение 3-й степени; АГ 3-й стадии. ХСН II стадии [10], II-IV функционального класса по NYHA, ХБП 3В-5 стадии. Критерии исключения: хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, сахарный диабет 1 и 2 типа, инфекционные и онкологические заболевания, токсические зависимости, отягощённый аллергический анамнез, беременность и лактация у женщин.

Для всех больных были проведены физикальное обследование, измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), окружности талии (ОТ), роста и массы тела с последующим определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле  $ИМТ = \text{масса}(\text{кг}) / \text{рост}(\text{м})^2$ , где  $m$  — масса тела человека (кг),  $P$  — рост (м). Градации ИМТ оценивались следующим образом: ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup> — дефицит массы тела; 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> — нормальная масса; 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела; 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение 1 степени; 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение 2 степени; более 40 кг/м<sup>2</sup> — ожирение 3-й степени. Производился подсчёт площади абсолютной поверхности тела (ППТ, м<sup>2</sup>) по формуле  $ППТ = 0,007184 \times \text{масса}^{0,423}(\text{кг}) \times \text{рост}^{0,725}(\text{м})^2$ . Верификация диагноза у пациентов с АГ включала данные клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Измерение АД проводилось тонометром OMRON i-Q142. Оценка уровня АД на каждой руке предусматривала не меньше двух измерений с двухминутным интервалом. Третье измерение производилось при разнице АД >10 мм рт. ст. Итоговым значением АД считалось среднее из двух последних измерений [11]. Исследование композитного состава тела человека биоимпедансометром «Tanita BC-418» включало расчет общего жира (ОЖ) в % и кг, висцерального жира (ВЖ (VF)) в норме  $\geq 1$  и <9 усл. ед. Биохимическое исследование крови предусматривало определение общего белка, глюкозы периферической венозной крови, общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ), креатинина с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ.

Были определены и рассчитаны кардиальные индексы:

1. Пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.):  $ПД = САД - ДАД$ ;
2. Среднее гемодинамическое давление (СрГД, мм рт. ст.):  $СрГД = ДАД + (ПД/3)$ ;
3. Ударный объём крови (УОК, мл):  $УОК = 101 + 0,5 \times ПД - 0,6 \times ДАД - 0,6 \times В$ , где  $В$  — возраст в годах;
4. Ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>):  $УИ = УОК / ППТ$ ;

5. Сердечный индекс (СИ):  $СИ = УИ \times ЧСС$ ;
6. Минутный объём крови (МОК, л/мин.):  $МОК = УОК \times ЧСС$ ;
7. Индекс тонуса сосудов (ИТС):  $ИТС = ПД / ДАД$ ;
8. Индекс работы сердца (ИРС):  $ИРС = УОК / ЧСС$ ;
9. Индекс сердечно-сосудистой регуляции (ИССР):  $ИССР = (ДАД / ЧСС) \times 100$ ;
10. Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС, усл. ед.):  $УПСС = СрГД / СИ$ ;
11. Интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов (ИПУССК, усл. ед.):  $ИПУССК = ИРС \times ИТС$ .

Расчёт адаптационных возможностей организма производился, исходя из значений интегрального показателя — адаптационного потенциала (АП) [12] — по формуле  $АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,014 \times В + 0,009 \times МТ - 0,009 \times Р - 0,27$ , где САД — систолическое артериальное давление (мм рт. ст.); ДАД — диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.);  $В$  — возраст в годах;  $МТ$  — масса тела (кг);  $Р$  — длина тела (см). Градации уровня АП: <2,1 усл. ед. — удовлетворительная адаптация; 2,11–3,20 усл. ед. — напряжение механизмов адаптации; 3,21–4,3 усл. ед. — неудовлетворительная адаптация; >4,31 усл. ед. — срыв механизмов адаптации.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения MS Excel 2019 (Microsoft Inc., США), Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Распределение данных было проверено с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — выборочное среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Для сравнения показателей в группах применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни двух независимых выборок и Краскела-Уоллиса трёх независимых выборок. Корреляционные связи изучались с помощью критерия Спирмена, при значении  $\geq 0,7$  корреляционная связь считалась сильной. Анализ корреляционных зависимостей интегральных кардиоваскулярных показателей, соотнесенных к подклассам АП, проводили с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона ( $r$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При обследовании 79 больных с коморбидной АГ (общая группа) оказалось, что 30 человек (38,0%) имели нормальный ИМТ, 33 (41,8%) — избыточную массу тела и 16 человек (20,3%) — ожирение 1-й и 2-й степени. Средний возраст пациентов 1-й возрастной подгруппы (18 до 44 лет), в которой преобладали мужчины (68,1%), составил  $23,5 \pm 7,3$  года, а 2-й подгруппы (от 45 до 59 лет), в которой большинство составляли женщины (65,6%), —  $53,4 \pm 4,4$  года. При этом па-

**Общая характеристика пациентов**  
*General characteristics of patients*

Показатель, единица измерения	Общая группа (18-59 лет), n=79	1-я возрастная подгруппа (18-44 года), n=47	2-я возрастная подгруппа (45-59 лет), n=32	Сравнение между 1-й и 2-й подгруппами (p-value*)
Возраст, лет <sup>#</sup>	35,68±16,09 (18; 60)	23,53±7,27 (18; 42)	53,4±4,38 (45; 59)	<0,001
Количество мужчин, n	43	32	11	-
Количество женщин, n	36	15	21	-
Женщины ОТ, см <sup>#</sup>	79,95±15,91 (5,95; 106)	74,93 ± 5,95 (68; 89)	88,28 ± 11,09 (76; 106)	<0,001
Мужчины ОТ, см <sup>#</sup>	87,19 ± 15,29 (10; 122)	86,96 ± 10,09 (73; 122)	93,54 ± 6,48 (82; 104)	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2#</sup>	26,23 ± 4,13 (18,2; 37,1)	25 ± 3,32 (18,2; 37,1)	28,04 ± 4,57 (19,5; 37,1)	0,001
ИМТ18,5–24,9 кг/м <sup>2#</sup>	22,53 ± 1,53 (18,2; 24,94)	22,73 ± 1,54 (18,2; 24,94)	21,73 ± 1,33 (18; 42)	0,06
ИМТ>25 кг/м <sup>2#</sup>	28,62 ± 3,46 (25,1; 37,1)	27,59 ± 2,88 (25,2; 37,1)	29,5 ± 3,71 (25,1; 37,1)	0,04
САД, мм рт. ст. <sup>#</sup>	141,67 ± 13,78 (120; 190)	137,8 ± 10,26 (120; 170)	147,34±16,31 (125; 190)	0,01
САД >140 мм рт. ст. <sup>#</sup>	150 ± 11,66 (140; 190)	146,52 ± 6,81 (140; 170)	153,33±14,27 (140; 190)	0,15
ДАД, мм рт. ст. <sup>#</sup>	87,11 ± 7,12 (70; 110)	85,14 ± 6,52 (70; 100)	90±7,07 (80; 110)	0,006
ДАД > 90 мм рт. ст. <sup>#</sup>	92,44 ± 4,8 (90; 110)	91,43 ± 3,59 (90; 100)	93,41 ± 5,65 (90; 110)	0,33
ЧСС, уд./мин. <sup>#</sup>	75,53 ± 6,74 (60; 100)	76,29 ± 7,38 (62; 100)	74,4 ± 5,59 (60; 90)	0,31
ЧСС >70, уд./мин. <sup>#</sup>	77,17 ± 5,84 (70; 100)	77,71 ± 6,39 (70; 100)	75,48 ± 4,56 (70; 90)	0,06

**Примечание:** \* — U-критерий Манна-Уитни, # М±σ — диапазон значений, n — количество пациентов.

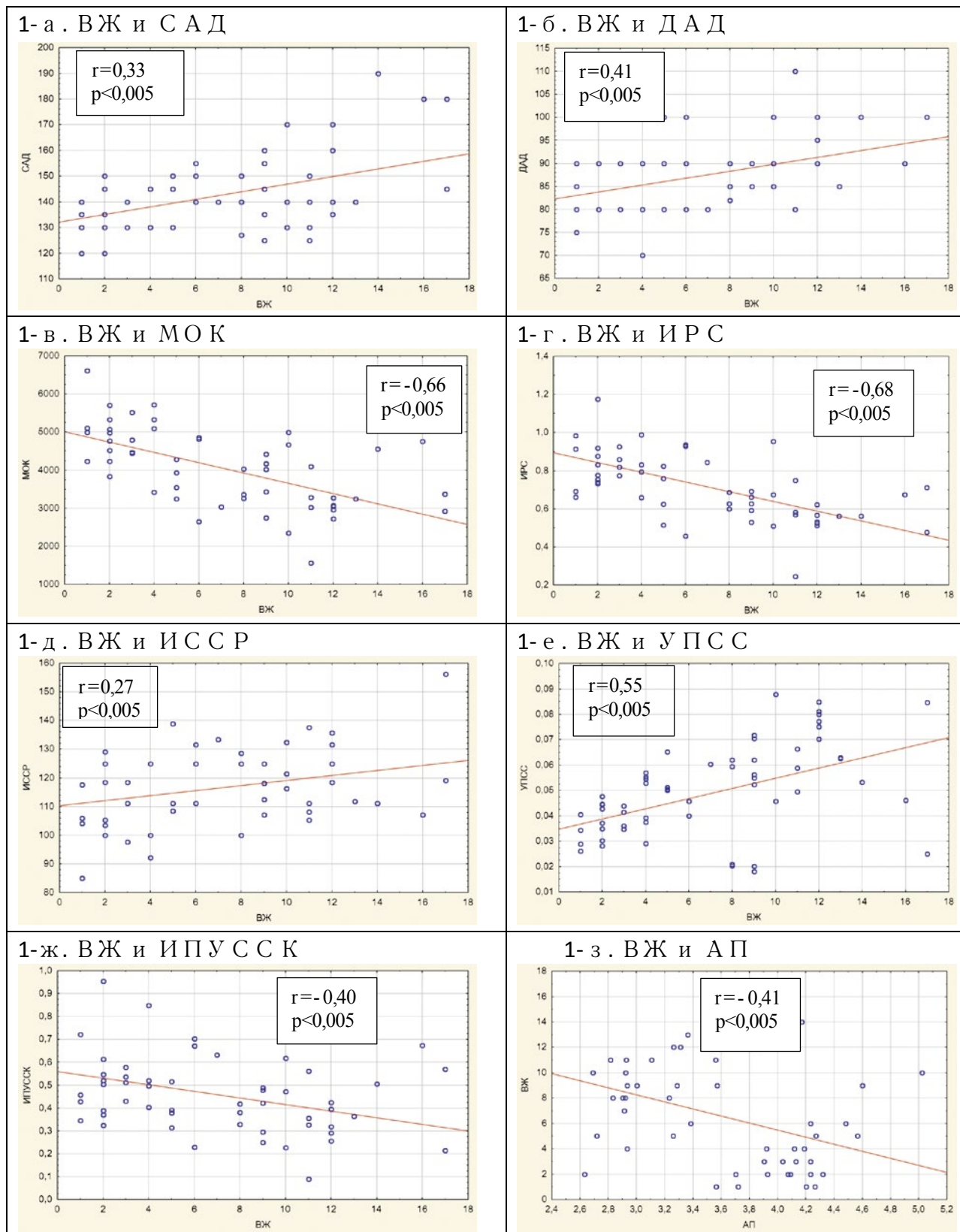
**Note:** \* — Mann-Whitney U-test, # M±σ — range of values, n — is the number of patients.

циенты (мужчины и женщины) 2-й возрастной подгруппы по сравнению с 1-й отличались статистически значимым преобладанием средних значений ОТ и частоты ИМТ≥25,0 кг (81,3% против 46,8%, p=0,002). Среди пациентов 2-й подгруппы по сравнению с 1-й выявлялись повышенные значения ОТ как у женщин (66,7% против 13,3%, p<0,001), так и у мужчин (45,5% против 21,9%, p<0,001). У женщин и в 1-й, и во 2-й подгруппах была обнаружена прямая слабая корреляционная связь между ИМТ и САД (r=0,13; p<0,05), ИМТ и ДАД (r=0,07; p<0,05), в то время как у мужчин сила прямой средней корреляционной связи ИМТ и САД (r=0,43; p<0,05), а также ИМТ и ДАД (r=0,64; p<0,05) была выше (табл. 1).

По данным нашего исследования, среди 79 больных у 26,6% АГ была впервые выявленной, у 46,8% пациентов длительность АГ составляла от 2 до 5 лет, у 17,7% — 5–15 лет, а у 8,95% — свыше 15 лет. У 69,6% пациентов АГ была неконтро-

лируемой (среднее САД составило 147,64±12,24 мм рт. ст., ДАД — 90,27±6,04 мм рт. ст.). Среди этих пациентов повышение и САД и ДАД отмечено у 63,6% (среднее САД — 153±12,07 мм рт. ст., ДАД — 93±5,17 мм рт. ст.), изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 21,8% (САД — 141,25±2,26 мм рт. ст., ДАД — 82,50±2,61 мм рт. ст.), изолированная диастолическая артериальная гипертензия (ИДАГ) — у 14,6% больных (САД — 133,75±2,31 мм рт. ст., ДАД — 91,25±1,58 мм рт. ст.).

Наличие избыточной массы тела и ожирения 1-й и 2-й степени у 62,1% обследованных пациентов с АГ послужило основанием для изучения связи висцерального ожирения и кардиоваскулярных изменений. Оказалось, что у пациентов с высоким уровнем ВЖ (≥9 усл. ед.) усредненные значения САД (150,0±19,06 мм рт. ст.) и ДАД (91,7±8,47 мм рт. ст.) были выше, чем у лиц с нормальными значениями ВЖ (САД —



**Рисунок 1.** Диаграммы рассеяния между значениями ВЖ и кардиальными индексами в общей группе пациентов  
**Figure 1.** Scatterplots between VF values and cardiac indices in the general group of patients

**Примечание:**  $p < 0,05$ , по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

**Note:**  $p < 0,05$ , according to Spearman's rank correlation coefficient.

Таблица / Table 2

**Корреляционный анализ ВЖ с кардиальными индексами в разных возрастных группах**  
*Correlation analysis of VF with cardiac indices in different age groups*

Возрастные группы	ВЖ САД	ВЖ ДАД	ВЖ СРГД	ВЖ СИ	ВЖ УОК	ВЖ УИ	ВЖ УПСС	ВЖ МОК	ВЖ ИРС	ВЖ ИПУССК
Общая группа, (18–59), n=79	r=0,32 p<0,05	r=0,40 p<0,05	r=0,38 p<0,05	r=-0,76 p<0,05	r=-0,70 p<0,05	r=-0,82 p<0,05	r=0,81 p<0,05	r=-0,65 p<0,05	r=-0,68 p<0,05	r=-0,40 p<0,05
1-я возрастная группа (18–44), n=47	r=0,32 p<0,05	r=0,49 p<0,05	r=0,45 p<0,05	r=0,55 p<0,05	r=-0,72 p<0,05	r=0,52 p<0,05	r=-0,31 p<0,05	r=-0,53 p<0,05	r=-0,59 p<0,05	r=-0,418 p<0,05
2-я возрастная группа (45–59), n=32	r=0,42 p<0,05	p>0,05	r=0,39 p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	r=0,43 p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

**Примечание:** p < 0,05, по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

**Note:** p < 0,05, according to Spearman's rank correlation coefficient.

136,4±9,38 мм рт. ст. и ДАД — 83,9±5,62 мм рт. ст., p<0,05). В общей группе пациентов при сопоставлении уровня ВЖ с такими показателями как САД, ДАД, СРГД, УПСС по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена была выявлена прямая статистически значимая корреляция (p<0,001). Обратная корреляция была обнаружена при сравнении ВЖ с СИ, УОК, УИ, МОК, ИРС, ИПУССК и АП (p<0,05). При этом между уровнем ВЖ и значениями ударного индекса, сердечного индекса и ударного объема крови отрицательная статистически значимая корреляционная связь была сильной (p<0,05, r>0,7). (рис. 1).

Что касается анализа возрастных особенностей, то у больных 1-й возрастной группы и общей группы были выявлены однотипные корреляционные связи между ВЖ и большинством сердечных индексов. Однако в общей группе пациентов с АГ наблюдались обратные статистически значимые корреляционные связи ВЖ с СИ и ВЖ с УПСС, а в 1-й возрастной группе они оказались прямыми. То есть у более молодых пациентов увеличение ВЖ не сопровождалось повышением систолического индекса и периферического сосудистого сопротивления. У больных 2-й возрастной группы и общей группы однонаправленные статистически значимые корреляции были обнаружены между ВЖ и САД, между ВЖ и СРГД, а также ВЖ и УПСС (табл. 2).

Многочисленные кардиальные индексы, демонстрирующие различные изменения в зависимости от пола и возраста, уровней АД и ВЖ диктуют необходимость использования рутинных интегральных параметров для оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Довольно простым универсальным показателем, аккумулирующим деятельность сердечно-сосудистой системы и отражающим меру кардиометаболической стрессоустойчивости в клинической амбулаторной практике (первичной МСП), может служить АП. В общей группе пациентов были обнаружены статистически значимые кор-

реляционные связи между АП и кардиометаболическими показателями, отражающими общую тенденцию изменений в диапазоне от напряжения процессов адаптации ССС до срыва адаптации. Были определены обратные корреляции между уровнем АП и значениями возраста, роста, ОТ, ВЖ, а также прямая корреляция между АП и СКФ. Различные значения диапазона рассеяния имели место при обнаруженной прямой связи между АП, с одной стороны, и такими расчетными кардиальными индексами как ЧСС, СИ, УОК, УИ, МОК, ИРС и ИПУССК, с другой стороны.

Таблица / Table 3

**Корреляционные связи АП с кардиометаболическими показателями в общей группе больных с АГ**  
*Correlations between AP and cardiometabolic parameters in the general group of patients with arterial hypertension*

Общая группа (n=79)		
Показатели	Сила связи	p
АП - Возраст	- 0,62	p < 0,05
АП - Рост	- 0,75	p < 0,05
АП - ОТ	- 0,33	p < 0,05
АП - ВЖ	- 0,44	p < 0,05
АП - СКФ	0,54	p < 0,05
АП - ЧСС	0,33	p < 0,05
АП - СИ	0,61	p < 0,05
АП - УОК	0,66	p < 0,05
АП - УИ	0,55	p < 0,05
АП - МОК	0,71	p < 0,05
АП - ИРС	0,51	p < 0,05
АП - ИПУССК	0,46	p < 0,05
АП - УПСС	- 0,56	p < 0,05

**Примечание:** p<0,05, по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

**Note:** p<0,05, according to Spearman's rank correlation coefficient.

Корреляционная связь АП–УПСС имела обратный характер (табл. 3).

Необходимо отметить, что разнонаправленные корреляционные связи значений АП и кардиометаболических показателей не имеют однозначной оценки ввиду того, что повышение АП более 3,21 усл. ед. означает неудовлетворительную адаптацию или даже срыв адаптации. Исходя из уровней АП, предусматривающих 4 степени адаптации, было произведено разделение обследованных на подклассы. При этом среди 79 обследованных пациентов с АГ не было выявлено ни одного случая удовлетворительного уровня адаптации (АП ≤ 2,1 усл. ед.). Поэтому для дальнейшего анализа все больные были распределены на три подкласса (2-й, 3-й и 4-й) в зависимости от величины показателя АП, соответствующего различным степеням адаптации. В результате изучения клинических и кар-

диометаболических параметров между подклассами оказалось, что минимальный возрастной показатель был характерен для больных АГ со срывом адаптации, а максимальный — для пациентов с более благоприятным уровнем — напряжением механизмов адаптации. Ввиду малой численности больных в 4-м подклассе статистически значимых различий по всем параметрам между 2-м и 4-м подклассами выявлено не было. У больных 3-го подкласса по сравнению со 2-м подклассом обнаружены статистически значимые более высокие (p < 0,05) значения таких гемодинамических параметров, как САД, СРГД, ЧСС, УОК, МОК. При этом максимальное значение каждого из показателей было выявлено в 4-м подклассе (табл. 4).

При изучении зависимостей между АД и интегральными кардиальными показателями в общей группе пациентов было выявлено отсут-

Таблица / Table 4

**Особенности уровня адаптационного потенциала в зависимости от клинических и кардиометаболических показателей**  
*Features of the level of adaptive potential depending on clinical and cardiometabolic parameters*

Показатель	2-й подкласс, n=21, АП (2,11–3,20 усл. ед.) (Напряжение механизмов адаптации)	3-й подкласс, n=52, АП (3,21–4,30 усл. ед.) (Неудовлетворительная адаптация)	4-й подкласс, n=6, АП (>4,30 усл. ед.) (Срыв адаптации)	Сравнение между 2-м и 3-м подклассами (p-value*)
АП, у.е. <sup>#</sup>	2,9 ± 0,11 (2,63; 3,11)	3,83 ± 0,35 (3,23; 4,27)	4,5 ± 0,26 (4,32; 5,02)	p<0,001
Возраст, лет <sup>#</sup>	43,3 ± 10,7 (18; 58)	34,0 ± 17,41 (18; 60)	23,5 ± 6,32 (19; 33)	p=0,03
Количество мужчин, n	11	28	4	-
Количество женщин, n	10	24	2	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> <sup>#</sup>	26,1 ± 3,32 (19,5; 31,21)	26,13 ± 4,57 (18,2; 37,1)	27,18 ± 3,92 (23,5; 31,7)	p=0,4
ВЖ, усл. ед.	7,62 ± 2,71 (2; 11)	6,12 ± 4,96 (1; 17)	5,67 ± 3,39 (2; 10)	p=0,2
САД, мм рт. ст.	137,24 ± 7,69 (125; 145)	142,31 ± 15,32 (120; 190)	151,67 ± 11,25 (135; 170)	p=0,03
ДАД, мм рт. ст.	86,29 ± 4,33 (80; 90)	86,73 ± 7,91 (70; 110)	93,33 ± 5,16 (90; 100)	p=0,06
СРГД, мм рт. ст.	103,27 ± 4,85 (95; 108,33)	105,26 ± 9,58 (90; 130)	112,78 ± 6,38 (105; 123,33)	p=0,04
ЧСС, уд/мин <sup>#</sup>	72,76 ± 4,88 (60; 82)	75,98 ± 6,90 (62; 100)	81,33 ± 7,31 (72; 87)	p=0,009
УОК, мл <sup>#</sup>	48,71 ± 7,34 (34,6; 66,7)	56,35 ± 12,73 (19; 75,20)	60,07 ± 7,07 (49,70; 66,90)	p=0,02
МОК, л <sup>#</sup>	3536,7 ± 637,40 (2352,8; 4669)	4269,88 ± 1003,07 (1520; 6610)	4887,53 ± 745,84 (3931,20; 5707,20)	p=0,002
СРБ, мг/л <sup>#</sup>	2,99 ± 3,53 (0,25; 8,40)	1,16 ± 1,05 (0,15; 4,74)	2,00 ± 3,58 (0,23; 8,40)	p=0,6
СКФ, мл/мин <sup>#</sup>	79,3 ± 15,64 (65; 110)	89,86 ± 16,62 (60; 115)	88,75 ± 16,46 (74; 103)	p=0,2

**Примечание:** \* — Критерий Краскела–Уоллиса, <sup>#</sup>M±σ — диапазон значений, n — количество пациентов.

**Note:** \* — Kruskal-Wallis criterion. <sup>#</sup>M±σ — range of values, n — the number of patients.

**Корреляционные зависимости интегральных кардиоваскулярных показателей  
в зависимости от подкласса АП**  
*Correlation dependencies of integral cardiovascular parameters depending on the AP subclass*

Показатели	2-й подкласс (n=21) АП=2,9±0,02 усл. ед.	3-й подкласс (n=52) АП=3,83±0,05 усл. ед.	4-й подкласс (n=6) АП=4,55±0,11 усл. ед.	Общая группа (n=79) АП=3,64±0,06 усл. ед.
ИПУССК АП	p=0,465 r = -0,173  ИПУССК=0,4±0,02	p<0,001 r = 0,520  ИПУССК=0,49±0,03	p=0,568 r = 0,297  ИПУССК=0,47±0,05	p<0,001 r = 0,404  ИПУССК=0,47±0,02
УПСС АП	p=0,657 r= -0,112  УПСС=0,05 ±0,00	p <0,001 r = - 0,517  УПСС= 0,05±0,00	p=0,568 r=0,297  УПСС=0,04±0,01	p = 0,022 r= -0,269 УПСС=0,05±0,00 УПСС=47,2 ± 2,1
УПСС УПУССК	p = 0,233 r = - 0,296	p=0,018 r = - 0,336	p = 0,752 r = 0,167	p = 0,010 r= -0,300

**Примечание:** p <0,05, по коэффициенту корреляции Пирсона.

**Note:** p <0,05, according to the Pearson correlation coefficient.

ствие статистически значимой корреляционной связи значений САД и ДАД с величиной АП. В то же время прямая корреляция определялась между САД и УПСС (p=0,006, r=0,316), а также между УПСС и ДАД (p <0,001, r=0,383). Значения ИПУССК имели обратную корреляцию только с величиной ДАД (p <0,001, r = -0,498).

Учитывая неоднозначность сопоставительной оценки арифметической степени АП с трактовкой клинического состояния ССС без учета градаций АП, особое значение имеет изучение возможных корреляционных зависимостей между такими интегральными кардиоваскулярными показателями как АП, УПСС и ИПУССК в каждом из подклассов по уровню АП. Внутри подкласса пациентов с напряжением механизмов адаптации статистически значимых корреляционных связей не определялось. При неудовлетворительной адаптации (внутри 3-го подкласса), равно как и в общей группе пациентов с АГ, были выявлены прямая корреляция АП с ИПУССК, но обратная корреляция АП с УПСС. При сравнении УПСС и ИПУССК была обнаружена обратная корреляция (табл. 5).

Дальнейшее проведение детальных сопоставлений расчетных интегральных параметров выявило (p<0,05, по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена) прямую корреляцию АП с ИПУССК, сопровождаемую повышением СИ (r=0,61), УОК (r=0,66) и УИ (r=0,55), в сочетании с обратной корреляцией с УПСС (r= -0,56); обратную корреляцию АП с УПСС, сопровождаемую снижением СИ (-0,97), УОК (-0,85) и УИ (-0,94) в сочетании с прямой корреляцией с ИПУССК (r=0,46); обратную корреляцию УПСС и ИПУССК (r= -0,56), сопровождаемую повышением СИ (r=0,61), УОК (r=0,83) и УИ (r=0,74). Таким об-

разом, превышение значения АП выше уровня напряжения механизмов адаптации (с 3-го подкласса) сопровождается патологически измененными кардиоваскулярными параметрами УПСС и ИПУССК.

### Обсуждение

Выявление нами неконтролируемой АГ у 69,6% пациентов и избыточной массы тела или ожирения у 62,1% свидетельствует о неблагоприятной тенденции к осложнениям и поражению органов мишеней большинства больных АГ [3, 13, 14].

Более высокие значения САД и ДАД у больных АГ с высоким (≥9 усл. ед.) по сравнению с нормальным уровнем ВЖ подтверждают суждение о том, что ВЖ в большей мере чем ИМТ отражает траекторию кардиометаболического нездоровья [15].

Необходимо отметить, что обнаружение несоответствия между значениями ИМТ и фактическим содержанием висцерального жира у трети обследованных нами пациентов с АГ, подтверждаемого результатами авторитетных исследований [16, 17], предполагает использование биоимпедансометрии в рамках диспансерного наблюдения больных с АГ, так как у лиц с повышением ИМТ и уровня ВЖ увеличиваются прогностические риски по сердечно-сосудистым событиям [18, 19].

Установленная нами прямая сильная корреляционная связь между ВЖ и возрастом (r=0,74; p<0,05) соответствует результатам ряда исследований [14, 16]. Возрастные гендерные особенности заключались в том, что у мужчин среднего возраста преобладали значения ВЖ>9 усл. ед.,

а у женщин среднего возраста — умеренно повышенные показатели ВЖ, что подчёркивает особую роль пола и гормональных факторов в формировании висцерального ожирения, отражающегося на степени адаптационного потенциала [19, 20, 21, 22].

Ранее проведённые исследования убедительно свидетельствуют об отрицательном влиянии абдоминального ожирения на функциональное состояние ССС [15, 17, 18, 19]. Выявленная нами прямая корреляция ВЖ с УПСС отражает прессорную сосудистую активность, а обратная корреляция при сравнении ВЖ с ИПУССК, ИРС и МОК указывает на повышенную нагрузку на сердце со снижением его насосной функции. Наличие прямой корреляционной связи между интегральным индексом УПСС, характеризующим состояние сосудистого тонуса, и ВЖ отражает влияние висцерального жира на резистентность сосудистого русла с развитием повышенной жесткости сосудов, которая подтверждается другими информативными методами исследования [14, 16, 19].

В клинической практике высокий риск сердечно-сосудистых осложнений регистрируется у пациентов разных возрастных групп независимо от стадии АГ [4, 11, 14]. Исходя из этого изучение адаптационных резервов ССС имеет клиническое значение на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. По нашим данным, даже при 1-й стадии АГ отмечено повышение напряжённости адаптационных резервов ССС, выражающееся в высоких уровнях АП даже у молодых людей, что требует особого внимания к профилактике возможных осложнений. По нашим данным, показатели деятельности ССС отразили неудовлетворительную адаптацию у 75,3% обследуемых.

Выявленное нами у пациентов с напряжением механизмов сердечно-сосудистой адаптации повышение таких гемодинамических параметров, как ЧСС, САД, ДАД, УПСС относительно лиц с удовлетворительным уровнем адаптации подтверждает данные ранее проведенных исследований инициируют поиск показателей, интегрально отражающих степень адаптации, состояние сердца и сосудов. Проведение детальных сопоставлений выявило ( $p < 0,05$ ) прямую корреляцию АП с ИПУССК, но обратные корреляции АП с УПСС ( $r = -0,56$ ) и УПСС с ИПУССК ( $r = -0,56$ ). Таким образом, превышение значения АП выше уровня напряжения механизмов адаптации (с 3-го подкласса) сопровождается патологически измененными кардиоваскулярными параметрами УПСС и ИПУССК. Эти данные отражают нарушение баланса между активностью сердца и реакциями сосудистого русла — ухудшение насосной функции сердца с повышением периферического сосудистого сопротивления.

## Заключение

Проведённое исследование показало наличие неконтролируемой АГ у 69,6% пациентов и избыточной массы тела или ожирения 1-й-2-й степеней — у 62,1%. У больных АГ с повышенным ИМТ и высоким уровнем ВЖ ( $\geq 9$  усл. ед.) по сравнению с их нормальными значениями САД и ДАД были значительно выше. При этом между уровнем ВЖ и повышением прессорной сосудистой активности со снижением насосной функции сердца определялась статистически значимая корреляция по показателям УПСС и ИПУССК. В группе пациентов до 44-летнего возраста в отличие от больных старше 44 лет увеличение ВЖ не сопровождалось повышением СИ и УПСС. Среди всех пациентов с АГ не было ни одного с удовлетворительным уровнем адаптации. Парадоксально, что минимальный возраст ( $23,5 \pm 6,32$  лет) наблюдался у больных АГ со срывом адаптации, а максимальный ( $43,3 \pm 10,7$  лет) определялся у пациентов с более благоприятным уровнем — напряжением механизмов адаптации. В группе больных АГ с неудовлетворительной адаптацией в отличие от пациентов с напряжением механизмов адаптации были определены не только более высокие ( $p < 0,05$ ) значения гемодинамических параметров, отражающих повышенную нагрузку на сердце (САД, СРГД, УОК, МОК), но и коррелятивные связи, отражающие снижение сердечного компонента и повышение периферического сосудистого сопротивления (прямая корреляция АП с ИПУССК и обратные корреляции АП с УПСС и УПСС с ИПУССК). Учитывая необходимость дискретной оценки значений АП, повышение которого более, чем на 3,2 ед. отражает неудовлетворительную адаптацию, предлагается интеграция в рутинную амбулаторную практику таких доступных и простых в исполнении клинических интегральных кардиоваскулярных показателей как АП, УПСС и ИПУССК, отражающих степень кардиоваскулярной адаптации, резистентность сосудистого русла и уравновешенность сердечного и сосудистого компонентов.

Таким образом, полученные нами данные позволяют утверждать, что применение таких полифункциональных информативных расчётных интегральных показателей, как АП, УПСС, ИПУССК, является важным дополнением к стандартному мониторингу пациентов с АГ при первичном обращении, позволяя своевременно выявлять скрытые риски и назначать индивидуализированные лечебно-профилактические мероприятия без необходимости прибегать к дополнительным дорогостоящим методам диагностики.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Благодарность.** Всем сотрудникам кафедры поликлинической терапии КубГМУ за содействие в выполнении работы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Концевая А.В., Муканеева Д.К., Игнатъева В.И., Анциферова А.А., Драпкина О.М. Экономика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5521. Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Ignatieva V.I., Antsiferova A.A., Drapkina O.M. Economics of cardiovascular prevention in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5521. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5521
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Алексеева Л.И. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.N., Agaltsov M.V., Alekseeva L. I. et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2024-3996
4. Martin SS, Aday AW, Almarazooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209
5. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
6. Рязанов А.С., Кечина О.В., Макаровская М.В. Управление артериальной гипертензией: современные подходы и перспективы. *Вестник терапевта*. 2024;4(65):62-79. Ryzanov A.S., Kechina O.V., Makarovskaya M.V. Arterial hypertension management: modern approaches and prospects. *Therapist's Bulletin*. 2024;4(65):62-79. (In Russ.) doi: 10.31550/2712-8601-VT-2024-4-4
7. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю., Орлов Д.О. Профилактический континуум: оценка профилактических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний по данным медико-социологического опроса врачей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3090. Drapkina O.M., Shepel R.N., Drozdova L.Yu., Orlov D.O. Prevention continuum: an assessment of cardiovascular disease prevention based on the data from a survey of doctors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3090. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3090
8. Виллевалде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э., Авдонина Н.Г., Яковлев А.Н., Ситникова М.Ю. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3S):4558. Villevalde S.V., Soloveva A.E., Zvartau N.E., Avdonina N.G., Yakovlev A.N., Sitnikova M.Yu. et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3S):4558. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4558
9. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145-2154. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00516-4.
10. Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5351. Shlyakhto E.V. Classification of heart failure: focus on prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5351. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5351.
11. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
12. Баевский Р. М. *Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии*. М.: Книга по Требованию; 2014. Baevsky RM. *Predicting conditions on the verge of norm and pathology*. Moscow: Book on Demand; 2014. (In Russ.) ISBN: 978-5-458-39258-7
13. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
14. Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):50-62. Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):50-62. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.

15. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS et al. American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1636-1664. doi: 10.1161/CIR.000000000000118
16. de Zorzi VN, de Paiva Neto FT, Hubbler Figueiró T, Macedo DA, Alves LG, Tozetto WR et al. What is the role of leisure-time physical activity in the association between neighborhood environmental characteristics and hypertension in older adults? The EpiFloripa Aging Cohort study. *Prev Med Rep*. 2024;47:102909. doi: 10.1016/j.pmedr.2024.102909
17. Kang M, Lee A, Yoo HJ, Kim M, Kim M, Shin DY and JH Lee. Association between increased visceral fat area and alterations in plasma fatty acid profile in overweight subjects: a cross-sectional study. *Lipids in health and disease*. 2017;16:248. doi: 10.1186/s12944-017-0642-z
18. Kim MK, Han K, Park Y-M, Kwon H-S, Kang G, Yoon K-H et al. Associations of variability in blood pressure, glucose and cholesterol concentrations, and body mass index with mortality and cardiovascular outcomes in the general population. *Circulation*. 2018;138(23):2627-2637. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034978
19. Ионов А.Ю., Кузнецова Е.А., Киндалева О.Г., Крючкова И.В., Поплавская Э.Э., Авагимян А.А. Клиническое значение эндокринных нарушений в развитии синдрома раннего сосудистого старения у мужчин с абдоминальным ожирением и сопутствующей артериальной гипертензией: обсервационное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 74-87
20. Молодовская И.Н., Типисова Е.В., Аликина В.А., Елфимова А.Э. Половые гормоны и адаптационный потенциал системы кровообращения у мужчин Европейского и Азиатского Севера. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(4):86-94. Molodovskaya I.N., Tipisova E.V., Alikina V.A., Elfimova A.E. Sex hormones and adaptive potential of the circulatory system in men of the European and Asian North. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(4):86-94. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20210412
21. Молодовская И.Н. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у здоровых мужчин с разным адаптационным потенциалом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (1): 10-14. Molodovskaya I.N. Functional state of the hypothalamus-pituitary-gonad axis in healthy men with various adaptation potential. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(1):10-14 (in Russ.) doi: 10.18821/0869-2084-2021-66-1-10-14
22. Елфимова А.Э., Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Аликина В.А. Адаптационный потенциал системы кровообращения и его взаимосвязь с половыми гормонами и уровнем дофамина у женщин Архангельской области и Ямало-Ненецкого автономного округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2902. Elfimova A.E., Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Alikina V.A. Adaptive potential of cardiovascular system and its relationship with sex hormones and dopamine levels in women of Arkhangelsk Oblast and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2902. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2022-2902

#### Информация об авторах

**Горбань Виталий Васильевич**, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbanvv@mail.ru.

**Горбань Елена Витальевна**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

**Гринько Екатерина Михайловна**, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID: 0009-0008-6979-1345, kitkatkot10@gmail.com.

**Качаров Анатолий Игоревич**, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID: 0009-0000-4752-2429, kacharov@inbox.ru.

**Шнейвайс Вадим Вадимович**, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины), ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID: 0009-0000-1321-6749, shneyways@yandex.ru.

#### Information about the authors

**Vitaly V. Gorban**, Dr. Sci. (Med.), Head of the chair of polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-8665-6796, gorbanvv@mail.ru.

**Elena V. Gorban**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-5026-5053, msgorban@mail.ru.

**Ekaterina M. Grinko**, Clinical Resident of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0008-6979-1345, kitkatkot10@gmail.com.

**Anatoly I. Kacharov**, Clinical Resident of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0000-4752-2429, kacharov@inbox.ru.

**Vadim V. Shneyvais**, Clinical Resident of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0000-1321-6749, shneyways@yandex.ru.

Получено / Received: 02.10.2025

Принято к печати / Accepted: 28.10.2025

© Коллектив авторов, 2025

DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-117-123

## ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**А.Б. Благодаренко, Б.А. Ребров, Н.Г. Блудова, О.А. Реброва***ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия*

**Цель:** установить особенности изменений щитовидной железы у больных с ревматоидным артритом (РА) при наличии субклинической гипотиреодной дисфункции (гипоСТД). **Материалы и методы:** обследованы 457 больных РА. Выявлены 68 человек (14,6%), в том числе 63 женщины, с признаками гипоСТД. Все пациентки с РА и признаками гипоСТД были отнесены к I группе. Во II группу (группу сравнения) были включены 44 женщины, больные РА без гипоСТД. **Результаты:** объём щитовидной железы (ЩЖ) у больных I группы в среднем составлял 11,15 см<sup>3</sup> (мл) (LQ — 9,5; UQ — 13,2) и был достоверно ниже показателей II группы — 14,06 см<sup>3</sup> (LQ — 13,3; UQ — 16,2) (U=780, p<0,05). При увеличении активности РА объём ЩЖ снижался в обеих группах. Однако у больных II группы указанное снижение носило характер тенденции (p >0,05), тогда как в I группе различия между показателями больных с низкой и высокой активностью приобретали статистическую значимость (U=763; p <0,05). Более того, объёмные показатели ЩЖ у лиц I группы с высокой степенью активности РА были достоверно меньше, чем во II группе. В зависимости от длительности РА отмечалось уменьшение объёмных показателей ЩЖ. Однако у лиц I группы уменьшение объёма ЩЖ с 14,6 см<sup>3</sup> при длительности РА до 6 лет до 8,9 см<sup>3</sup> при продолжительности >10,5 лет было статистически значимым (p <0,05), тогда как у больных II группы эти изменения носили характер тенденции (p >0,05). Более того, объём ЩЖ у лиц I группы оказался меньше, чем у больных II группы со значимой разницей у больных с длительностью РА от 6,5 до 10 лет (p <0,05). Изучение взаимосвязи отдельных показателей больных РА с гипоСТД показал, что на развитие гипоСТД у больных РА влияют длительность артрита (kKW = 8,86, p = 0,003), наличие и возраст начала менопаузы (kKW = 4,23, p = 0,039; kKW = 6,36, p = 0,012 соответственно), объём ЩЖ (kKW = 8,0, p = 0,0046), а также серопозитивность (наличие ревматоидного фактора) (kKW = 13,1, p <0,001). **Заключение:** проведённое исследование показало обратную зависимость объёма ЩЖ от активности и продолжительности РА, что с учётом высокой связи с серопозитивностью может свидетельствовать об едином аутоиммунном характере системного воспаления, проявляющегося как РА, так и гипоСТД, или о коморбидности данных заболеваний, что требует обязательного и динамического контроля состояния ЩЖ у больных РА.

**Ключевые слова:** субклинический гипотиреоз, объём щитовидной железы, ревматоидный артрит.

**Для цитирования:** Благодаренко А.Б., Ребров Б.А., Блудова Н.Г., Реброва О.А. Изменения щитовидной железы у больных с ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2025;6(4):117-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-117-123.

**Контактное лицо:** Борис Алексеевич Ребров, fpdo@mail.ru.

## THYROID GLAND CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

**B.A. Rebrov, A.B. Blagodarenko, N.G. Bludova, O.A. Rebrova***Saint Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russian Federation*

**Objective:** to establish the changes of thyroid gland in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the presence of subclinical hypothyroid dysfunction (hypoSTD). **Materials and methods:** 457 patients with RA were examined. 68 people (14.6%) were identified, including 63 women (13.5%), with hypoSTD. All female patients with RA and hypoSTD were assigned to Group I. Group II (comparison group) included 44 women with RA without hypoSTD. **Results:** the thyroid gland (TG) volume in patients of group I averaged 11.15 cm<sup>3</sup> (ml) (LQ — 9.5; UQ — 13.2) and was significantly lower than the values in group II — 14.06 cm<sup>3</sup> (LQ — 13.3; UQ — 16.2) (U=780, p<0.05). With an increase in RA activity, the TG volume decreased in both groups. However, in patients of group II, this decrease was of a tendency nature (p >0.05), whereas in group I, the differences between the values in patients with low and high activity acquired statistical significance (U = 763; p <0.05). Moreover, the volumetric TG indices in individuals of group I with a high degree of RA activity were significantly lower than in group II. Depending on the duration of RA, a decrease in the volumetric TG indices was noted. However, in patients of group I, the decrease in thyroid volume from 14.6 cm<sup>3</sup> with RA duration of up

to 6 years to 8,9 cm<sup>3</sup> with duration >10,5 years was statistically significant ( $p < 0,05$ ), whereas in patients of group II these changes were of a tendency nature ( $p > 0,05$ ). Moreover, the thyroid volume in patients of group I was smaller than in patients of group II with a significant difference in patients with RA duration from 6.5 to 10 years ( $p < 0,05$ ). A study of the relationship between individual parameters of RA patients and hypothyroidism showed that the development of hypothyroidism in RA patients is influenced by the duration of arthritis (kKW = 8,86,  $p = 0,003$ ), the presence and age of menopause (kKW = 4,23,  $p = 0,039$ ; kKW = 6,36;  $p = 0,012$ , respectively), thyroid volume (kKW = 8,0,  $p = 0,0046$ ), as well as seropositivity (the presence of rheumatoid factor) (kKW = 13,1,  $p < 0,001$ ). **Conclusion:** the study showed an inverse relationship between the volume of the TG and the activity and duration of RA, which, given the high connection with seropositivity, may indicate a single autoimmune nature of systemic inflammation, manifested by both RA and hypothyroidism, or the comorbidity of these diseases, which requires mandatory and dynamic monitoring of the thyroid gland in patients with RA.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism, thyroid gland volume, rheumatoid arthritis.

**For citation:** Rebrov B.A., Blagodarenko A.B., Bludova N.G., Rebrova O.A. Thyroid gland changes in rheumatoid arthritis patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):117-123. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-117-123.

**Corresponding author:** Boris Rebrov, fpdo@mail.ru.

## Введение

В структуре распространённости заболеваний эндокринной системы болезни щитовидной железы (ЩЖ) составляют 28%, причём число заболевших с каждым годом увеличивается [1]. Встречаемость тиреоидной дисфункции (ТД) оценивалась в многочисленных исследованиях, показавших наличие субклинического и явного гипотиреоза у 4,3% и 0,3% среди населения. [2]. В регионах с умеренным йододефицитом ТД зафиксирована у 10,8% населения, при этом явные гипо- и гипертиреоз были зарегистрированы у 2–2,8% и 0,8–2,2%, субклиническая дисфункция ЩЖ — с частотой 5,5–5,8% для гипо- и 0,9–3,7% для гипертиреоза. При этом женщины болеют в 2,5–10 раз чаще, чем мужчины [3]. К регионам с умеренным йододефицитом относится и Донбасс [4]. В последние годы не просто увеличивается число больных с ТД, а растёт количество больных с субклиническими и иммуноопосредованными формами заболеваний [5]. Следует отметить, что лица с ТД в 5–7 раз чаще болеют различными соматическими заболеваниями, что проявляется более частым выявлением ТД у стационарных больных [6]. Наиболее часто ТД встречается при аутоиммунных заболеваниях, что, возможно, связано с общим характером патофизиологического процесса [7, 8].

Одним из наиболее частых заболеваний соединительной ткани аутоиммунной природы является ревматоидный артрит (РА). Распространённость РА в различных географических зонах колеблется от 0,5 до 2%<sup>1</sup>. Заболевание вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни как

за счёт проявлений и осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом, так и высокой частотой коморбидных заболеваний [9]. При этом ТД и РА имеют ряд общих клинических [10], иммунологических [11] и даже генетических признаков [12]. Особый интерес вызывает роль системного воспаления, реализуемого системой цитокинов как при ТД, так и при РА. Важно отметить, что ТД на фоне системных заболеваний соединительной ткани и РА часто протекает скрыто, субклинически и наиболее распространённым видом ТД при системных заболеваниях соединительной ткани является гипотиреоз ЩЖ [12, 13]. И если клинически выраженные варианты гипотиреоза ЩЖ при РА диагностируются успешно, то выявление субклинического гипотиреоза (гипоСТД) представляет определённые трудности. Сложности диагностики этого состояния связаны со сходством клинических проявлений РА, особенно на ранних этапах. Также следует учитывать, что диагностическая ценность показателей тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т<sub>4</sub>) свободного, титра антител к тиреоидной пероксидазе (аТПО), взятых изолированно, составляет 30–50%. Исключение составляет ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ, диагностическая значимость которого даже при отсутствии узловых и/или кистозных изменений составляет 87–93% [14, 15].

Таким образом, ТД достаточно часто встречается при РА, однако взаимное влияние этих состояний недостаточно хорошо установлено, особенно при гипоСТД. Следовательно, изучение состояния ЩЖ у больных РА с гипоСТД и её изменения в зависимости от длительности и активности РА, а также влияние различных факторов, влияющих на состояние больных РА на объёмные показатели ЩЖ, представляет определённый интерес для ревматологической, эндокринологической и терапевтической практики в целом.

<sup>1</sup> Ревматоидный артрит: клинические рекомендации: официальный сайт Минздрава России. Рубрикатор клинических рекомендаций. 2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3)

**Цель исследования** — установить особенности состояния ЩЖ у больных РА с гипостД.

### Материалы и методы

Обследованы 457 больных РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Луганской республиканской клинической больницы. Для выявления заболеваний ЩЖ применялось клиническое, биохимическое исследование крови, УЗИ ЩЖ.

Все больные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Критерием включения был верифицированный диагноз «РА» в соответствии с рекомендациями ACR/EULAR и Ассоциации ревматологов России 2024 г.<sup>1</sup> Критериями исключения были наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, дисциркуляторной энцефалопатии, перенесённых острых (транзиторных) нарушений мозгового кровообращения, а также сердечной недостаточности, сахарного диабета, заболеваний крови, нарушений функции печени и почек, курение.

Активность РА определялась по критерию DAS28 (disease activity score) при  $DAS28 < 2,6 - 0$  = ремиссия;  $2,6 \leq DAS28 \leq 3,2 - 1$  = низкая;  $3,2 < DAS28 \leq 5,1 - 2$  = умеренная;  $DAS28 > 5,1 - 3$  = высокая<sup>1</sup>

Диагноз «ГипостД» устанавливался в соответствии с критериями European Thyroid Association (2015) [16] и Российской ассоциации эндокринологов (2024) с учётом особенностей для йододефицитных регионов. Показатель ТТГ считали нормальным при уровне 0,4–4,0 мЕд/л,  $T_4$ св — 12–22 пмоль/л [15, 16].

УЗИ ЩЖ проводилось с помощью аппарата ESAOTE MyLAB40 (Нидерланды), с использованием линейного датчика 7–14 МГц в В-режиме в сочетании с режимом цветового или энергетического доплеровского картирования (при необходимости). ЩЖ оценивалась по следующим ключевым критериям: расположение, размеры, объём (сопоставление с нормой по полу, возрасту), границы и контуры, форма, экзогенность, эхоструктура, анализ очаговых образований (при наличии). Рассчитывалась величина тиреоидного объёма в мл, равная сумме произведений трёх размеров справа и слева, умноженная на поправочный коэффициент 0,479 (по формуле J. Brunn, 1981) [15, 17, 18].

Всем больным назначалась стандартная терапия РА, включавшая назначение глюкокортикостероидов и базисный препарат (метотрексат в дозе 10–15 мг/неделю) и при необходимости нестероидные противовоспалительные препараты<sup>1</sup>.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10 (Statsoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке количественные переменные описывались с помощью медианы (Me), 25-го (LQ) и 75-го (UQ) процентилей. Статистическая значимость различий, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи критерия Пирсона хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при оценке количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни (U), для дисперсионного анализа непараметрических данных трёх и более групп использовали критерий Краскела-Уоллиса (кKW). Достоверность статистических показателей (p) определялась при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Из всего числа обследованных с признаками гипостД выявили 68 человек (14,6%), в том числе 63 женщины. В исследование были включены только женщины. Все пациентки с РА и признаками гипостД были отнесены к I группе. Во II группу (группу сравнения) были включены 44 женщины (больные РА без признаков гипостД). Представленные группы существенно не различались по возрасту и длительности РА. Так, средний возраст больных I группы составил 47,6 лет (LQ — 41,5; UQ — 53,2), II группы — 46,2 лет (LQ — 39,3; UQ — 54,7) и статистически не различался ( $U = 962$ ,  $p > 0,05$ ). При этом длительность РА была в I группе 9,38 лет (LQ — 6,5; UQ — 11,2), во II группе — 7,6 лет (LQ — 4,8; UQ — 9,3) без статистически значимых различий между группами ( $U = 1362$ ,  $p > 0,05$ ).

В ходе исследования было установлено, что показатели ТТГ у больных I группы составили 5,52 мЕд/л (LQ — 3,2; UQ — 7,8) и были существенно больше, чем у больных II группы — 1,51 мЕд/л (LQ — 0,9; UQ — 1,7;  $U = 345$ ,  $p < 0,01$ ). Средние показатели  $T_4$  у больных I группы составили 12,87 пмоль/л (LQ — 10,5; UQ — 14,2) и были меньше, чем во II группе 14,63 пмоль/л (LQ — 12,5; UQ — 16,2) с наличием статистически значимых различий ( $U = 415$ ,  $p < 0,01$ ).

Объём ЩЖ у больных I группы в среднем составлял 11,15 см<sup>3</sup> (мл) (LQ — 9,5; UQ — 13,2) и был достоверно ниже показателей II группы — 14,06 см<sup>3</sup> (LQ — 13,3; UQ — 16,2) ( $U = 780$ ,  $p < 0,05$ ).

Показатели объёма ЩЖ в группах больных в зависимости от активности ревматоидного воспаления представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, с увеличением степени активности воспаления у больных РА

Таблица / Table 1

**Показатели объёма щитовидной железы в зависимости от активности РА**  
*Indicators of thyroid volume depending on RA activeness*

Активность РА	Объём ЩЖ (см <sup>3</sup> )						Статистические различия	
	I группа (n=63)			II группа (n=44)				
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	U	p
1 (низкая)	13,4	12,7	14,0	15,4	14,3	16,2	1572	>0,05
2 (умеренная)	11,9	11,5	12,4	13,7	13,2	14,2	1252	>0,05
3 (высокая)	7,2	6,5	8,1	13,4	11,9	14,8	534	<0,01

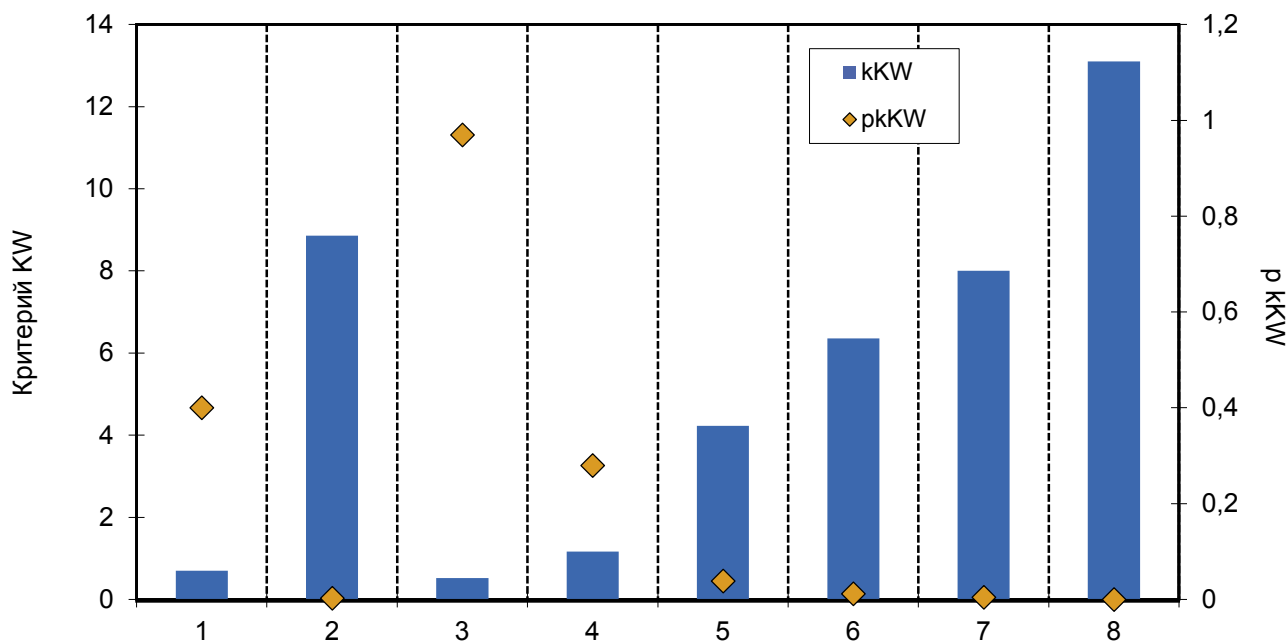
Таблица / Table 2

**Показатели объёма ЩЖ в зависимости от продолжительности РА**  
*Indicators of thyroid volume depending on the duration of RA*

Длительность РА	Объём ЩЖ (см <sup>3</sup> )						Статистические различия	
	I группа (n=63)			II группа (n=44)				
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	U	p
до 6 лет	14,6	14,0	15,3	15,9	15,5	16,4	1218	>0,05
6,5–10 лет	10,8	10,2	11,5	12,8	12,1	13,3	715	<0,05
>10,5 лет	8,9	8,2	9,6	11,6	11,0	12,5	982	>0,05

объём ЩЖ снижался в обеих группах. Однако у больных II группы указанное снижение носило характер тенденции ( $p > 0,05$ ), тогда как в I группе различия между показателями больных с низкой и высокой активностью приоб-

ретали статистическую значимость ( $U = 763$ ;  $p < 0,05$ ). Более того, объёмные показатели ЩЖ у лиц I группы с высокой степенью активности РА были достоверно меньше, чем во II группе.



**Рисунок 1.** Взаимосвязь отдельных показателей больных РА с объёмом ЩЖ.  
*Figure 1.* Relationship between individual indicators of RA patients and thyroid volume.

**Примечание.** 1 — возраст больных, 2 — длительность РА, 3 — активная фаза РА, 4 — рентгенологическая стадия РА, 5 — наличие менопаузы, 6 — возраст начала менопаузы, 7 — объём ЩЖ, 8 — серопозитивность.

Показатели объема ЩЖ при различной продолжительности РА в обеих группах больных представлены в таблице 2.

Представленные в таблице данные наглядно демонстрируют уменьшение объемных показателей ЩЖ в зависимости от длительности РА. Однако у лиц I группы уменьшение объема ЩЖ с 14,6 см<sup>3</sup> при длительности РА до 6 лет до 8,9 см<sup>3</sup> при продолжительности >10,5 лет было статистически значимым ( $p < 0,05$ ), тогда как у больных II группы эти изменения носили характер тенденции ( $p > 0,05$ ). Более того, объем ЩЖ у лиц I группы оказался меньше, чем у больных II группы со значимой разницей у больных с длительностью РА от 6,5 до 10 лет ( $p < 0,05$ ).

Данные о взаимосвязи отдельных показателей больных РА и наличием гипостД приведены на рисунке 1.

Выявлено, что на развитие гипостД у больных РА влияют длительность артрита ( $kKW = 8,86$ ,  $p = 0,003$ ), наличие и возраст начала менопаузы ( $kKW = 4,23$ ,  $p = 0,039$ ;  $kKW = 6,36$ ,  $p = 0,012$  соответственно), объем ЩЖ ( $kKW = 8,0$ ,  $p = 0,0046$ ), а также серопозитивность (наличие ревматоидного фактора) ( $kKW = 13,1$ ,  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

В ходе исследования было установлено, что гипостД обнаруживалась у 14,6% больных с РА, что превышает средние показатели распространенности ТД [2], в том числе и в йододефицитных регионах [4, 5]. Большинство больных РА с признаками гипостД были женщины (92,5%), что соответствует большему числу женщин страдающих как РА<sup>1</sup>, так и гипостД [3, 5]

Показатели ТТГ у больных I группы были существенно выше, а Т<sub>4</sub>св. — ниже, чем у больных II группы, что в совокупности с другими критериями соответствует признакам субклинического гипотиреоза в йододефицитном регионе [16].

Установленный в исследовании объем ЩЖ колебался в пределах от 11,15 см<sup>3</sup> у больных I группы до 14,06 см<sup>3</sup> во II группе, что несколько меньше, чем ранее принятые нормы, составлявшие 15–18 см<sup>3</sup> [16, 3]. При этом средний объем у здоровых женщин составляет 12,34±3,44 см<sup>3</sup> [19]. Однако важно заметить, что в последние годы только верхняя граница нормы осталась неизменной (18 см<sup>3</sup>) [15], тогда как величина нижней границы нормы существенно снизилась и чаще отмечается в пределах 5,0–6,0 см<sup>3</sup>, например, по данным Лыткиной А. А. и соавт. (2021), средний объем щитовидной железы у женщин колебался в пределах от 5,62±2,14 см<sup>3</sup> до 17,5±4,2 см [20]. Следовательно, объемные

показатели ЩЖ у больных РА как с гипостД, так и без неё был в пределах нормальных величин. В то же время у больных РА с гипостД объем ЩЖ был меньше, чем у больных без гипостД. При этом с увеличением активности РА объем ЩЖ существенно снижался именно у больных с гипостД. Длительность РА также отразилась на объемных показателях ЩЖ, тогда как у больных РА без гипостД подобных изменений не наблюдалось, что не позволяет объяснить полученные данные связью с возрастом, неизменно увеличивающимся при росте длительности заболевания<sup>2</sup> [17].

Анализ взаимосвязей отдельных показателей больных РА с наличием гипостД выявил, что на развитие гипостД у больных РА влияют длительность артрита, наличие и возраст начала менопаузы, объем ЩЖ, а также серопозитивность. Следует отметить, что критерий Краскела-Уоллиса ( $kKW$ ) демонстрирует лишь силу коррелятивной зависимости, но не её направленность. В данном случае зависимость объема ЩЖ от рассматриваемых показателей является обратной и наибольшей является зависимость от серопозитивности, то есть наличия ревматоидного фактора, одного из важнейших показателей аутоиммунного процесса, что может свидетельствовать об аутоиммунном характере развития гипостД при РА [12, 13]. Также изменения ЩЖ могут быть следствием проводимой иммуносупрессивной терапии, системных проявлений РА в виде васкулита сосудов ЩЖ, что требует дальнейшего изучения вопроса.

### Заключение

Представленные данные показывают обратную зависимость объема ЩЖ от активности и продолжительности РА, что с учётом высокой связи с серопозитивностью может свидетельствовать об едином аутоиммунном характере системного воспаления, проявляющегося как РА, так и гипостД, или о коморбидности данных заболеваний, что требует обязательного и динамического контроля состояния ЩЖ у больных РА.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

2 Заболевание щитовидной железы. Алгоритмы диагностики и лечебной тактики: учебное пособие. А.Р. Волкова [и др.]. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ. 2022. 40.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савина А.А. Тенденции показателей заболеваемости болезнями эндокринной системы взрослого населения Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;67(4):6. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-6
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182
3. Ghaemmaghami Z, Firoozbakhsh P, Gholami D, Khodabandelu S, Vaay M, Alemzadeh-Ansari MJ, et al. Increased prevalence of thyroid dysfunction in Tehran - HAMRAH study. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):270. doi: 10.1186/s12902-023-01524-x
4. Налетов А.В., Свистунова Н.А., Масюта Д.И. Оценка йодной обеспеченности детей-вегетарианцев. *Вопросы диетологии*. 2023;13(1):17-20. doi: 10.20953/2224-5448-2023-1-17-20
5. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):10-19. doi: 10.14341/probl12433
6. Patrizio A, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Balestri E, Botrini C, et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1408684. doi: 10.3389/fendo.2024.1408684
7. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология*. 2017;11(2):47-53. doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-47-53
8. Adapa S, Bhatt VR, Shiddapur G, Jagdale N, Reddy VKK, Kondapalli MP, et al. A Clinical Study of Thyroid Abnormalities and Autoantibodies in Patients Diagnosed With Anti-nuclear Antibody Positive Autoimmune Connective Tissue Disorders: An Observational Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(8):e65950. doi: 10.7759/cureus.65950
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. Erratum in: *Lancet*. 2016;388(10055):1984. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
10. Турмухамбетова Б.Т., Аметов А.С., Козлова Л.К., Смолягин А.И., Попова Е.В. Патология щитовидной железы у больных ревматоидным артритом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2009;5(3):63-67. doi: 10.1210/clinem/dgae194
11. Дворовкин А.Э., Один В.И., Инамова О.В., Тыренко В.В., Топорков М.М., Цыган Е.Н. Иммунологические и клинические взаимосвязи при ревматоидном артрите, ассоциированном с аутоиммунным тиреоидитом. *Гены & клетки*. 2016;11(3):144-149. doi: 10.14341/ket20095363-67
12. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):211-217. doi: 10.1186/s12902-023-01524-x
13. Шодиколова Г.З., Шоназарова Н.Х., Таирова З.К. Взаимосвязь патологии щитовидной железы и ревматоидного артрита. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2023;1.1:214-218. doi: 10.1159/000438750
14. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-163. doi: 10.1159/000438750
15. Абдулхабилова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., Вадина Т.А., Мельниченко Г.А., Нагаева Е.В., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(3):10-25. doi: 10.14341/probl12750
16. Ребров Б.А., Благодаренко А.Б., Реброва О.А. Диагностика и лечение субклинической тиреоидной дисфункции. *Международный эндокринологический журнал*. 2008;16(4):5-10. doi: 10.1055/s-2008-1070506
17. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067
18. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie [Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1981;106(41):1338-1340. (In German). doi: 10.1055/s-2008-1070506
19. Hirtz R, Thamm R, Kuhnert R, Liesenkötter KP, Thamm M, Grasmann C. New Reference Values for Thyroid Volume by Ultrasound in German Children and Adolescents From a Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(2):e382-e390. doi: 10.1210/clinem/dgae194

20. Лыткина А.А., Гармаева Д.К. Вариабельность объема щитовидной железы по данным ультразвуковой анатомии (обзор). *Морфологические ведомости*. 2021;29(3):76-82.

Lytkina A.A., Garmaeva D.K. The variability of thyroid gland volume at the data of ultrasound anatomy (review). *Morphological newsletter*. 2021;29(3):76-82. doi: 10.20340/mv-mn.2021.29(3).636

#### Информация об авторах

**Ребров Борис Алексеевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0003-1303-9142, fpdo@mail.ru.

**Благодаренко Анна Борисовна**, к.м.н., ученое звание отсутствует; доцент кафедры внутренней медицины ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0002-8953-1048, fpdo@mail.ru.

**Блудова Наталья Георгиевна**, к.м.н., доцент; доцент кафедры внутренней медицины ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0002-0163-5628, bludova2010@mail.ru.

**Реброва Ольга Александровна**, к.м.н., доцент; доцент кафедры внутренней медицины ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия, ORCID: 0000-0002-2292-3207, olga.alex.re@mail.ru.

#### Information about the authors

**Anna B. Blagodarenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0002-8953-1048, fpdo@mail.ru.

**Boris A. Rebrov**, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Department of Internal Medicine, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0003-1303-9142, fpdo@mail.ru.

**Natalya G. Bludova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0002-0163-5628, bludova2010@mail.ru.

**Olga A. Rebrova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia, ORCID: 0000-0002-2292-3207, olga.alex.re@mail.ru.

Получено / Received: 03.10.2025

Принято к печати / Accepted: 27.10.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-124-131

## ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ (MAFLD)

Е.В. Носкова<sup>1,2</sup>, Ж.Г. Симонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия  
<sup>2</sup>КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, Россия

Разбор данного клинического случая направлен на понимание вклада метаболических заболеваний в развитие и дальнейшее течение острого инфаркта миокарда. В наши дни доказано, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и метаболический синдром (МС) тесно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС). Стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией, представляет собой растущую проблему для здоровья населения. Метаболическая дисфункция и связанная с ней инсулинорезистентность сопряжены с повышенным риском развития эндотелиальной дисфункции и системного воспалительного ответа. Эта сложная патофизиология ускоряет атерогенную дислипидемию, атерогенез, диастолическую дисфункцию и сердечные аритмии. Углубленное изучение проблематики единых патогенетических механизмов у коморбидных пациентов позволит своевременно предотвратить развитие острых событий в течение хронических неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, метаболический синдром, стеатоз печени.

**Для цитирования:** Носкова Е.В., Симонова Ж.Г. Острый инфаркт миокарда у пациентки молодого возраста с жировой болезнью печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией (MAFLD). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):124-131. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-124-131.

**Контактное лицо:** Елена Владимировна Носкова, noslena2016@yandex.ru.

## ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN A YOUNG FEMALE PATIENT WITH FATTY LIVER DISEASE ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION (MAFLD)

E.V. Noskova<sup>1,2</sup>, Zh.G. Simonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia  
<sup>2</sup>Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov, Russia

The analysis of this clinical case is aimed at understanding the contribution of metabolic diseases to the development and further course of acute myocardial infarction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome (MS) have been proven to be closely linked to cardiovascular disease, especially coronary heart disease. Hepatic steatosis associated with metabolic dysfunction is a growing public health problem. Metabolic dysfunction and associated insulin resistance are associated with an increased risk of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response. This complex pathophysiology accelerates atherogenic dyslipidemia, atherogenesis, diastolic dysfunction, and cardiac arrhythmias. An in-depth study of the problems of unified pathogenetic mechanisms in comorbid patients will allow timely prevention of the development of acute events in the course of chronic non-communicable diseases.

**Keywords:** acute myocardial infarction, metabolic syndrome, hepatic steatosis.

**For citation:** Noskova E.V., Simonova Zh.G. Acute myocardial infarction in a young female patient with fatty liver disease associated with metabolic dysfunction (MAFLD). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):124-131. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-124-131.

**Corresponding author:** Elena V. Noskova, noslena2016@yandex.ru.

### Введение

Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) становятся всё более молодыми, с высо-

кой распространённостью кардиометаболических сопутствующих заболеваний и показателем смертности в течение 1 года, приближающимся к 10% [1]. Ожирение, последующая инсу-

линорезистентность и неблагоприятный образ жизни растут во всем мире, способствуя повышенной распространенности кардиометаболических заболеваний.

Метаболический синдром (МС) — это медицинская и социально значимая проблема. Пациенты с данной патологией имеют повышенный риск развития кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета 2 типа. МС характеризуется совокупностью признаков: инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением. Согласно данным Engin A., средняя распространенность МС составляет 31%, и она связана с двукратным увеличением риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и 1,5-кратным увеличением риска смертности от всех причин [2]. В крупном метаанализе, проведенном Noubiap J.J. и соавт., которое включало около 28 миллионов участников, глобальная распространенность МС варьировалась от 12,5% (95% ДИ: 10,2–15,0) до 31,4% (29,8–33,0). Распространенность была значительно выше в регионе Восточного Средиземноморья и Северной и Южной Америке и увеличивалась с ростом уровня дохода в стране [3].

В настоящее время жировая ткань рассматривается в качестве диффузной эндокринной железы, которая запускает в организме хроническое слабовыраженное системное воспаление. Метаболические сдвиги, инициируемые жировой тканью, являются одними из важных факторов развития и прогрессирования атеросклероза. Реализация атерогенных изменений в системе обмена веществ связана с повышенной секрецией адипоцитами проатерогенного адипокина (лептина) или сниженной продукцией адипоцитами адипонектина, который, наоборот, играет протективную роль. Также жировая ткань повышает концентрацию гормонов и биологически активных веществ — хемокинов, ангиотензина II, ФНО-α, ИЛ-6, PAI-1 [4]. Данные патофизиологические проявления активируют формирование и ускорение эндотелиопатии. По современным представлениям, начальным этапом атерогенеза является эндотелиальная дисфункция, повышающая проницаемость сосудистой стенки, что способствует дальнейшему развитию морфологических и функциональных изменений на разных стадиях атеросклероза.

Протромботический статус отягощается у лиц с МС, например, неблагоприятное влияние имеет наличие повышенного уровня фибриногена и PAI-1, присутствие генетической формы тромбофилии. PAI-1 тормозит фибринолиз, что способствует тромбообразованию при нарушенной целостности атеросклеротической бляшки.

В наши дни неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным заболеванием, которое имеет множество общих факторов риска с острыми формами ИБС. Ее распространенность в 2023 г. достигла 30% [5]. Следует отметить, что НАЖБП считается печеночным компонентом МС, который может оказывать влияние на здоровье человека за пределами печени. Это состояние значительно повышает риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий посредством таких механизмов, как повышенный окислительный стресс, инсулинорезистентность и хроническое воспаление. У пациентов с НАЖБП наблюдается избыток активных форм кислорода (АФК), которые активируют звездчатые клетки печени и приводят к воспалению и фиброзу печени. Избыток АФК вызывает окисление холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), способствуя прогрессированию атеросклеротических поражений и эндотелиальной дисфункции [6].

При инсулинорезистентности органы-мишени инсулина — печень, жировая и мышечная ткань — не могут эффективно использовать глюкозу плазмы. Это приводит к снижению гликогеносинтеза, увеличению глюконеогенеза в печени. При этом конечным результатом является повышение уровня глюкозы в плазме и циркулирующих свободных жирных кислот. Таким образом, с точки зрения патофизиологии, объясняется связь НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Повышенный риск ССЗ при НАЖБП также обусловлен атерогенной дислипидемией, типичной для МС, которая характеризуется высоким уровнем ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [7, 8]. На современном этапе из-за тесной связи между НАЖБП и МС предложено дать этому заболеванию новое название — жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MAFLD) [9, 10].

Накапливаются данные, указывающие на то, что НАЖБП ассоциирована с протромботической тенденцией и состоянием гиперкоагуляции, что также объясняет повышенный риск ОИМ среди пациентов с НАЖБП [11]. Гипергомоцистеинемия в сыворотке крови часто встречается у пациентов с НАЖБП и может усиливать активацию тромбоцитов [12, 13]. В исследовании немецких ученых Hörber S., Lehmann R., Stefan N. и соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП были повышены уровни С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фактора фон Виллебранда и фактора свертывания

крови VII, которые связаны с повышенным риском тромбоза [14]. В исследовании Verrijken A. и соавт. было доказано, что тяжесть НАЖБП, оценённая по биопсии печени, способствует повышению уровня PAI-1 независимо от антропометрических и метаболических параметров [15].

Таким образом, актуальным является акцентирование внимания врачей на изучении тромбофилических осложнений при МС, стеатозе печени в рамках ОИМ, особенно у пациентов трудоспособного возраста.

### Описание клинического случая

Пациентка К., 38 лет, 22.03.2025 г. поступила в приёмное отделение КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница» с жалобами на острую одышку. Пациентке выполнена эхокардиография: выявлены нарушение локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) в бассейне передней нисходящей артерии (ПНА), снижение фракции выброса ЛЖ до 36% по Симпсон. Далее пациентка была госпитализирована в отделение неотложной кардиологии с целью проведения диагностических мероприятий и определения лечебной тактики.

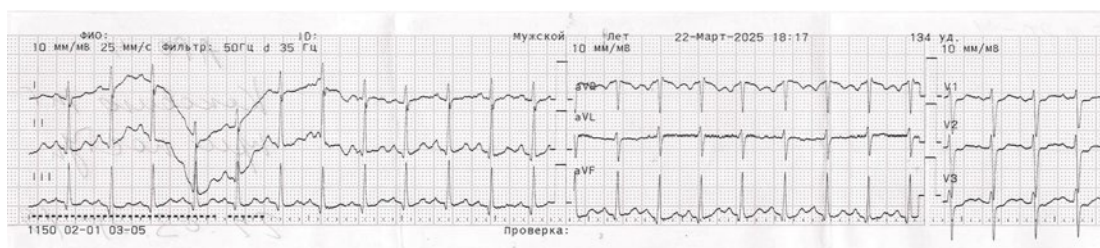
Из анамнеза известно, что в течение пяти лет пациентка страдает гипертонической болезнью. Антигипертензивные препараты не принимает, уровень АД не контролирует. Беременностей было 4, родов — 4, гормональных препаратов не принимает. Наследственность по ССЗ не отягощена, вредных привычек нет. Гемотрансфузий не было.

Из анамнеза заболевания известно, что начало заболевания пациентка отметила с 21.03.2025 г. в виде тяжести за грудиной, но не акцентировала на этом внимание. При поступлении в стационар состояние пациентки расценивалось как тяжёлое. Сознание ясное. Кожный покров чистый, физиологической окраски. Пастозность стоп и нижней трети голеней. Дыхание везикулярное, крепитация в нижних отделах. ЧДД — 20 в мин. Сатурация на воздухе — 70%, на кислородной поддержке 5л/мин. — 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичные с ЧСС 90 в мин. АД — 160/100 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена.

На электрокардиограмме при поступлении зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 134/мин. ЭОС вертикально. Горизонтальная депрессия сегмента ST V1–V5 (рис. 1).

При лабораторном исследовании выявлено повышение высокочувствительного тропонина Т до 1,61 нг/мл (норма — 0–0,014 нг/мл).

Пациентке в экстренном порядке была выполнена коронароангиография. Заключение: тип кровоснабжения правый. Субокклюзия ПНА в проксимальной трети на уровне устья диагональной артерии (ДА) (диаметр ДА — более 2 мм, Medina 1–1–1). Стеноз ПНА в средней трети 70%. Стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в проксимальной трети 50–60%, далее субокклюзия ПКА в проксимальной трети. Сформированные перетоки левая коронарная артерия (ЛКА) — ПКА. Проведено стентирование ПНА стентами GuReater 3,0×21 мм (с лекарственным покрытием сиролimus) и GuReater 3,0×21 мм



**Рисунок 1.** Электрокардиограмма пациентки при поступлении.  
**Figure 1.** Electrocardiogram of the patient on admission.



**Рисунок 1 (продолжение).** Электрокардиограмма пациентки при поступлении.  
**Figure 1 (continued).** Electrocardiogram of the patient on admission.



**Рисунок 2.** Коронароангиография: субокклюзия ПНА в проксимальной трети на уровне устья диагональной артерии. Стеноз ПНА в средней трети 70%.

**Figure 2.** Coronary angiography: subocclusion of the PNA in the proximal third at the level of the mouth of the diagonal artery. Stenosis of the PNA in the middle third is 70%.



**Рисунок 3.** Контрольная ангиосъемка после стентирования ПНА (2 стента).

**Figure 3.** Control angiography after PNA stenting (2 stents).

(с лекарственным покрытием сиролimus) (рис. 2, 3).

По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, выявлены признаки отека лёгких.

При дальнейшем изучении факторов риска развития ИБС были установлены выраженные изменения в липидном профиле пациентки: повышение общего холестерина до 7,5 ммоль/л, ЛПНП — до 5,6 ммоль/л, уровень ТГ — до 1,7

ммоль/л, незначительно снижен показатель ЛПВП до 1,1 ммоль/л, не-ЛПВП — 6,42 ммоль/л. Индекс атерогенности был равен 5,8.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) не выявило патологических изменений.

Оценка антропометрических данных выявила наличие у пациентки ожирения II степени. Вес — 86 кг, рост — 158 см, индекс массы тела — 34,4 кг/м<sup>2</sup> (ИМТ). Объём талии (ОТ) — 90 см,

объём бёдер (ОБ) — 100 см, повышение индекса талия/бедро — 0,9 (норма для женщин — менее 0,85).

Проводилась оценка функционального состояния печени. В биохимическом анализе крови выявлено повышение печёночных ферментов: аспаратаминотрансферазы (АСТ) до 286,7 Ед/л (норма — 3–32 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 166,4 Ед/л (норма 3–31 Ед/л), уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 70 Ед/л (норма — 1–40 Ед/л). Общий билирубин составил 5 мкмоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 100 Ед/л, что было в пределах референсных значений. Отмечено повышение С-реактивного белка до 6,76 мг/л (норма — 0,01–5 мг/л), ферритин составил 47 мкг/л (норма — 15–150 мкг/л). Диагностический поиск продолжился, изучались маркеры инфекционных заболеваний: антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, антитела к *Treponema pallidum*, маркеры вирусных гепатитов В и С — отрицательные.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (сканер: Philips Affiniti 70), выявлены признаки патологии печени. Печень: размеры увеличены, правая доля (косой вертикальный размер) — 160 мм (норма — до 150 мм), толщина — 126 мм (норма — до 125 мм), левая доля (краниокаудальный размер) — 88 мм (норма — до 100 мм), толщина — 66 мм (норма — до 60 мм), хвостатая доля — 20 мм (норма — до 30 мм). Контур ровный. Эхогенность повышена. Структура паренхимы однородная. Сосудистый рисунок не изменён. Желчный пузырь: форма грушевидная. Размеры не увеличены: 57×18 мм, стенки ровные, толщина — 1,9 мм. Конкременты не определяются. Холедох — 3,4 мм. Воротная вена — 10 мм. Нижняя полая вена в норме, печёночные вены в норме. Поджелудочная железа: головка — 26 мм, тело — 20 мм, хвост — 26 мм. Контур ровные, чёткие. Вирсунгов проток в норме. Эхогенность паренхимы: повышена. Структура паренхимы однородная. Селезёнка: размеры не увеличены (93×36 мм). Эхогенность нормальная. Селезёночная вена — 6,4 мм. Заключение: гепатомегалия. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы (по типу стеатоза).

Также проводился расчёт индексов для неинвазивной диагностики поражения печени. Индекс стеатоза печени NAFLD-LFS (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Liver Fat Score) был равен 9,04. Значение NAFLD-LFS выше -0,640 указывает на наличие у пациентки НАЖБП. Hepatic Steatosis Index (HSI) был равен 41. Значения HSI 36 и выше указывают на высокую вероятность положительного диагноза «НАЖБП» (с положительным отношением правдоподобия, начиная с 6,069). Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver

Index) имел значение 67,6. Результат индекса FLI 60 и более рассматривается как предиктор стеатоза (вероятность стеатоза >78%). Индекс триглицеридов глюкозы (TyG) = 1,21. Индекс стеатоза (St-index) у данной пациентки был равен -0,522. Результат St-index более 0,405 свидетельствует о высоком риске стеатоза (специфичность — 91,4%).

После подтверждения НАЖБП с помощью неинвазивных тестов в нашей работе мы приступили к оценке степени фиброза печени. Индекс NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) был равен -2,872 и говорил о фиброзе F0-F2 по шкале METAVIR. Результат, полученный при расчёте индекса APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index), и равный 2,58 предполагал о наличии стадии фиброза F4 по шкале METAVIR. Неинвазивная шкала для оценки степени фиброза печени FIB-4 (Fibrosis-4 index) показала результат 2,43. При показателях FIB-4  $\geq 2,67$  с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4  $\leq 1,30$  с достоверностью 90% можно говорить об отсутствии значимого фиброза, а интервал значений FIB-4 от 1,3 до 2,67 рассматривается как «серая зона». Таким образом, оценка результатов, полученных при проведении дифференциально-диагностического поиска, доказала наличие у пациентки НАЖБП.

Проводился анализ показателей углеводного обмена: глюкоза крови натощак — 6,37 ммоль/л, индекс инсулинорезистентности — 3,94 (норма — 0–2,9), инсулин свободный — 13,9 мкЕд/мл. У пациентки выявлено повышение индекса инсулинорезистентности HOMA1-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) до 3,94 (норма — до 2,7). Оценка функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы проводился с помощью расчёта индекса HOMA1- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment of  $\beta$ -cell function), который был равен 96,9. Индекс количественной оценки инсулиновой чувствительности QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) в норме более 0,332, у данной пациентки был равен 0,31. Таким образом, оценка состояния углеводного обмена, расчёт индексов доказали наличие у пациентки инсулинорезистентности, что является предиктором развития сахарного диабета 2 типа в будущем.

Пациентке был проведён анализ на тромбофилии для поиска протромботических сдвигов в системе гемостаза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. У пациентки К. выявлено сочетание полиморфизма генов тромбофилии: ген фибриногена (FGB) G/A в гетерозиготной форме, ген тромбоцитарного гликопротеина Ia (ITGA2) T/T в гомозиготной форме, ген ингибитора активатора плазмино-

гена (PAI-1) 5G/4G в гетерозиготной форме, что свидетельствует о мультигенной тромбофилии. Мутация в гене фибриногена сопровождается увеличением выработки фибриногена, что повышает риск тромбообразования, особенно в гомозиготной форме. Важную роль в регуляции фибринолиза играет PAI-1, так как обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора пламиногена в плазме. Генетические варианты GPIa могут приводить к изменению кинетики адгезии тромбоцитов.

На основании анамнеза, объективного состояния, комплексного лабораторно-инструментального обследования был установлен клинический диагноз: «ИБС: острый передний трансмуральный инфаркт миокарда от 21.03.2025 г. Killip III. Отёк лёгких от 22.03.2025 г. Коронарный атеросклероз. Коронароангиография 22.03.2025 г.: субокклюзия ПНА в проксимальной трети на уровне устья диагональной артерии (ДА) (диаметр ДА более 2мм, Medina 1–1–1). Стеноз ПНА в средней трети 70%. Стеноз ПКА в проксимальной трети 50–60%, далее субокклюзия ПКА в проксимальной трети. Сформированные перетоки левая коронарная артерия (ЛКА) — ПКА. Стентирование ПНА 2 стентами GuReater 3,0x21 мм (с лекарственным покрытием сиролимус). Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД не достигнут. Риск 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ (36% по Симпсон) 1 стадии. ФК II. НАЖБП: стеатогепатит. Ожирение II степени. Инсулинорезистентность. Гиперлипидемия. Тромбофилические мутации генов: FGB, ITGA2, PAI-1».

На 10-е сутки в стабильном состоянии пациентка была переведена на этап реабилитации. При выписке из стационара пациентке даны рекомендации по медикаментозной терапии: тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сутки, бисопролол 2,5 мг 1 раз в сутки, валсартан/сакубитрил 50 мг 2 раза в сутки, спиронолактон 25 мг 1 раз в сутки, дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки, розувастатин 20 мг 1 раз в сутки, урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 1500 мг. Рекомендована диетотерапия, модификация образа жизни.

### Обсуждение

В настоящее время продолжают изучаться метаболические процессы, которые повышают риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, заболеваний периферических сосудов, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа. Несмотря на достижения в диагности-

ке и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда остаётся одной из основных причин неблагоприятных исходов у молодых пациентов. В данном клиническом случае представлено наличие у пациентки всех компонентов МС, стеатоза печени в сочетании с острым сердечно-сосудистым событием в виде инфаркта миокарда.

Результаты метаанализа, проведённого Alshammary A.F. и соавт., проиллюстрировали, что наличие двух (ОШ = 3,93, 95% ДИ = 2,81–5,49), трёх (ОШ = 4,09, 95% ДИ = 2,85–5,86), четырёх (ОШ = 4,04, 95% ДИ = 2,83–5,78) или всех пяти компонентов МС (ОШ = 3,92, 95% ДИ = 3,11–4,93) достоверно ассоциировалось с высоким риском развития ИБС [16]. В исследовании Montazerifar F. и соавт., проведённого с участием 200 пациентов с ИБС, была выполнена плановая коронарная ангиография в кардиологическом отделении. Результаты показали, что распространённость МС среди пациентов составила 49,5% (женщины 55,9%; мужчины 40,2%;  $p < 0,05$ ). Распространённость увеличивалась с возрастом. Наиболее встречающимися факторами риска у пациентов с ИБС и МС были низкий уровень ЛПВП (84,8%), высокий уровень глюкозы в крови натощак (77,8%) [17]. Актуальность выявления МС прежде всего обусловлена его высокой распространённостью: до 20% в общей популяции, а в определенных социальных группах (курильщики, любители «fast food», гиподинамия и т.д.) до 50% и выше [18].

Взаимосвязь между стеатозом печени, ассоциированным с метаболической дисфункцией, и ССЗ подчёркивает важность раннего его распознавания и лечения. В настоящее время золотым стандартом диагностики НАЖБП является биопсия печени, однако она не получила широкого распространения из-за инвазивности, высокой стоимости и неудобства проведения. В клинической практике для диагностики НАЖБП широко используются методы визуализации (УЗИ и компьютерная томография), а также неинвазивные суррогатные биомаркеры. Шкала фиброза НАЖБП (NFS) и шкала фиброза-4 (FIB-4) являются двумя наиболее часто изучаемыми системами оценки для выявления прогрессирующей НАЖБП и фиброза печени. Vieira Barbosa J. и соавт. в своей работе выявили, что балл FIB-4  $\geq 2,67$  является независимым предиктором больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE (aHR 1,80, 95% ДИ 1,61–2,02,  $p < 0,001$ ) и ОИМ (aHR 1,46, 95% ДИ 1,25–1,70) за пределами установленных сердечно-сосудистых факторов риска и стадии НАЖБП на исходном уровне [19]. Simon T. G. и соавт. применили NFS к 14819 пациентам после ОКС из популяции исследования

IMPROVE-IT. Они пришли к выводу, что группа NFS высокого риска (NFS > 0,67) имела на 30% более высокий риск сердечно-сосудистых событий, чем группа NFS низкого риска (NFS < -1,455) (HR 1,30, 95% ДИ 1,19–1,43, p < 0,001) [20]. У пациентки в нашем клиническом случае балл по шкале NFS составил -2,872, что соответствует фиброзу F0-F2 по шкале METAVIR, а индекс FIB-4 был равен 2,43 и указывает на необходимость направления пациентки к гепатологу для предотвращения прогрессирования НАЖБП.

Kotronen A. и соавт. в своей работе выявили, что активность факторов свертывания крови VIII, IX, XI и XII была повышена у пациентов с НАЖБП и положительно коррелировала с содержанием жира в печени, что позволяет предположить, что жировая дистрофия печени может способствовать риску тромбоза [21]. У представленной пациентки выявлен полиморфизм генов, ассоциированный с тромбообразованием (мутации гена FGB, ITGA2, PAI-1), что можно рассматривать как дополнительный немодифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, своевременная диагностика МС и НАЖБП способствуют выявлению пациентов с повышенным риском прогрессирования ИБС. При этом, безусловно, важной для современной медицины является оптимизация терапии пациентов с сочетанной патологией. В отношении данной категории пациентов следует применять дифференцированный подход, ди-

тующий необходимость разработки индивидуальных алгоритмов терапии [22].

### Заключение

Профилактика ССЗ и их осложнений тесно связана с глубоким осмыслением патофизиологических и генетических механизмов в развитии этих состояний. В связи с ростом распространённости МС и НАЖБП во всём мире, понимание их влияния на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность становится всё более актуальным. НАЖБП является печеночным проявлением МС, общие патофизиологические механизмы, включая нарушение липидного обмена, окислительный стресс, инсулинорезистентность, системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, определяют их мультисистемное влияние. Также представленные в клиническом случае метаболические состояния имеют протромботическую склонность, а генетические мутации дополнительно усиливают риск тромбозов, что также является причиной развития ОИМ. Безусловно, раннее выявление пациентов с кардио-метаболическими заболеваниями способствует снижению смертности от ССЗ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047-1056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137
- Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5\_1
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109924
- Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 3. Патогенетическая роль в развитии атеросклероза. *Проблемы Эндокринологии*. 2009;55(6):40-45. Shvarts V. Inflammation of adipose tissue. Part 3. Pathogenetic role in the development of atherosclerosis. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):40-45. (In Russ.) doi: 10.14341/probl200955640-45
- Mollace R, Longo S, Nardin M, Tavernese A, Musolino V, Cardamone A, et al. Role of MASLD in CVD: A review of emerging treatment options. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111891. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111891
- Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):270. doi: 10.1186/s12933-022-01697-0
- Mellemkjær A, Kjær MB, Haldrup D, Grønbaek H, Thomsen KL. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur J Intern Med*. 2024;122:28-34. doi: 10.1016/j.ejim.2023.11.012
- Bansal SK, Bansal MB. Pathogenesis of MASLD and MASH - role of insulin resistance and lipotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59 Suppl 1:S10-S22. doi: 10.1111/apt.17930
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Liu HH, Cao YX, Jin JL, Hua Q, Li YF, Guo YL, et al. Liver Fibrosis Scoring Systems as Novel Tools for Predicting Cardiovascular Outcomes in Patients Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e018869. doi: 10.1161/JAHA.120.018869
- Ciavarella A, Gnocchi D, Custodero C, Lenato GM, Fiore G, Sabbà C, et al. Translational insight into prothrombotic state and hypercoagulation in nonalcoholic fatty liver disease. *Thromb Res*. 2021;198:139-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.002

12. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-963. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.050
13. Pacana T, Cazanave S, Verdianelli A, Patel V, Min HK, Mirshahi F, et al. Dysregulated Hepatic Methionine Metabolism Drives Homocysteine Elevation in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136822. doi: 10.1371/journal.pone.0136822
14. Hörber S, Lehmann R, Stefan N, Machann J, Birkenfeld AL, Wagner R, et al. Hemostatic alterations linked to body fat distribution, fatty liver, and insulin resistance. *Mol Metab*. 2021;53:101262. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101262
15. Verrijken A, Francque S, Mertens I, Prawitt J, Caron S, Hubens G, et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014;59(1):121-129. doi: 10.1002/hep.26510
16. Alshammary AF, Alharbi KK, Alshehri NJ, Vennu V, Ali Khan I. Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1773. doi: 10.3390/ijerph18041773
17. Montazerifar F, Bolouri A, Mahmoudi Mozaffar M, Karajibani M. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiol Res*. 2016;7(6):202-208. doi: 10.14740/cr507w
18. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052
19. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal N, et al. Fibrosis-4 Index Can Independently Predict Major Adverse Cardiovascular Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(3):453-461. doi: 10.14309/ajg.0000000000001606
20. Simon TG, Corey KE, Cannon CP, Blazing M, Park JG, O'Donoghue ML, et al. The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score, cardiovascular risk stratification and a strategy for secondary prevention with ezetimibe. *Int J Cardiol*. 2018;270:245-252. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.087
21. Kotronen A, Joutsu-Korhonen L, Sevastianova K, Bergholm R, Hakkarainen A, Pietiläinen KH, et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011;31(2):176-183. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x
22. Носкова Е.В., Симонова Ж.Г., Баландина Ю.А. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):64-72. Noskova E.V., Simonova Zh.G., Balandina Yu.A. Phenotype of bronchial asthma with obesity in combination with chronic coronary heart disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):64-72. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-64-72

## Информация об авторах

**Носкова Елена Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский Государственный медицинский университет» Минздрава России; Киров, Россия; врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская областная клиническая больница»; Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-8653-7727, noslena2016@yandex.ru.

**Симонова Жанна Георгиевна**, д.м.н., профессор, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский Государственный медицинский университет» Минздрава России; Киров, Россия; ORCID: 0000-0002-9772-3867, simonova-kirov@rambler.ru.

## Information about the authors

**Elena V. Noskova**, Cand. Sci. (Med.), assistant Professor of Hospital Therapy, Kirov State Medical University; Kirov, Russia; cardiologist at the Department of Emergency Cardiology, Kirov Regional Clinical Hospital; Kirov, Russia; ORCID: 0000-0002-8653-7727, noslena2016@yandex.ru .

**Zhanna G. Simonova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of Kirov state medical university; Kirov, Russia; ORCID: 0000-0002-9772-3867, simonova-kirov@rambler.ru.

Получено / Received: 07.09.2025

Принято к печати / Accepted: 09.10.2025

© Коллектив авторов, 2025  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-4-132-137>

## НЕФРОПАТИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Звоноренко<sup>1,2</sup>, М.С. Звоноренко<sup>1,2</sup>, Т.А. Анипенко<sup>2</sup>, А.Р. Бабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия  
<sup>2</sup>ГУЗ «Клиническая больница №4», Волгоград, Россия

Нефропатия — термин, используемый для обозначения повреждения или нарушения функции почек, которые в конечном итоге могут привести к почечной недостаточности. При этом в клинической практике часто встречаются вторичные нефропатии, которые не являются самостоятельными заболеваниями почек, а представлены осложнением основного заболевания. Миеломная нефропатия, представляющая собой серьезное осложнение множественной миеломы, служит примером вторичного поражения почек. Зачастую диагностирование этой патологии происходит уже в том случае, когда появляются поздние необратимые осложнения, в результате чего процент эффективности лечения уменьшается из-за развития хронической почечной недостаточности. Для оптимизации выявления почечных нарушений и своевременного начала необходимого лечения, мы представляем анализ клинического случая пациента, страдающего этим заболеванием.

**Ключевые слова:** миеломная нефропатия, хроническая почечная недостаточность, множественная миелома.

**Для цитирования:** Звоноренко А.В., Звоноренко М.С., Анипенко Т.А., Бабаева А.Р. Нефропатия как проявление множественной миеломы: трудности диагностики в реальной практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):132-137. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-132-137.

**Контактное лицо:** Анастасия Владимировна Звоноренко, any.kreed@mail.ru.

## NEPHROPATHY AS A MANIFESTATION OF MULTIPLE MYELOMA: DIFFICULTIES IN DIAGNOSTICS IN REAL PRACTICE

A.V. Zvonorenko<sup>1,2</sup>, M.S. Zvonorenko<sup>1,2</sup>, T.A. Anipenko<sup>2</sup>, A.R. Babaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia  
<sup>2</sup>Clinical Hospital No. 4, Volgograd, Russia

Nephropathy is a term used to describe damage or dysfunction of the kidneys, which can ultimately lead to renal failure. At the same time, secondary nephropathies are often encountered in clinical practice, which are not independent kidney diseases, but are complications of the underlying disease. Myeloma nephropathy, which is a serious complication of multiple myeloma, is an example of secondary kidney damage. Often, this pathology is diagnosed when late irreversible complications appear, as a result of which the percentage of treatment effectiveness decreases due to the development of chronic renal failure. In order to optimize the detection of renal disorders and timely initiation of necessary treatment, we present an analysis of a clinical case of a patient suffering from this disease.

**Keywords:** myeloma nephropathy, chronic renal failure, multiple myeloma.

**For citation:** Zvonorenko A.V., Zvonorenko M.S., Anipenko T.A., Babaeva A.R. Nephropathy as a manifestation of multiple myeloma: difficulties in diagnostics in real practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):132-137. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-132-137.

**Corresponding author:** Anastasia V. Zvonorenko, any.kreed@mail.ru.

### Введение

Понятия нефропатии и хронической болезни почек включают в себя разные патологические состояния, характеризующиеся стойким снижением экскреторной функции почек вследствие структурных повреждений. Как правило, нефро-

патии представляют собой прогрессирующие и необратимые патологические процессы, которые на ранних стадиях протекают бессимптомно, без снижения скорости клубочковой фильтрации. В последующем ХБП проявляется нарушением функции почек с развитием терминальной почечной недостаточности [1].

Целый ряд нозологий, включая онкологические процессы, могут инициировать развитие ХБП, вызывая повреждение гломерул, канальцев, сосудов и интерстиция почки, протекающие бессимптомно или с неспецифическими проявлениями. Растущая заболеваемость онкологическими процессами, бессимптомное течение и полиморфизм клинических проявлений злокачественных новообразований заставляют исключать паранеопластическую нефропатию у пациентов с ХБП [2, 3].

В число онкологических заболеваний, которые характеризуются манифестной нефропатией, входит множественная миелома.

Миеломная болезнь, также известная как множественная миелома (ММ), представляет собой клональную В-клеточную опухоль, в основе которой лежат плазматические клетки. Данное заболевание относится к группе парапротеинемического гемобластоза. Для миеломной болезни характерна тубулоинтерстициальная нефропатия, которая проявляется прогрессирующей протеинурией и развитием почечной недостаточности. В целом, поражение почек при миеломе включает в себя следующие патогенетические варианты: миеломную тубулярную нефропатию, AL-амилоидоз почек, болезнь отложения лёгких/тяжёлых цепей с поражением почек, нефропатию при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони взрослых, плазмоклеточную инфильтрацию почек. В клинической практике поражение почек при множественной миеломе описывается как «миеломная нефропатия» [3, 4].

Основная причина поражения почек — секреция опухолевыми плазмацитами большого количества моноклональных легких цепей  $\kappa$  и  $\lambda$ , попадающих в просвет канальцев почек через мультилигандный эндцитарный рецепторный комплекс. Данный процесс сопровождается активацией ядерного фактора- $\kappa$ B, митоген-активированных протеинкиназ и выбросом провоспалительных цитокинов, что ведёт к интерстициальному воспалению, а затем к фиброзу. В дистальных отделах канальцев легкие цепи соединяются с уромулином (белок Тамма-Хорсфалла), в результате чего формируются белковые цилиндры. Из-за канальцевой обструкции их содержимое стремится в интерстиций. Протеолитические ферменты и метаболиты кислорода высвобождаются при взаимодействии белка Тамма-Хорсфалла с макрофагами и цитокинами (трансформирующим фактором роста- $\beta$ , интерлейкином-4, фактором некроза опухоли- $\alpha$ ), что обуславливает повреждение тканей [5].

Следует ещё раз подчеркнуть, что главной причиной почечной недостаточности при миеломной болезни является миеломная тубулярная нефропатия, которая развивается в резуль-

тате поражения канальцев свободными лёгкими цепями иммуноглобулинов и выявляется в 60% случаев при биопсии почек. Диагноз «Миеломная нефропатия» обоснован при доказанной миеломной болезни, персистирующей протеинурии, при высокой концентрации моноклональных лёгких цепей в сыворотке крови и/или моче и на основании результатов биопсии почек. У пациентов характерно наличие моноклональных легких цепей, который выявляют при исследовании сыворотки крови и мочи методами иммуноэлектрофореза и иммунофиксации.

С учётом важности своевременной и правильной дифференциальной диагностики при нефропатии и ХБП, которая может стать первым клиническим проявлением множественной миеломы, мы приводим собственное клиническое наблюдение.

**Цель исследования** — на клиническом примере продемонстрировать важность правильной и своевременной диагностики миеломной нефропатии, которая может быть ведущим проявлением множественной миеломы.

## Материалы и методы

Нами приведено клиническое наблюдение пациента, находившегося на стационарном лечении в ГУЗ «Клиническая больница №4» г. Волгограда. Пациенту было проведено стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с целью диагностики и дифференциальной диагностики поражения почек. Полученные данные были подвергнуты тщательному анализу, пациент был неоднократно консультирован специалистами разного профиля, включая урологов, нефрологов, онкогематологов. Диагноз миеломной нефропатии был подтверждён консилиумом, состоящим из ведущих специалистов региона.

## Результаты

Пациент Т., 61 год, с августа 2024 г. стал предъявлять жалобы на частое мочеиспускание малыми порциями. В августе 2024 г. пациент обратился в поликлинику к врачу-урологу, был выставлен диагноз «Доброкачественная гиперплазия предстательной железы», назначен препарат Тамсулозин по 0,4 мг 1 раз в сутки. На фоне терапии состояние пациента улучшилось: мочеиспускание стало реже, но появились выраженные боли в правой ноге. Пациент самостоятельно стал вводить себе препарат диклофенак 3,0 мл внутримышечно, в течение 1 недели. Боли уменьшились, но появилась общая слабость. Пациент повторно обратился в поликлинику по месту жительства, но уже к участковому-терапевту. В ходе обследования был выяв-

лен низкий уровень гемоглобина, эритроцитов (Hb — 73 г/л, эритроциты —  $2,3 \times 10^{12}$ ), повышенный уровень мочевой кислоты (610 ммоль/л), креатинина (823 мкмоль/л), СРБ (40 мг/л). В начале сентября 2024 г. появились дополнительные жалобы на кожный зуд, эпизоды тошноты без позывов на рвоту.

В связи с ухудшением общего самочувствия 16 сентября 2024 г. пациент самостоятельно обратился в приёмное отделение ГУЗ «Клиническая больница №4» г. Волгограда с жалобами на общую слабость, тошноту, кожный зуд. С учетом короткого анамнеза и наличием признаков почечной недостаточности пациент был госпитализирован с предварительным диагнозом «Острое почечное повреждение» на нефрологические койки эндокринологического отделения ГУЗ КБ №4 для оказания неотложной помощи, уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента.

При поступлении состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. При физикальном обследовании обращала на себя сухость кожи, следы расчёсов. Со стороны внутренних органов явной патологии не обнаружено. При лабораторном обследовании в ОАК от 16.09.2024 г. отмечалось снижение общего гемоглобина крови (63 г/л), эритроцитов ( $2,02 \times 10^{12}$ ), повышенное СОЭ (75 мм/ч по Панченкову), в биохимическом анализе повышение креатинина до 900,2 мкмоль/л и мочевины крови (33,3 ммоль/л), гиперкалиемия (7,6 ммоль/л), что подтверждало факт развития почечной недостаточности неустановленного генеза. Наряду с этим при исследовании уровня электролитов крови от 16.09.2024 г. отмечалось повышение кальция крови до 3,93 ммоль/л. В общем анализе мочи имела место микрогематурия (58 эр. в п.зр.) и протеинурия (0,17 г/л), в суточной моче 0,3 г/л белка.

Пациенту были проведены общепринятые инструментальные методы исследования. Ультразвуковое исследование почек показало, что размеры и структура почек сохранены, расширения чашечно-лоханочной системы нет. На ЭКГ ритм синусовый, отклонение ЭОС влево. По данным фиброгастроуденоскопии, пищевод, желудок, луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарный отдел без патологии. На рентгенографии органов грудной клетки-патологии не выявлено. Фракция выброса по данным эхокардиографии составила 54%. Атеросклероз аорты. Уплотнение створок аортального клапана, митрального клапана. Регургитация на трикуспидальном клапане I ст. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено.

В связи с низким уровнем гемоглобина пациенту была проведена трансфузия эритроцитарной взвеси (трижды) и симптоматическое

лечение, направленное на уменьшение интоксикации. Состояние пациента оставалось средней степени тяжести, однако появилось повышение температуры тела до фебрильных цифр (38–39°C) ежедневно, что требовало дальнейшего обследования для уточнения генеза лихорадки и верификации диагноза нефропатии. В результате дополнительных исследований было обнаружено резкое повышение концентрации витамина B<sub>12</sub> в крови (>6000 пг/мл, референсные значения — 187–883), что определило дальнейшее обследование с целью исключения заболелания органов кроветворения.

Выполнен электрофорез белков сыворотки крови, отмечено умеренное повышение альфа-1, альфа-2 глобулинов и бета-глобулинов (альфа-1-глобулины — 4,9 г/л, альфа-2-глобулины — 9,9 г/л, бета-глобулины — 7,9 г/л. В суточной моче выявлен белок Бенс-Джонса (М-белок в бета-фракции (около 2,43 г/л) и малый М-белок в гамма фракции (около 1,73 г/л)). Выполнена стерильная пункция от 30.09.2024 г.: клеточный состав полиморфный, миелоидный росток сужен, эритроидный росток сужен, количество мегакариоцитов при просмотре препарата единичны, тип кроветворения нормобластический; в пунктате отмечалось более 50% плазматических клеток, среднего и мелкого размера, с эксцентричным ядром, встречаются клетки с двойным ядром.

На рентгенограмме черепа определялись множественные очаги просветления округлой формы, с ровным, довольно чётким контуром, размерами от 0,4×0,4 см до 1,6×2,9 см (рис. 1).

На рентгенограмме костей таза, а именно в проекции крыльев подвздошных костей, седалищных и лонных костей также определялись множественные очаги просветления округлой формы, с ровным, довольно четким контуром, размерами от 0,3×0,3 см до 1,5×1,5 см (рис. 2).

На рентгенологическом снимке органов грудной клетки патологии не было выявлено, в рёберных костях деструкции не обнаружено.

В ходе проводимого лечения пациента в стационаре общее состояние оставалось средней степени тяжести, без существенной динамики: пациент продолжал лихорадить до 38°C ежедневно, сохранялись тошнота и боли в нижних конечностях. Как было указано выше, отмечалось стойкое повышение уровня мочевины и креатинина крови, отмечался низкий уровень гемоглобина крови (было перелито 3 дозы эр. взвеси), повышение белка в моче, диспротеинемия, определялся белок Бенс-Джонса в суточной моче, при стерильной пункции в цитограмме содержание плазматических клеток более 50%; на рентгенограммах плоских костей выявлены множественные очаги просветления.



**Рисунок 1.** Рентгенограмма черепа в боковой проекции.  
**Figure 1.** X-ray of the skull in lateral projection.



**Рисунок 2.** Рентгенограмма костей таза в прямой проекции.  
**Figure 2.** X-ray of the pelvic bones in direct projection.

В связи с наличием достоверных признаков онкологического заболевания крови, был организован врачебный консилиум. В состав консилиума были включены врач-нефролог, врач-гематолог, врач-рентгенолог, врач-эндокринолог, а также специалисты из других медицинских учреждений (врач нефролог-уролог из Волгоградского филиала НМИЦ трансплантологии им. В.И. Шумакова, врач-онкогематолог из Волгоградского областного клинического онкологического диспансера). Цель консилиума — подтверждение диагноза «Множественная миелома, миеломная нефропатия», а также определения дальнейшей стратегии ведения пациента.

По результатам врачебного консилиума, на основании жалоб, клинической картины заболевания, данных лабораторных, инструментальных методов обследования, цитологии костного мозга пациенту был выставлен диагноз «Множественная миелома, впервые выявленная, в процессе стадирования. Миеломная нефропатия. ХБП С5 (по формуле СКД-ЕРІ — 4 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>). Анемия».

В связи с подтверждением диагноза на основании доступных методов обследования в условиях стационара общего профиля пациент был переведён для дальнейшего патогенетического

лечения в отделение гематологии Волгоградского областного клинического онкологического диспансера. Согласно рекомендациям врача-уролога-нефролога, ввиду наличия миеломной нефропатии, при сохранении высоких показателей креатинина и мочевины крови на фоне патогенетической терапии показано проведение программного гемодиализа.

### Обсуждение

Ранняя диагностика миеломной болезни представляет объективные трудности ввиду частого отсутствия симптомов в дебюте заболевания. Своевременная диагностика миеломной нефропатии чрезвычайно важна, так как рациональное патогенетическое лечение с включением цитостатиков является наиболее эффективным методом предотвращения прогрессирования нефропатии и почечной недостаточности. Стратегия ведения пациента определяется не только морфологической формой нефропатии, но и иммуно-фенотипическими особенностями миеломы. Необходимость в проведении заместительной почечной терапии в значительной мере зависит от ответа на химиотерапию. Следует отметить важность оценки экскреции с мочой белка Бенс-Джонса при диагностике рецидива.

У 5–15% пациентов с рецидивом множественной миеломы отмечается нарастание секреции и экскреции только моноклональных лёгких цепей без изменения содержания целых моноклональных иммуноглобулинов.

Морфологический субстрат ХБП при миеломной болезни является достаточно разнообразным и включает тубулярную нефропатию (самый частый вариант), AL-амилоидоз, NAMIDD, поражение почек при криоглобулинемии I и II типов, синдром Фанкони, специфическую инфльтрацию миеломными клетками. Важное провоцирующее значение в развитии почечной недостаточности имеет дегидратация, нестабильность гемодинамики и воздействие нефротоксичных препаратов. Достигнутый прогресс в области онкогематологии позволяет значительно улучшить прогноз при миеломе, сократить риски неблагоприятных исходов, добиться клинической ремиссии, а значит, увеличить продолжительность жизни, повысить её качество.

### Заключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует достаточно

быстрый путь пациента от первых клинических проявлений заболевания и обращения пациента за медицинской помощью к подтверждению диагноза. В то же время оно говорит о том, что был предшествующий бессимптомный период болезни, который привел не только к ХБП 5-й стадии, но и к множественной костной деструкции. Безусловно, описанный нами случай не может быть отнесен к ранней диагностике миеломной нефропатии, но он тем и важен, что наглядно показывает реальную клиническую ситуацию и объективные трудности своевременной постановки диагноза, а следовательно инициации рациональной терапии. В связи с этим при наличии прогрессирующей ХБП в отсутствие доказанной диабетической нефропатии, структурной патологии почек необходимо проявлять онконастороженность и проводить обоснованные исследования для исключения паранеопластического синдрома и, прежде всего, миеломной нефропатии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Путинцев Д.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Агеенко А.А., и др. Терапия пациентов с множественной миеломой, осложненной хронической болезнью почек. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(90):113-121.   
Voitsehovskiy V.V., Yesenina T.V., Putintsev D.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Ageenko A.A. et al. Therapy of patients with multiple myeloma complicated by chronic kidney disease. *Bulletin physiology and pathology of respiration*. 2023;(90): 113-121. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 58899372 EDN: OVKIXA
2. Жариков А.С., Леонтьев М.В., Бушковская Д.А., Фертикова Н.С. Биохимические аспекты изменения белков плазмы крови у пациентов с миеломной болезнью. В сборнике: *Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. 2024;1143-1148.   
Zharikov A.S., Leontyev M.V., Bushkovskaya D.A., Fertikova N.S. Biochemical aspects of changes in blood plasma proteins in patients with myeloma. In the collection: *Actual issues of modern medical science and health care. Collection of articles of the IX International scientific and practical conference of young scientists and students*. 2024;1143-1148. (In Russ.)
3. Киселева М.О., Коробкин А.В., Ахматов В.Ю., Григорьев Т.А., Любченко М.А., Маркова Ю.А., и др. Исследование влияния длительности диагностического периода и сопутствующей патологии как предикторов развития миеломной нефропатии, требующей проведения программного гемодиализа у пациентов с множественной миеломой, на эффективность лечения. *Вестник Челябинской областной клинической больницы*. 2023;3(57): 19-22.   
Kiseleva M.O., Korobkin A.V., Akhmatov V.Y.U., Grigor'ev T.A., Lyubchenko M.A., Markova Y.U.A., i dr. Issledovanie vliyaniya dlitel'nosti diagnosticheskogo perioda i soputstvuyushchei patologii kak prediktorov razvitiya mielomnoi nefropatii, trebuyushchei provedeniya programmno gemodializa u patsientov s mnozhestvennoy mielomoi, na ehffektivnost' lecheniya. *Vestnik Chelyabinskoi oblastnoi klinicheskoi bol'nitsy*. 2023;3(57): 19-22. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 54740644 EDN: LVVWHL
4. Бобкова И.Н., Буланов Н.М., Захарова Е.В., Земченков А.Ю., Камышова Е.С., Паршина Е.В., и др. Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней. *Нефрология и диализ*. 2022;24(4):577-874.   
Bobkova I.N., Bulanov N.M., Zakharova E.V., Zemchenkov A.Y., Kamyshova E.S., Parshina E.V., et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of GLOMERULAR Diseases. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(4):577-874. (In Russ.)  
doi: 10.28996/2618-9801-2022-4-577-874
5. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Когарко И.Н., Гордовская Н.Б., Чеботарева Н.В., Андросова Т.В., и др. Поражения почек, ассоциированные с моноклональной гаммапатией неопределенного значения: клинические формы, механизмы развития, подходы к лечению. *Клиническая медицина*. 2021;94(12): 892–901.   
Kozlovskaya L.V., Rameev V.V., Kogarko I.N., Gordovskaya N.B., Chebotareva N.V., Androsova T.V. et al. Renal lesions associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance: clinical forms, mechanisms of development, approaches to treatment. *Clinical medicine*. 2021;94(12): 892–901. (In Russ.)  
eLIBRARY ID: 28300547 EDN: XVHVDT

## Информация об авторах

**Звоноренко Анастасия Владимировна**, ассистент кафедры факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия, врач-эндокринолог ГУЗ «Клиническая больница №4», Волгоград, Россия; ORCID-0009-0003-3132-4198, any.kreed@mail.ru.

**Звоноренко Максим Сергеевич**, ассистент кафедры факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия, врач-ревматолог ГУЗ «Клиническая больница №4», Волгоград, Россия; ORCID-0000-0002-5335-9151, banking2014.zvonorenko@yandex.ru.

**Бабаева Аида Руфатовна**, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия; ORCID-0000-0002-7588-8089, arbabaeva@list.ru.

**Анипенко Татьяна Александровна**, заведующая эндокринологическим отделением, врач-эндокринолог высшей категории, врач-нефролог ГУЗ «Клиническая больница №4», Волгоград, Россия, tatjana-anipenko@mail.ru.

## Information about the authors

**Anastasia V. Zvonorenko**, assistant of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, endocrinologist City Hospital No. 4, Volgograd, Russia; ORCID-0009-0003-3132-4198, any.kreed@mail.ru.

**Maksim S. Zvonorenko**, assistant of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, rheumatologist, City Hospital No. 4, Volgograd, Russia; ORCID-0000-0002-5335-9151, banking2014.zvonorenko@yandex.ru.

**Aida R. Babaeva**, professor, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Therapy, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ORCID-0000-0002-7588-8089, arbabaeva@list.ru.

**Tatiana A. Anipenko**, head of the Endocrinology Department, endocrinologist of the highest category, nephrologist, City Clinical Hospital No. 4, Volgograd, Russia, tatjana-anipenko@mail.ru.

Получено / Received: 13.09.2025

Принято к печати / Accepted: 09.10.2025

© Коллектив авторов, 2025  
DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-138-143

## САРКОИДОПОДОБНАЯ РЕАКЦИЯ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Попова, Т.В. Канаева, Н.А. Кароли

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Гранулематозные болезни — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака (наличия гранулем, определяющих клинико-морфологическую сущность каждой болезни). Среди гранулематозных заболеваний особое место занимает саркоидоз как одна из наиболее распространенных и клинически значимых патологий данной группы. Приводится клиническое наблюдение редкой коморбидности — саркоидоподобной реакции и рака предстательной железы у мужчины 61 года, подтвержденной при исследовании биопсийного материала.

**Ключевые слова:** гранулематозные болезни, саркоидоз, саркоидоподобная реакция, аденокарцинома предстательной железы, онкология.

**Для цитирования:** Попова Е.А., Канаева Т.В., Кароли Н.А. Саркоидоподобная реакция при аденокарциноме предстательной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):138-143. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-138-143.

**Контактное лицо:** Нина Анатольевна Кароли, nina.karoli.73@gmail.com.

## SARCOID-LIKE REACTION IN PROSTATE ADENOCARCINOMA

Е.А. Popova, Т.В. Kanaeva, N.A. Karoli

Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Granulomatous diseases are a heterogeneous group of diseases of various etiologies, manifested by a variety of clinical syndromes and variants of tissue changes, heterogeneous sensitivity to therapy and the predominance of a common dominant histological feature — the presence of granulomas that determine the clinical and morphological essence of each disease. Sarcoidosis occupies a special place among granulomatous diseases, as one of the most common and clinically significant pathologies of this group. A clinical case of a rare comorbidity, sarcoid reaction and prostate cancer, in a 61-year-old man, confirmed by examination of biopsy material, is presented.

**Keywords:** granulomatous diseases, sarcoidosis, sarcoid-like reaction, prostate adenocarcinoma, oncology.

**For citation:** Popova E.A., Kanaeva T.V., Karoli N.A. Sarcoid-like reaction in prostate adenocarcinoma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):138-143. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-138-143.

**Corresponding author:** Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com.

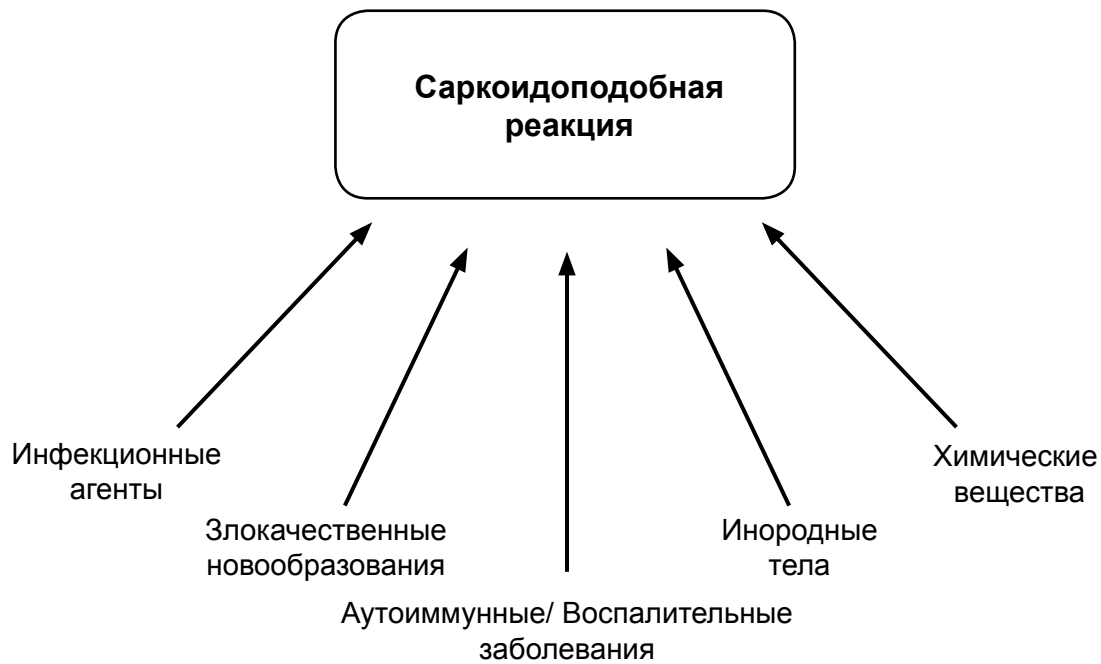
### Введение

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием неказеифицирующих гранулем, мультисистемным поражением различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов<sup>1</sup>.

1 Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Баранова О.П. и др. Федеральные клинические рекомендации «Саркоидоз». D86. 2022 г.; 63 с. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz\\_2022.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/Sarkoidoz_2022.pdf)

Клиническое течение саркоидоза может варьироваться от острого проходящего процесса до хронического заболевания с прогрессирующей дисфункцией органов и высокой смертностью [1–4].

Одной из форм гранулематозного воспаления является саркоидоподобная реакция (СР), характеризующаяся образованием локальных неказеифицирующих гранулем в ответ на различные инородные тела, лечение противоопухолевыми препаратами, после оперативного вмешательства и последующей адъювантной химиотерапии у онкологических пациентов (рис. 1) [5].



**Рисунок 1.** Этиологические факторы развития саркоидоподобной реакции.  
**Figure 1.** Etiological factors of the development of a sarcoid-like reaction.

СР описаны более чем при 54 различных заболеваниях, в том числе и при опухолевых процессах (при раке легкого — 5,5%; при раке предстательной железы — 1,5%; рак почки — 1,3%; рак молочной железы — 4%; лимфома Ходжкина — до 13,8%) [2, 6]. По мнению Mukunthan M. и соавт. (2020), СР представляет собой состояние, гистологически тождественное саркоидозу, однако проявляющееся менее яркой клинической картиной и ограниченное областью поражённого органа или регионарными лимфатическими узлами [7]. У ряда пациентов могут наблюдаться клинические и гистологические признаки, сходные с проявлениями саркоидоза, но не полностью соответствующие диагностическим критериям саркоидоза. В таких случаях стоит рассмотреть вопрос о выставлении диагноза СР [8].

Наибольшее число работ по эпидемиологии саркоидоза в России относятся к последней четверти XX в. [5]. С появлением отечественных монографий, посвящённых саркоидозу, в научной литературе стали доступны статистические данные о частоте заболеваемости, сформулированы критерии постановки диагноза, а также разработаны методы диагностики и лечения, адаптированные к реалиям клинической практики, что способствовало повышению информированности врачей о данной патологии [9, 10]. При этом, опубликованные исследования и клинические наблюдения, описывающие эпидемиологические и клинические особенности СР, немногочисленны.

Нами представлен клинический случай пациента с СР на фоне рака предстательной железы.

#### Описание клинического случая

Пациент обратился на приём осенью 2025 г. с жалобами на общее недомогание, слабость.

Анамнез жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Наследственный анамнез не отягощён. Эпидемиологический анамнез: туберкулёз, венерические заболевания, гепатит отрицает. Из перенесённых и сопутствующих заболеваний — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения; хронический бронхит, ежегодные обострения, чаще весной; атеросклероз брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей до 50%. Регулярно принимает эзетимиб + розувастатин 10+10 мг. Травмы и операции: аппендэктомия, грыжесечение паховой грыжи, лапароскопическая радикальная простатэктомия от 05.08.25 г. Гемотрансфузии не проводились. Аллергический анамнез без особенностей. Контакт с радиацией и ядовитыми веществами отрицает. Профессиональный анамнез: работает слесарем-инструментальщиком на заводе металлоизделий с 2010 г., сухая шлифовка. Курение: стаж курения более 20 лет по 1 пачке сигарет в день, не курит на протяжении последних 15 лет. Флюорографическое обследование проходил ежегодно, патологии выявлено не было (флюорография (ФЛГ) от ноября 2024 г.: норма). По роду деятельности в рамках

медицинского осмотра ежегодно проходил спирометрическое обследование (спирометрия от октября 2024 г.: показатели функции внешнего дыхания (ФВД) в норме).

В январе 2025 г. впервые отметил появление слабости, озноба на фоне повышения температуры тела до 37,2–38,5°C, заложенности носа. По рекомендации амбулаторного врача получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, кларитромицином перорально 500 мг 2 р/д 5 дней, без положительного клинического эффекта.

При проведении 02.02.2025 г. ФЛГ выявлена левосторонняя билобарная полисегментарная пневмония. При контрольной ФЛГ от 11.02.25 г. высказано предположение о наличии у пациента периферического образования верхней доли левого лёгкого (пневмония? саркоидоз? с-г? туберкулёма?), в связи с чем была произведена смена терапии и добавлен цефтриаксон 1.0 гр. 2 р/д в/м 5 дней — без эффекта.

Пациент 12.02.25 г. самостоятельно выполнил компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК): справа (в S2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10) и слева (S1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10) визуализируются множественные участки по типу «матового стекла», преимущественно субплевральноно распространения с тенденцией к слиянию и наличию более плотных участков консолидации в структуре. Больше данных о двусторонней полисегментарной пневмонии, средняя вероятность вирусной пневмонии (с вовлечением левого лёгкого 15–20%, правого лёгкого — до 10%), косвенные признаки хронического бронхита, медиастинальная лимфаденопатия, вероятно, реактивного характера.

В связи с выявленными изменениями был экстренно госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ № 13 г. Нижнего Новгорода с диагнозом «Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести. Дыхательная недостаточность 1 степени (ДН). Хронический обструктивный бронхит, обострение. Лимфаденопатия средостения неуточнённого генеза. Susp. Периферический с-г левого лёгкого». При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) лёгочных артерий от 13.02.2025 г.: по компьютерной томографической ангиографии данных о тромбозмболии лёгочной артерии на момент исследования не получено. КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, лимфаденопатии средостения.

При лабораторном исследовании показатели общего и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи находились в пределах референсных значений. По результатам биохимического анализа крови и общего ана-

лиза мочи отклонений от нормы также не выявлено.

Фиброколоноскопия от 24.02.2025: одиночная язва баугиниевой заслонки, полип прямой кишки тип 0–1р (по парижской классификации), по данной оптической биопсии — аденома.

Эзофагогастродуоденоскопия от 24.02.25: эритематозная гастропатия, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки (ДПК).

25.02.25 выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы и мочевого пузыря: признаки диффузных, структурных изменений предстательной железы (характерные для хронического простатита), гиперплазия предстательной железы с признаками инфравезикальной обструкции. Общий простатический специфический антиген (ПСА) от 22.03.25 г. 9,41 нг/мл (норма — до 4,5 нг/мл).

При проведении 12.04.25 магнитно-резонансной томографии предстательной железы выявлены следующие изменения: картина участка структурных изменений в периферической зоне средней и базальной частей левой доли Pi-RADSv2.1-3 (клинически значимый рак предстательной железы сомнителен). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Полиповидное образование в проекции средне-ампулярного отдела прямой кишки без признаков инвазии стенки.

Повышение уровня сывороточного ПСА, выявленное при плановом диспансерном обследовании, послужило показанием к пункционной биопсии простаты. По результатам гистологического исследования от 22.04.25 г.: верифицирована ацинарная карцинома предстательной железы Gleason 3+3=6.

Консультирован в Нижегородском областном клиническом онкологическом диспансере, был направлен на повторное КТ ОГК от 26.04.25 г. В сравнении с архивом от 12.02.2024 г.: появление нового участка консолидации в S6 справа, уменьшение участков консолидации в язычковых сегментах слева и в нижней доле справа, в остальном без выраженной динамики. Косвенные признаки хронического бронхита, медиастинальная лимфоаденопатия 16×10 мм, 15×10 мм, 21×17 мм, корневые 26×14 мм. Нельзя исключить саркоидоподобную реакцию, лимфо-пролиферативное заболевание. Рекомендована консультация гематолога.

Консультация гематолога от 14.05.25 г.: данных о самостоятельном заболевании крови недостаточно. Хроническое лимфо-пролиферативное заболевание? Рекомендована биопсия лимфоузлов после консультации торакального хирурга.

Госпитализирован в торакальное отделение ГКБ №5 с 30.05.25 по 11.06.2025 г. для оператив-

ного вмешательства и верификации диагноза. Проведена видеоторакоскопия, атипичная резекция S5 слева и лимфоузла средостения. Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала от 20.06.25 г.: в препаратах фрагменты лимфатических узлов средостения с сохраненным рисунком строения, наличием вторичных лимфоидных фолликулов с широкими центрами размножения и сохранённой зоной мантии из малых лимфоцитов. Промежуточные синусы просматриваются в просвете скопления гистиоцитов и отложения черного угольного пигмента. Фрагменты ткани лёгкого с очагами ателектазов и неравномерной интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью многочисленных гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса. Четко структурированных эпителиоидных гранул не выявляется. В пределах инфильтрата выявляются участки фиброза, комплексы капилляров с утолщёнными фиброзированными стенками. По полям зрения выявляются мелкие фокусы нейтрофильной инфильтрации.

При иммуногистохимическом исследовании СК-РАП выявляется сеть альвеолярного эпителия в сохраненной в непораженной паренхиме лёгкого. В пределах очага инфильтрации сеть альвеолярных перегородок нарушена. S-100 — выявляется в единичных гистиоцитарных клетках перибронхиально. В пределах инфильтрата S-100 позитивные клетки не выявляются. В пределах материала гистологических и иммунофенотипических данных о гистиоцитозе лёгких не выявлено.

14.07.25 г. пациентом была выполнена повторная КТ органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП), забрюшинного пространства (ЗП): по сравнению с КТ ОГК от 26.04.25 г. отмечается разнонаправленная динамика в виде уменьшения размеров ранее выявленных очагов и появления новых очагов, лимфаденопатия без динамики — больше данных о СР. Данных о вторичных изменениях со стороны ОБП не получено.

Результаты спирографии от 30.07.25 г.: нарушений ФВД не выявлено.

В начале августа пациент был госпитализирован в урологический центр КБ «РЖД-Медицина г. Нижний Новгород» с диагнозом «Рак простаты. T2N0M0, II ст., ПСА исх. 8 нг/мл Gleasen 3+3». Поставленный клинический диагноз явился абсолютным показанием к оперативному лечению. В связи с этим 05.08.2025 г. лапароскопическая радикальная простатэктомия с последующей биопсией операционного материала: рост ацинарной карциномы простаты. Gleasen 3+3= 6. Роста в капсулу и в семенные

пузырьки нет. Пациент был выписан, последующая химиотерапия не проводилась.

В сентябре 2025 г. уровень кальция в суточной моче — 2,6 ммоль/л (норма — 2,5–7,5 ммоль/сут.), активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) от 04.09.25 г. — 70 Ед. (норма — 20–70 Ед/л).

При выполнении контрольной КТ ОГК от 15.10.2025 г.: в сравнении с архивом от 26.04.25 г. косвенные признаки хронического бронхита, участки по типу «матового стекла» не визуализируются, единичные кальцинаты S2, 3 правого и левого лёгкого.

Таким образом, после устранения основного очага (радикальная простатэктомия) без дополнительного лечения у пациента отмечается положительная динамика (регрессия очагов). В связи с регрессией выявляемых изменений после удаления опухоли пульмонологом было решено расценить данное состояние как саркоидоподобную реакцию, рекомендовать динамическое наблюдение.

### Обсуждение

Саркоидоз имеет всемирное распространение и диагностируется как у мужчин, так и у женщин среди всех расовых групп и возрастных категорий [11]. Соотношение мужчин и женщин составляет 1:2,5, средний возраст мужчин — 35–45 лет, а женщин — 45–55 года. Распространённость саркоидоза среди мужчин составляет 10,2 на 100 тыс. мужского населения, а среди женщин — 15,4 на 100 тыс. женского населения. Что касается распространённости СР в рамках определённого заболевания (например, у пациентов с раком), то данные показывают, что она встречается примерно у 5–15 % пациентов и гендерных различий в этом нет [12]. У СР отсутствует собственный эпидемиологический профиль, так как её распространённость полностью зависит от частоты тех заболеваний, которые её вызывают [8, 10]. Возраст пациента не соответствует типичному эпидемиологическому профилю. В нашем исследовании диагноз «СР» был установлен у пациента в 61 год, первые рентгенологические признаки (двусторонняя лимфаденопатия корней лёгких) были отмечены в начале 2025 г., диагноз поставлен в сентябре этого же года.

В связи с полиморфной клинической картиной саркоидоза в дебюте заболевания пациенты могут обращаться к врачам различных специальностей: пульмонологам, офтальмологам, дерматологам, неврологам [2, 8]. Важно дифференцировать системный саркоидоз от локальной СР – гистологически сходного процесса, который является ответом на известные внешние факторы

(инфекции, опухоли, химические вещества) и не имеет признаков мультисистемного поражения. С учётом неспецифичности симптомов и необходимости исключения вторичных гранулематозных реакций с момента появления клинических или рентгенологических признаков до постановки окончательного диагноза нередко проходит несколько лет [1, 6, 10]. В описанном нами наблюдении с появления первых изменений на КТ ОГК (12.02.25 г.) до верификации диагноза путём гистологического исследования (20.06.25 г.) прошло менее года. Затруднения в диагностике обусловлены как вариабельностью клинической картины, так и необходимостью морфологического подтверждения при исключении других причин гранулематоза [13]. Ускорить постановку диагноза могли бы более раннее выполнение гистологического исследования при наличии стойких рентгенологических изменений и комплексное обследование для выявления внегрудных проявлений заболевания [7, 8].

Необходимо подчеркнуть, что в отличие от системного саркоидоза СР является локализованным гранулематозным ответом на известный провоцирующий фактор (в данном клиническом случае — онкологический процесс) и не имеет тенденции к диссеминации и поражению других органов и систем [6]. Её клиническая картина полностью зависит от основного заболевания, что и определяет диагностическую тактику. Диагноз «Саркоидоподобная реакция» у описанного нами пациента был установлен на основании строго локализованного характера гранулематозного воспаления при полном отсутствии клинико-инструментальных данных за мультисистемность процесса, что является важным критерием для диагностики системного саркоидоза [9–13].

Верификация СР, как правило, происходит при гистологическом исследовании материала, полученного при биопсии по поводу основного заболевания (ацинарная карцинома предстательной железы), и требует тщательного исключения системного гранулематоза [11].

Возникновение СР у онкологических больных — это важный иммунопатологический феномен, отражающий сложное взаимодействие между опухолью и иммунной системой хозяина [6, 15]. Развитие неказеозных эпителиоидноклеточных гранул у онкологических больных, не соответствующих критериям системного саркоидоза, является проявлением СР [8, 14].

Данный гистологический феномен представляет собой клинически значимый парадокс, поскольку он манифестирует на фоне состояния предполагаемой иммуносупрессии, ассоциированной со злокачественным процессом и его лечением [13–15].

Согласно данным литературы, наличие СР при онкологических заболеваниях ассоциировано с более благоприятным прогнозом и меньшей частотой метастазирования. В представленном клиническом наблюдении, несмотря на распространённый первичный процесс, при комплексном стадировании метастазы не были выявлены, что коррелирует с описанным в литературе феноменом [7, 16].

Выбор терапевтической тактики при саркоидозе/СР зависит от выраженности симптомов, функции пораженных органов, активности и прогрессивности заболевания. При бессимптомном течении и отсутствии признаков прогрессирования может быть выбрана наблюдательная тактика в динамике [2, 11].

В представленном клиническом случае развитие гранулематоза было ассоциировано с аденокарциномой предстательной железы. При выполнении контрольной КТ ОГК наблюдалась положительная динамика (регресс очагов) после выполнения радикальной простатэктомии.

Ведение пациентов со вторичной СР, индуцированной злокачественным новообразованием, должно быть направлено на радикальное лечение онкологического процесса. Применение терапии, направленной непосредственно на гранулематоз, в подобных ситуациях не показано, достаточно устранения провоцирующего фактора [3, 9, 14].

### Заключение

Представленный нами анализ клинического случая СР у пациента с диагностированным раком предстательной железы наглядно иллюстрирует наличие патогенетической связи между гранулематозным воспалением и онкологической патологией. Выявление гистологически верифицированной СР, особенно у пациентов старшей возрастной группы, должно трактоваться клиницистами различных специальностей как потенциальный маркер скрыто протекающего онкологического процесса. Отсутствие метастазирования при сочетании злокачественных опухолей и СР, возможно, может рассматриваться как клинически более благоприятный вариант течения онкопатологии различных локализаций.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(5):66-73. Vizel A.A., Vizel I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):66—73. (In Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
2. Леншин А.В., Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Одириев А.Н. Некоторые аспекты из истории изучения саркоидоза. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023;(87):138-152. Lenshin A.V., Il'in A.V., Ignat'eva E.A., Odireev A.N. Some aspects from the history of studying sarcoidosis. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2023;(87):138-152. (In Russ.) doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-138-152
3. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология*. 2017;27(2):250-261. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases. *Pulmonologiya*. 2017;27(2):250-261. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261
4. Muñoz-Hernández P, Valdivia-Mazeyra M, Ancochea J, Alonso Pérez T, Rajas O, Valenzuela C, et al. Tumor-Associated Granulomas Preceding a Diagnosis of Thoracic Sarcoidosis: A Retrospective, Single-Center Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(18):4151. doi: 10.3390/jcm10184151
5. Зайцев А.А., Филон Е.А., Лиходий В.И., Кулагина И.Ц., Терновская Н.А. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов или саркоидная реакция? *Туберкулез и болезни легких*. 2023;6(101):96–101. Zaytsev A.A., Filon E.A., Likhodiy V.I., Kulagina I.Ts., Ternovskaya N.A. Pulmonary Sarcoidosis and Intrathoracic Lymph Node Sarcoidosis or Sarcoid Reaction? *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(6):96-101. (In Russ.) doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-6-96-101
6. Marinos N, Visvikis M, Georgakopoulou VE, Drakopanagiotakis F, Steiropoulos P. Sarcoid-Like Reactions in Breast Cancer Patients: A Report of Two Cases. *Cureus*. 2024;16(7):e64096. doi: 10.7759/cureus.64096
7. Murthi M, Yoshioka K, Cho JH, Arias S, Danna E, Zaw M, et al. Presence of concurrent sarcoid-like granulomas indicates better survival in cancer patients: a retrospective cohort study. *ERJ Open Res*. 2020;6(16):1993–2020. doi: 10.1101/2020.03.28.20046003
8. Di Francesco AM, Pasciuto G, Verrecchia E, Sicignano LL, Gerardino L, Massaro MG, et al. Sarcoidosis and Cancer: The Role of the Granulomatous Reaction as a Double-Edged Sword. *J Clin Med*. 2024;13(17):5232. doi: 10.3390/jcm13175232
9. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26-e51. doi: 10.1164/rccm.202002-0251ST
10. Eggers H, Krüger M, Stange K, Jonigk D, Biancosino C, Rodt T, et al. Sarcoid-Like Lesions Mimicking Pulmonary Metastasis: A Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res Treat*. 2019;42(7-8):382-386. doi: 10.1159/000500206
11. Miedema J, Cinetto F, Smed-Sørensen A, Spagnolo P. The immunopathogenesis of sarcoidosis. *J Autoimmun*. 2024;149:103247. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103247
12. Hachisu Y, Koga Y, Kasama S, Kaira K, Uno S, Yatomi M, et al. The Relationship between Tumor Development and Sarcoidosis in Aspects of Carcinogenesis before and after the Onset of Sarcoidosis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):768. doi: 10.3390/medicina58060768
13. Субботин Ю.А., Плакса И.Л., Бахтиозин Р.Ф., Волконский М.В., Шипулева И.В. Возможности ПЭТ/КТ и МРТ всего тела в диагностике саркоидной реакции. *REJR*. 2018;8(4):229–236. Subbotin Y.A., Plaksa I.L., Bakhtiozin R.F., Volkonskiy M.V., Shipuleva I.V. PET/CT and whole-body MRI in diagnosis of sarcoid reaction. *REJR*. 2018;8(4):229-236. (In Russ.) doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-229-236
14. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: основные положения проекта Федеральных клинических рекомендаций. *Терапия*. 2019;5(31):20–26. Vizel A.A., Vizel I.Y. Sarcoidosis: basic provisions of the project of federal clinical recommendations. *Therapy*. 2019;5(31):20–26. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.5.20-26.
15. El Jammal T, Pavic M, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Sève P. Sarcoidosis and Cancer: A Complex Relationship. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:594118. doi: 10.3389/fmed.2020.594118
16. Sekine C, Kawase K, Yoshida K. Sarcoid-like reaction in a HER2-positive breast cancer patient: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;85:106280. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106280

## Информация об авторах

**Попова Екатерина Алексеевна**, студентка 6 курса института клинической медицины ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3302-4345>; [katerina\\_popova2702@mail.ru](mailto:katerina_popova2702@mail.ru).

**Канаева Татьяна Владимировна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9451-9318>; [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com).

**Кароли Нина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7464-826X>; [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com).

## Information about the authors

**Ekaterina A. Popova**, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3302-4345>; [katerina\\_popova2702@mail.ru](mailto:katerina_popova2702@mail.ru).

**Tatyana V. Kanaeva**, assistant of hospital therapy department, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9451-9318>; [tatyanakanaeva7795@gmail.com](mailto:tatyanakanaeva7795@gmail.com).

**Nina A. Karoli**, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7464-826X>; [nina.karoli.73@gmail.com](mailto:nina.karoli.73@gmail.com).

Получено / Received: 26.10.2025

Принято к печати / Accepted: 29.10.2025

© Коллектив авторов, 2025

DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-144-148

## РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРЕИМУЩЕСТВА РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ»

**А.И. Чесникова<sup>1</sup>, Е.А. Грицаева<sup>2</sup>, Н.С. Скаржинская<sup>1</sup>, И.В. Ковригина<sup>3,4</sup>, О.В. Кириллов<sup>5</sup>,  
Р.А. Чуяко<sup>6</sup>, С.Ю. Чумпинова<sup>7</sup>, А.Е. Кузьмина<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

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

<sup>4</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

<sup>5</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн», Волгоград, Россия

<sup>6</sup>БУ РК «Республиканская больница им. П.П. Жемчужева», Республика Калмыкия, Россия

<sup>7</sup>ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница», Республика Адыгея, Россия

<sup>8</sup>ГБУЗ АО «Городская поликлиника №1», Астрахань, Россия

---

**Для цитирования:** Чесникова А.И., Грицаева Е.А., Скаржинская Н.С., Ковригина И.В., Кириллов О.В., Чуяко Р.А., Чумпинова С.Ю., Кузьмина А.Е. Резолюция Совета экспертов «Преимущества раннего выявления, диспансерного наблюдения и лечения пациентов с предиабетом». *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2025;6(4):144-148. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-144-148.

**Контактное лицо:** Наталья Сергеевна Скаржинская, tasha84@list.ru.

## RESOLUTION OF THE COUNCIL OF EXPERTS “ADVANTAGES OF EARLY DETECTION, FOLLOW-UP AND TREATMENT OF PATIENTS WITH PREDIABETES”

**A.I. Chesnikova<sup>1</sup>, E.A. Gritsaeva<sup>2</sup>, N.S. Skarzhinska<sup>1</sup>, I.V. Kovrigina<sup>3,4</sup>, O.V. Kirillov<sup>5</sup>, R.A. Chuyako<sup>6</sup>,  
S.Y. Chumpina<sup>7</sup>, A.E. Kuzmina<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>4</sup>Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n. a. Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

<sup>5</sup>Volgograd Regional Clinical Hospital for War Veterans, Volgograd, Russia

<sup>6</sup>Maykop City Clinical Hospital, Republic of Adygea, Russia

<sup>7</sup>P.P. Zhemcheev Republican Hospital, Republic of Kalmykia, Russia

<sup>8</sup>Polyclinic No. 1, Astrakhan, Russia

---

**For citation:** Chesnikova A.I., Gritsaeva E.A., Skarzhinska N.S., Kovrigina I.V., Kirillov O.V., Chuyako R.A., Chumpina S.Y., Kuzmina A.E. Resolution of the council of experts “Advantages of early detection, follow-up and treatment of patients with prediabetes”. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2025;6(4):144-148. DOI: 10.21886/2712-8156-2025-6-4-144-148.

**Corresponding author:** Natalia S. Skarzhinskaya, tasha84@list.ru.

6 июня 2025 года в г. Ростове-на-Дону в рамках Межрегиональной конференции Южного федерального округа «Актуальные проблемы хронических неинфекционных заболеваний в практике терапевта» состоялся Совет экспертов «Преимущества раннего выявления, диспансерного наблюдения и лечения пациентов с предиабетом». В работе Совета приняли участие главные внештатные специалисты по терапии Южного федерального округа (ЮФО). Модераторами встречи выступили главный внештатный специалист по ЮФО, профессор Чесникова Анна Ивановна и научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России Лавренова Евгения Александровна.

Участники подчеркнули актуальность рассматриваемых вопросов и необходимость совершенствования подходов к ранней диагностике и сопровождению пациентов с предиабетом. Чесникова А.И. обозначила ключевые цели и задачи совещания: повышение эффективности профилактики, унификацию диагностических алгоритмов и улучшение межрегионального взаимодействия.

Актуальность проведения Совета экспертов обусловлена ростом заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и предиабетом, а также потребностью в согласованных мерах, обеспечивающих своевременное выявление и адекватное диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена. Участники обсудили опыт различных регионов, рассмотрели данные по распространённости предиабета в субъектах ЮФО и определили основные направления совершенствования системы оказания первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) пациентам с предиабетом [1].

Цель Совета экспертов — выявление проблем ранней диагностики нарушений углеводного обмена на разработку мер, направленных на борьбу с модифицируемыми факторами риска и повышение эффективности ДН за пациентами с предиабетом.

В содержательной части мероприятия специалисты представили доклады и поделились практическими наработками по раннему выявлению, ДН и лечению пациентов с предиабетом.

Евгения Александровна Лавренова обозначила проблемы своевременного выявления факторов риска (ФР) развития СД 2 типа и ранних нарушений углеводного обмена в рамках скрининга и профилактических мероприятий (профилактические медицинские осмотры (ПМО) и диспансеризация определенных групп взрослого населения (ДОГВН)). В докладе отмечен не-

уклонный рост распространённости нарушений углеводного обмена, что должно мотивировать врачей всех специальностей быть особенно настороженными в отношении лиц из групп риска. Наряду с высокой распространённостью актуальна проблема недостаточного выявления ФР в рамках профилактических мероприятий, о чём свидетельствует расхождение показателей формы 131/о и реальной распространённости ФР по данным эпидемиологических исследований [2].

Е.А. Лавренова обозначила пути совершенствования профилактических мероприятий, в том числе внедрение опросника для оценки риска развития СД 2 типа, и отметила необходимость изменений в нормативно-правовых актах с указанием более чётких критериев направления пациентов на второй этап ДОГВН, а также внедрения алгоритма маршрутизации пациентов с предиабетом.

В своем выступлении Анна Ивановна Чесникова обратила внимание на низкий охват ДН пациентов с предиабетом, а также отсутствие общепринятой стратегии маршрутизации и ведения таких пациентов. Проблема заключается в том, что в действующих клинических рекомендациях по СД 2 типа нет алгоритма ДН за пациентами с предиабетом, в настоящее время нет и отдельных клинических рекомендаций по предиабету, определяющих частоту и перечень исследований, целевые показатели здоровья, аспекты немедикаментозной и медикаментозной терапии. В докладе отмечено, что методические рекомендации и руководства часто не внедрены в рутинную практику, остаются неформализованными или недостаточно известными профессиональному сообществу. Кроме того, указано на отсутствие кодов R73.0, R73.9 в форме федерального статистического наблюдения № 12 («Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»).

А.И. Чесникова подчеркнула проблему систематического сбора статистических данных по предиабету, что осложняет внедрение региональных профилактических программ и ведение реестров. Важна информационная и образовательная работа с терапевтами, с одной стороны, и с населением — с другой. Безусловно, только улучшение маршрутизации, внедрение единого алгоритма диагностики, применение клинических рекомендаций по ведению пациентов с предиабетом позволит снизить риск развития СД 2 типа и сократить нагрузку на систему здравоохранения.

Н.С. Скаржинская, главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Ростовской области, в своем докладе

отразила необходимость междисциплинарного подхода в диагностике и лечении нарушений углеводного обмена, в том числе предиабета, поскольку это комплексное метаболическое расстройство, затрагивающее эндокринную систему и ряд других органов. Отсутствие командного подхода приводит к «разрозненности» действий со стороны разных специалистов и мешает раннему выявлению заболевания и коррекции образа жизни. Междисциплинарное взаимодействие (терапевтов, эндокринологов, диетологов и др.) должно основываться на единых регламентированных схемах, включающих повторное выявление гликемии, применение шкал риска, обучение пациентов и, при необходимости, назначение метформина.

В рамках своего выступления И.В. Ковригина, главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Краснодарского края, подняла вопрос о том, что пациенты с высоким риском или подтвержденным предиабетом часто не попадают в систему учёта из-за отсутствия регламента и электронных инструментов контроля.

О.В. Кириллов, главный внештатный специалист по терапии Комитета здравоохранения Волгоградской области, в своем докладе продемонстрировал важность унифицирования единых критериев диагностики предиабета и внедрения систематического контроля (повторные лабораторные исследования, динамическое наблюдение), подчеркнул необходимость постановки на ДН лиц с предиабетом. На сегодняшний день отсутствует чёткая регламентация помощи пациентам с предиабетом в рамках программы государственных гарантий. Предиабет относится к группе «Прочие», где объём финансирования ограничен и составляет 12% от средств на ДН, что ограничивает доступность помощи и препятствует исполнению приказа № 168н и положений КР.

Главные внештатные специалисты по терапии ЮФО также обозначили проблему недостаточной осведомленности о значении «пограничных» результатов уровня глюкозы крови и необходимых изменениях в образе жизни, важности рекомендаций по питанию, физической активности и регулярному контролю гликемии, отметили необходимость разработки поддерживающих программ (диета, физическая активность, психологическая поддержка) для пациентов с начальными нарушениями углеводного обмена. По мнению экспертов, назначение метформина на ранних стадиях предиабета возможно в отдельных случаях (выраженные ФР, ожирение и т.п.) и требует индивидуальной оценки, эффективных доз и последующего наблюдения. Применение пролонгированной формы метформи-

на может быть более эффективным, с меньшей частотой возникновения побочных эффектов.

## Заключение

Эксперты подвели итоги дискуссии, подчеркнув значимость комплексного подхода к раннему выявлению и ДН пациентов с предиабетом. В рамках резолюции Совета экспертов главных специалистов по терапии ЮФО выделены проблемы, требующие решения, и разработан план конкретных действий.

### 1. Необходимо внести изменения в нормативно-правовые акты и учетные формы медицинской документации:

1) в нормативно-правовых актах указать чёткие критерии направления на второй этап диспансеризации при гликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л;

2) включить предиабет в перечень нозологий, при наличии которых устанавливается IIIA группа здоровья;

3) включить коды R73.0 и R73.9 в следующие формы:

- форму № 131/о «Сведения о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения»;

- форму № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»;

4) рекомендовать разработать и внедрить отдельный тариф на углублённое профилактическое консультирование.

### 2. Необходимо разработать и внедрить клинические и методические рекомендации:

1) разработать клинические рекомендации по предиабету;

2) внедрить методические рекомендации по ДН пациентов с предиабетом в субъектах ЮФО;

3) сформировать региональный регистр пациентов с предиабетом;

4) утвердить унифицированные алгоритмы для всех уровней помощи (ПМО/ДОГВН — первичное звено — профильные специалисты) с чёткими критериями установления диагноза «предиабет» и порядком дальнейших действий.

### 3. Обеспечить междисциплинарное взаимодействие и подготовку кадров:

1) включить темы по предиабету (вопросы диагностики, маршрутизации, ДН) в программы ДПО для терапевтов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики и др.;

2) обсуждать лучшие практики (обмен опытом) на регулярных совещаниях ГВС по терапии, общей врачебной практики и медицинской профилактики субъектов ЮФО;

3) внедрить опросник FINDRISC для оценки степени риска развития СД 2 типа в ПМО и ДОГВН и в повседневную практику первичного звена здравоохранения в субъектах ЮФО.

4) регламентировать командную работу (терапевт—эндокринолог—диетолог—психолог и др.) по единым схемам.

#### 4. Обеспечить внедрение профилактических программ и информирование населения:

1) масштабировать скрининг предиабета в группах риска в рамках диспансеризации, ПМО и иных профилактических мероприятий;

2) повышать грамотность населения в вопросах здорового образа жизни: информационные кампании (СМИ), «школы здоровья», методические и информационные материалы для пациентов;

3) системно проводить коррекцию питания, рекомендовать физическую активность, отказ от вредных привычек не только при установленном предиабете, но и у лиц с факторами риска.

#### 5. Обеспечить решение организационных вопросов:

1) увеличить охват ДН пациентов с предиабетом; установить целевые показатели охвата и обеспечить мониторинг выполнения;

2) обеспечить цифровые инструменты учёта и мониторинга;

3) рекомендовать разработать дополнительное финансирование профилактических мер и программ скрининга (включая отдельный тариф на углублённое консультирование), чтобы гарантировать равный доступ к обследованиям.

Совет экспертов отмечает высокую актуальность совершенствования системы помощи пациентам с предиабетом для снижения риска развития СД 2 типа и повышения качества здоровья населения.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гринева Е.Н., Мазуров В.И., Халимов Ю.Ш., Бакулин И.Г., Панов А.В., Тыренко В.В., и др. Проект резолюции Экспертного Совета главных специалистов СЗФО по выявлению предиабета и профилактике сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, печени, опорно-двигательного аппарата. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(6):693-699. Grineva E.N., Mazurov V.I., Khalimov Yu.Sh., Bakulin I.G., Panov A.V., Tyrenko V.V., et al. Draft resolution of the expert council of the chief specialists of the North-West Federal District on the identification of prediabetes and the prevention of type 2 diabetes mellitus and related diseases of cardiovascular system, liver, musculoskeletal system. *«Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»)*. 2019;25(6):693-699. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-6-693-699
2. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3007. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3007. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007

#### Информация об авторах

**Чесникова Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Южного федерального округа, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-9323-592X, rostov-ossn@yandex.ru.

**Грицаева Евгения Александровна**, эндокринолог-диетолог, научный сотрудник отдела научно-стратегического развития первичной медико-санитарной помощи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1429-8154, evlavren@gmail.com.

**Скаржинская Наталья Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-5034-8625, tasha84@list.ru.

#### Information about the authors

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Rostov State Medical University, Chief Freelance Specialist in Therapy in the Southern Federal District, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-9323-592X, rostov-ossn@yandex.ru.

**Evgeniya A. Gritsaeva**, endocrinologist and nutritionist, Researcher at the Department of Scientific and Strategic Development of Primary Health Care at the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-1429-8154, evlavren@gmail.com.

**Natalia S. Skarzhinskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 of the Rostov State Medical University, Chief freelance Specialist in Therapy at the Ministry of Health of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-5034-8625, tasha84@list.ru.

**Irina V. Kovrigina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy with a course in OVP (Family

**Ковригина Ирина Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

**Кириллов Олег Владиславович**, к.м.н., начальник ГБУЗ «Волгоградский областной клинический госпиталь ветеранов войн», главный внештатный специалист по терапии Комитета здравоохранения Волгоградской области, Волгоград, Россия, hospital@volganet.ru.

**Чужко Рашид Асланович**, заведующий пульмонологическим отделением ГБУЗ РА «Майкопская городская клиническая больница», главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практики Министерства здравоохранения Республики Адыгея, Майкоп, Республика Адыгея, Россия, rashid\_chuyako93@mail.ru.

**Чумпинова Саглар Юрьевна**, главный врач БУ РК «Республиканская больница им. П.П. Жемчужева», главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Республики Калмыкия, Элиста, Республика Калмыкия, Россия, zlrб@yandex.ru.

**Кузьмина Александра Евгеньевна**, главный врач ГБУЗ АО «Городская поликлиника №1», главный внештатный специалист по терапии Министерства здравоохранения Астраханской области, Астрахань, Россия, a\_e\_kuzmina@mail.ru.

Medicine), Kuban State Medical University; Head of the Outpatient Department of the Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No.1 n. a. Prof. S.V. Ochapovsky of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Chief freelance specialist in therapy at the Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0001-9966-8905, kovriginairina2010@mail.ru.

**Oleg V. Kirillov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Volgograd Regional Clinical Hospital for War Veterans, Chief Freelance Therapy Specialist of the Volgograd Region Health Committee, Volgograd, Russia, hospital@volganet.ru.

**Rashid A. Chuyako**, Head of the Pulmonology Department of the Maikop City Clinical Hospital, Chief Freelance Specialist in Therapy and General Medical Practice at the Ministry of Health of the Republic of Adygea, Adygea, Russia, rashid\_chuyako93@mail.ru.

**Saglar Yu. Chumpinova**, Chief Physician of the Republican Hospital n. a. P.P. Zhemchuev, Chief freelance specialist in therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of the Republic of Kalmykia, Elista, Kalmykia, Russia, zlrб@yandex.ru.

**Alexandra E. Kuzmina**, Chief Physician of City Polyclinic No. 1, chief freelance specialist in therapy of the Ministry of Health of the Astrakhan region, Astrakhan, Russia, a\_e\_kuzmina@mail.ru.

Получено / Received: 07.11.2025







