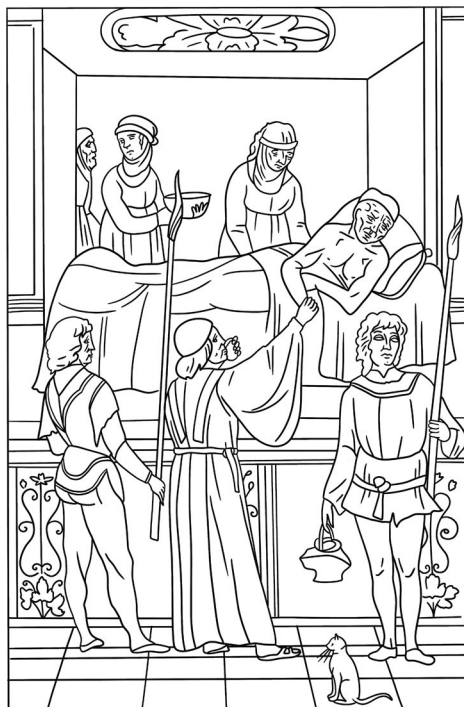


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)  
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—  
7.2025

CONSILIUM | OmniDoctor  
MEDICUM

«Терапевтический архив» –  
научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current  
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science  
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection  
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/  
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,  
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-  
речень ведущих рецензируемых научных жур-  
налов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публи-  
кация основных результатов диссертационных  
исследований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Адрес редакции: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авто-  
ров и договором публичной оферты можно ознако-  
миться на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное  
воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разре-  
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.07.2025  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 600 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Радугапринт»  
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

7.2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН  
«Терапевтический архив»  
награжден медалью  
С.П. Боткина



На XIII Международной  
профессиональной выставке «Пресса»  
журнал удостоен Знака отличия  
«Золотой фонд прессы»

## Vario (разное)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.**  
С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)  
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
С.В. МОИСЕЕВ, чл. - кор. РАН, д.м.н., проф.  
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
А.В. СТАРОДУБОВА, д.м.н., доц.  
О.Ю. ТРУШИНА, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)  
В.В. ФОМИН, акад. РАН, д.м.н., проф.  
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.  
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),  
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),  
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),  
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), К.А. ЗЫКОВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),  
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),  
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),  
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),  
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),  
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),  
Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),  
Р.А. ХАЛЬФИН (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),  
В.О. ЩЕПИН (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания),  
R. KREUTZ (Берлин, Германия), M. LEJA (Рига, Латвия),  
K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),  
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

“**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.)  
is a peer-reviewed medical scientific  
and practical Journal.  
Published 12 times a year.  
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation  
Index, Web of Science (Current Contents Connect,  
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –  
RSCI), Web of Science Core Collection (Science  
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,  
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index  
Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission  
of the Russian Ministry of Education and Science the  
Journal “**Terapevticheskii Arkhiv**” (Ter. Arkh.) includ-  
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific  
Journals published in the Russian Federation in which  
publishing the main results of dissertation research  
for scientific degrees of Candidate of Sciences and  
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: **Terapevt 92**

**Publisher: Consilium Medicum**  
**Publisher’s address:**  
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

**Sales Department:**  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

**Editorial Office address:**  
13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**For publications:**  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of ad-  
vertising materials. The author’s point of view may not  
coincide with the opinion of the editorial board. Only  
articles prepared in accordance with the rules for au-  
thors are accepted for publication. By sending an article  
to the editor, the authors accept the terms of the public  
offer agreement. The rules for authors and the public of-  
fer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru).  
Full or partial reproduction of materials published in the  
Journal is allowed only with the written permission of  
the publisher.

**Catalogue “Pressa Rossii”  
43069 for individual subscribers**

**Signed to print: 25.07.2025**  
**Format 60×90 1/8. The total circulation**  
**is 9 600 copies.**  
**Free price**

**Printing House:**  
**Radugaprint**  
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

7.2025

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



“*Therapeutic Archive*” was awarded  
the S.P. Botkin Medal by Presidium  
of the RAMS



At the XIII International professional  
exhibition “*Press*”, the Journal was awarded  
the “*The Golden Fund of the Press*” Badge  
of Distinction

## Vario (various)

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)  
I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS  
E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
A.V. STARODUBOVA, M.D., Ph.D.  
O.Iu. TRUSHINA, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)  
V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS  
M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

### EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),  
D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),  
E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),  
V.P. ZAITSEV (Moscow), K.A. ZYKOV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),  
V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),  
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),  
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),  
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),  
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),  
E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),  
R.A. HALFIN (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),  
V.O. SHEPIN (Moscow), J.P. GISBERT (Madrid, Spain),  
R. KREUTZ (Berlin, Germany), M. LEJA (Riga, Latvia),  
K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),  
M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**А.В. Аксенова, И.С. Серов, О.А. Белова, С.А. Рачкова, И.Е. Чазова**

Клинический портрет и особенности антигипертензивной терапии у коморбидных больных с артериальной гипертонией и хронической болезнью легких по данным национального регистра АГ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**В.А. Росин, Е.В. Ванеева, Д.А. Дьяконов, Н.В. Глубоковских, С.В. Самарина**

Прогностическое значение экспрессии AIF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

**Е.А. Окишева, О.Ю. Трушина, М.Д. Мадоян, С.Е. Фиданян, А.Д. Солонина, А.В. Жидиляев, А.В. Лычагин, В.В. Фомин**

Анализ безопасности и эффективности антитромботической профилактики после планового тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики

**В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Е.В. Казанцева**

Прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

**Ю.О. Аксенова, А.А. Петрухина, Ю.Ф. Осмоловская, И.В. Жиров, А.Г. Бениашвили, М.А. Морозова, Г.Е. Рупчев, А.А. Галич, О.Н. Толстухина, С.Н. Терещенко**

Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и их влияние на приверженность лечению

## ОБЗОРЫ

**Е.В. Павловская, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова**

Принципы диетотерапии саркопенического ожирения

**А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, О.Б. Тамразова, И.В. Маев**

Распространенность и риск синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с розацеа: систематический обзор и метаанализ

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**А.А. Агаджанян, Н.Т. Хачатрян, О.А. Сивакова, А.А. Соколов, И.Е. Чазова**

Клинический случай применения экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентки с рефрактерным течением артериальной гипертензии

**А.А. Ведерников, Е.М. Межонов, Н.Е. Широков, А.М. Адамчук, В.А. Балина, О.М. Рейтблат, В.И. Ларионова, С.В. Шалаев**

Немного о сфинголипидозах в кардиологии: клинический случай болезни Фабри

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**А.С. Панферов, Н.С. Морозова, О.Ю. Трушина**

История клинических лекций по факультетской терапии от Боткина и Захарына до наших дней

## EDITORIAL ARTICLE

**538 Anna V. Aksenova, Ivan S. Serov, Olga A. Belova, Svetlana A. Rachkova, Irina E. Chazova**

Clinical portrait and features of antihypertensive therapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease according to the national hypertension registry

## ORIGINAL ARTICLES

**545 Vitaly A. Rosin, Elena V. Vaneeva, Dmitry A. Dyakonov, Natalya V. Glubokovskikh, Svetlana V. Samarina**

Prognostic significance of AIF expression in diffuse large B-cell lymphoma

**550 Elena A. Okisheva, Olga Iu. Trushina, Maria D. Madoyan, Svetlana E. Fidanyan, Alyona D. Solonina, Alexey V. Zhidilyaev, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin**

Analysis of the safety and effectiveness of antithrombotic prophylaxis after elective total knee and hip arthroplasty: a prospective single-center real-world study

**556 Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova, Evgeniya V. Kazantseva**

Prognostic significance of pulmonary ventilation disorders in the development of arrhythmia recurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and paroxysmal atrial fibrillation

**562 Yulia O. Aksenova, Angelina A. Petrukina, Yulia F. Osmolovskaya, Igor V. Zhiron, Allan G. Beniashvili, Margarita A. Morozova, George E. Rupchev, Alina A. Galich, Olesia N. Tolstukhina, Sergey N. Tereshchenko**

Cognitive impairment in patients with chronic heart failure and its impact on adherence to treatment

## REVIEWS

**571 Elena V. Pavlovskaya, Oxana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova**

Principles of diet therapy for sarcopenic obesity

**580 Alsu R. Khurmatullina, Yury A. Kucheryavyu, Dmitry N. Andreev, Olga B. Tamrazova, Igor V. Maev**

Prevalence and risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients with rosacea: A systematic review and meta-analysis

## CASE REPORTS

**587 Anna A. Agadzhanian, Narine T. Khachatryan, Olga A. Sivakova, Alexey A. Sokolov, Irina E. Chazova**

The clinical case of use of extracorporeal hemocorrection methods in a female patient with refractory arterial hypertension

**593 Artyom A. Vedernikov, Evgeny M. Mezhonov, Nikita E. Shirokov, Alexandra M. Adamchuk, Valentina A. Balina, Oleg M. Reitblat, Valentina I. Larionova, Sergei V. Shalaev**

A little bit about sphingolipidoses in cardiology: a clinical case of Fabry disease

## HISTORY OF MEDICINE

**600 Alexandr S. Panferov, Natalia S. Morozova, Olga Iu. Trushina**

History of clinical lectures on faculty therapy from Botkin and Zakharyin to the present day



# Клинический портрет и особенности антигипертензивной терапии у коморбидных больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью легких по данным национального регистра АГ

А.В. Аксенова<sup>✉1</sup>, И.С. Серов<sup>2</sup>, О.А. Белова<sup>2</sup>, С.А. Рачкова<sup>2</sup>, И.Е. Чазова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ОБУЗ «Кардиологический диспансер», Иваново, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – две основные причины смерти в мире. Исследования показывают тесную взаимоотягачивающую связь артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ. Антигипертензивная терапия (АГТ) у больных АГ и ХОБЛ имеет ряд особенностей, ее цель – снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности от ССЗ без ухудшения функции легких.

**Цель.** Проанализировать данные больных АГ и ХОБЛ, включенных в национальный регистр, для определения отягощенности факторами сердечно-сосудистого риска (ССР), сопутствующими ССЗ, цереброваскулярными заболеваниями и хронической болезнью почек, ожирением, сахарным диабетом, подагрой, а также особенностей АГТ.

**Материалы и методы.** Выполнен сравнительный анализ пациентов регистра АГ (проводился в амбулаторно-поликлинических учреждениях) в зависимости от наличия ( $n=3323$ ) или отсутствия ( $n=54\ 073$ ) ХОБЛ. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

**Результаты.** Распространенность ХОБЛ у пациентов с АГ составила 5,8% (3323 случая). Наличие ХОБЛ у пациентов с АГ вне зависимости от пола и возраста было статистически значимо ассоциировано с более высокими шансами ишемической болезни сердца [отношение шансов (ОШ) 2,21, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,06–2,38;  $p<0,001$ ], инфаркта миокарда в анамнезе (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,59–1,87;  $p<0,001$ ), хронической сердечной недостаточности (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,82–2,1;  $p<0,001$ ), острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,07–1,46;  $p=0,004$ ), транзиторной ишемической атаки (ОШ 2,9, 95% ДИ 2,31–3,59;  $p<0,001$ ), фибрилляции предсердий (ОШ 1,68, 95% ДИ 1,45–1,93;  $p<0,001$ ). Больные АГ и ХОБЛ по сравнению с больными АГ без сопутствующей ХОБЛ чаще получали препараты из группы антагонистов рецепторов к ангиотензину II (22,7% vs 17,7%). Препараты из группы  $\beta$ -адреноблокаторов больным АГ и ХОБЛ назначали реже на 4%, чем больным АГ без ХОБЛ. Факторы ССР, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, подагра, обструктивное апноэ сна, у больных АГ и ХОБЛ встречались чаще.

**Заключение.** Пациенты с ХОБЛ и АГ имеют большую частоту факторов риска ССЗ и коморбидных патологий. Они требуют более пристального внимания при обследовании и во время подбора АГТ. Пациентам с АГ и ХОБЛ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta$ -адреноблокаторы назначают реже, чем пациентам с АГ без ХОБЛ, из-за возможных побочных эффектов и противопоказаний.

**Ключевые слова:** регистр АГ, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов

**Для цитирования:** Аксенова А.В., Серов И.С., Белова О.А., Рачкова С.А., Чазова И.Е. Клинический портрет и особенности антигипертензивной терапии у коморбидных больных с артериальной гипертензией и хронической болезнью легких по данным национального регистра АГ. Терапевтический архив. 2025;97(7):538–544. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203295

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Актуальность

Процесс демографического «старения» населения приводит к увеличению числа пациентов, имеющих несколько хронических заболеваний одновременно. В настоящее время сердечно-сосудистые (ССЗ) и респираторные заболевания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности в мире [1–3]. Высока их распространенность и в России. В силу общности факторов риска, приводящих к их развитию, часто сочетаются артериаль-

ная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). С одной стороны, метаанализ данных 18 176 пациентов показал более частую заболеваемость АГ у пациентов с ХОБЛ [отношение рисков (ОР) 1,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–1,56;  $p=0,0007$ ] [4], с другой стороны, частота выявления ХОБЛ у больных АГ высока и достигает 25% [5]. По данным исследования ЭССЭ-РФ на 2023 г., распространенность АГ составляет 53,9% [6]. Будучи причиной 54% острых нарушений мозгового кро-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: aksenovaannav@gmail.com

Серов Иван Сергеевич – врач-терапевт ОБУЗ «Кардиологический диспансер»

Белова Ольга Анатольевна – зам. глав. врача по организационно-методической работе ОБУЗ «Кардиологический диспансер»

Рачкова Светлана Алексеевна – глав. врач ОБУЗ «Кардиологический диспансер»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

<sup>✉</sup>Anna V. Aksenova. E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Ivan S. Serov. ORCID: 0009-0007-8543-1326

Olga A. Belova. ORCID: 0000-0002-7164-0086

Svetlana A. Rachkova. ORCID: 0000-0003-0833-8201

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Clinical portrait and features of antihypertensive therapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease according to the national hypertension registry

Anna V. Aksenova<sup>✉1</sup>, Ivan S. Serov<sup>2</sup>, Olga A. Belova<sup>2</sup>, Svetlana A. Rachkova<sup>2</sup>, Irina E. Chazova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Cardiological Dispensary, Ivanovo, Russia

### Abstract

**Background.** Cardiovascular diseases (CVD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are the two leading causes of death in the world. Studies show a close mutually aggravating relationship between arterial hypertension (AH) and COPD. Antihypertensive therapy in patients with AH and COPD has a number of features, aiming to reduce the risk of developing cardiovascular complications and mortality from CVD without worsening lung function.

**Aim.** To analyze the data of patients with AH and COPD included in the national registry to determine the burden of CVD risk factors, concomitant cardiovascular, cerebrovascular diseases and chronic kidney disease, obesity, diabetes mellitus, gout and characteristics of antihypertensive therapy.

**Materials and methods.** A comparative analysis of patients of the hypertension registry (conducted in outpatient clinics) was performed depending on the presence ( $n=3323$ ) or absence ( $n=54073$ ) of chronic obstructive pulmonary disease. Statistical analysis of the obtained data were performed using the R 4.3.3 statistical computing environment (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**Results.** The prevalence of COPD in patients with hypertension was 5.8% (3323 cases). The presence of COPD in patients with hypertension, regardless of gender and age, was statistically significantly associated with higher odds of having coronary artery disease [odds ratio (OR) 2.21, 95% confidence interval (CI) 2.06–2.38;  $p<0.001$ ], a history of myocardial infarction (OR 1.73, 95% CI 1.59–1.87;  $p<0.001$ ), chronic heart failure (OR 1.95, 95% CI 1.82–2.1;  $p<0.001$ ), a history of acute cerebrovascular accident (OR 1.25, 95% CI 1.07–1.46;  $p=0.004$ ), transient ischemic attack (OR 2.9, 95% CI 2.31–3.59;  $p<0.001$ ), atrial fibrillation (OR 1.68, 95% CI 1.45–1.93;  $p<0.001$ ). Patients with hypertension and COPD more often received drugs from the group of angiotensin-II receptor antagonists than patients with hypertension without COPD (22.7% vs 17.7%). The prescription of drugs from the group of beta-blockers in patients with hypertension and COPD was lower by 4%. Cardiovascular risk factors, comorbidities such as diabetes mellitus, gout, obstructive sleep apnea in patients with hypertension and COPD are more common.

**Conclusion.** Patients with COPD and hypertension have a higher incidence of risk factors, CVD and comorbid pathologies. They require closer attention during examination and during the selection of antihypertensive therapy. In patients with hypertension and COPD, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and beta-blockers are prescribed less frequently than in patients with hypertension without COPD due to possible side effects and contraindications.

**Keywords:** hypertension registry, arterial hypertension, antihypertensive therapy, chronic lung disease, myocardial infarction, chronic heart failure, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers

**For citation:** Aksenova AV, Serov IS, Belova OA, Rachkova SA, Chazova IE. Clinical portrait and features of antihypertensive therapy in comorbid patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease according to the national hypertension registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):538–544. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203295

вообращения (ОНМК) и 47% случаев заболевания ишемической болезнью сердца (ИБС) [2], АГ считается модифицируемым фактором риска [7, 8]. Возможность снижения сердечно-сосудистой смертности, заболеваемости ИБС на 25%, риска инсульта на 35% и хронической сердечной недостаточности (ХСН) на 50% при достижении целевых значений артериального давления определяет важность своевременного и адекватного лечения АГ [9]. ХОБЛ – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [3]. Заболеваемость ХОБЛ в России также высока и составляет 21,6% [10] среди болезней органов дыхания и 15,3% в общей популяции [11]. ХОБЛ тесно связана с ССЗ, включая ИБС, ОНМК и фибрилляцию предсердий (ФП) [12–14]. Синергизм ХОБЛ и ССЗ через общие биологические, социальные и экологические факторы риска (старение, профессиональная деятельность, курение или воздействие загрязнения воздуха) [15] приводит к усилению как легочных, так и сердечно-сосудистых, острых и хронических, местных и системных патофизиологических процессов [16–20]. Так, у больных с ССЗ и ХОБЛ более чем в 2 раза выше частота госпитализации и смертности, чем у больных без ХОБЛ [21, 22]. Исследования демонстрируют сильную связь ХОБЛ и АГ как в различных возрастных категориях, так и в общей популя-

ции (исследование NHANES 1999–2018 гг.) [23]. Пациент с ХОБЛ имеет практически одинаковую вероятность умереть и от ССЗ, и от развития респираторных осложнений [24]. Увеличение риска смерти у пациентов с ХОБЛ и АГ обуславливает необходимость многокомпонентного современного медикаментозного лечения обеих патологий, отказа от курения, иммунизации, контроля факторов риска. Помимо улучшения выживаемости пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией, важная цель терапии – улучшение качества жизни. Распространено мнение, что ряд препаратов, назначаемых для лечения АГ, может приводить к усугублению бронхообструкции. Наибольшее количество споров разгорается при обсуждении назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [препаратов 1-й линии при лечении АГ] и  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Несмотря на большое количество исследований, подтверждающих безопасность назначения этих групп препаратов у пациентов с ХОБЛ, в реальной клинической практике такие препараты им назначают реже, чем необходимо, и эффективность терапии в предотвращении развития сердечно-сосудистых катастроф снижается.

**Цель исследования** – анализ частоты распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), ССЗ, цереброваскулярных осложнений, поражения почек и наличия сахарного диабета (СД), других сопутствующих заболеваний и особенностей антигипертензивной терапии (АГТ) у больных АГ в зависимости от наличия ХОБЛ по данным национального регистра АГ.

### Материалы и методы

Статистический анализ данных проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Выполнен сравнительный анализ пациентов регистра АГ (в амбулаторно-поликлинических учреждениях) в зависимости от наличия ( $n=3323$ ) или отсутствия ( $n=54\ 073$ ) ХОБЛ. Детальная характеристика национального регистра АГ описана ранее [25, 26]. Анализировали факторы ССР, наличие ССЗ [ИБС, ХСН, инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе], СД, поражения почек, ОНМК в анамнезе, проведение АГТ и гипополипидемической терапии (ГЛТ) статинами. Критерии включения – наличие диагноза АГ или гипертонической болезни, возраст старше 18 лет. Данные описательной статистики представлены в виде абсолютной и относительной частот для качественных переменных и медианы ( $Me$ , 1 и 3-й квартили) – для количественных. Для биномиальных пропорций при оценке границ 95% ДИ использовался метод Уилсона. Для количественных показателей при сравнении двух групп использовался тест Манна–Уитни. Для анализа ассоциации категориальных переменных применялся тест  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки силы ассоциации категориальных и количественных предикторов с бинарными зависимыми переменными (в том числе с поправкой на ковариаты) использовалось отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ. Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Распространенность ХОБЛ у пациентов с АГ составила 5,8% (3323 случая). Подавляющее число больных имели отягощенный семейный анамнез как по ИБС, так и по АГ по данным регистра АГ. Однако различий в частоте случаев отягощенного семейного анамнеза по ИБС не было (48,1% vs 45,5% с ХОБЛ и без нее соответственно), а семейный анамнез АГ реже встречался у больных ХОБЛ (70% vs 74,1%); **табл. 1.**

Несмотря на отсутствие различий в частоте случаев отягощенного семейного анамнеза по ИБС и даже более низкую частоту отягощенного семейного анамнеза по АГ, больные ХОБЛ значительно сильнее были отягощены факторами ССР и сопутствующими заболеваниями. Курение в прошлом или настоящем, заболевания легких и верхних дыхательных путей [бронхиальная астма (БА) и обструктивное апноэ во время сна] гораздо чаще отмечались у больных ХОБЛ. Более частый прием алкоголя и диагноз «цирроз печени» также чаще ставили больным АГ и ХОБЛ, чем больным АГ без ХОБЛ. Так, больные АГ и ХОБЛ – это преимущественно мужчины (54,7% vs 39,5% с ХОБЛ и без нее соответственно) с вредными привычками: в 1,3 раза чаще отмечалось употребление алкоголя (49,9% vs 39,3% с ХОБЛ и без нее соответственно), в 1,8 раза чаще пациенты отмечали, что курили ранее, и в 1,9 раза чаще продолжали курить на момент визита к врачу, кроме того, наблюдался более низкий уровень физической подготовки (низкий/средний/высокий – 43,3/48,4/8,4% vs 33,8/56,4/9,8%). Нерациональное питание также чаще отмечено у пациентов с АГ и ХОБЛ, чем с АГ без ХОБЛ (62,9% vs 56,2% соответственно), и, несмотря на отсутствие различий средних значений индекса массы тела (ИМТ), показатели соответствовали избыточной массе тела: 28,8 и 28,5 кг/м<sup>2</sup> – частота ожирения (в том числе абдоминального), СД 2-го типа выше у больных ХОБЛ (**табл. 2**).

**Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ в зависимости от наличия ХОБЛ**

**Table 1. Characteristics of patients with arterial hypertension (AH) depending on the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

Характеристика	Пациенты без ХОБЛ ( $n=54\ 073$ )	Пациенты с ХОБЛ ( $n=3323$ )	$p$
Место жительства, % (абс.)			0,815
город	80,1 (43 286)	79,9 (2654)	
село	19,9 (10 787)	20,1 (669)	
<b>Факторы ССР</b>			
Пол, % (абс.)			<0,001
жен	60,5 (32 690)	45,3 (1504)	
муж	39,5 (21 383)	54,7 (1819)	
Возраст, лет, $Me$ [25; 75]	62,6 [55,0; 71,1]	64,3 [57,3; 72,2]	<0,001
Курение в анамнезе, % (абс.)	28,3 (10 035/35 402)	50,8 (1167/2295)	<0,001
Активное курение, % (абс.)	19,9 (7032/35 402)	38 (873/2295)	<0,001
Уровень физической активности, % (абс.)			<0,001
низкий	33,8 (12 582/37 211)	43,3 (1002/2316)	
средний	56,4 (20 975/37 211)	48,4 (1120/2316)	
высокий	9,8 (3654/37 211)	8,4 (194/2316)	
Рациональное питание, % (абс.)	43,8 (15542/35 514)	37,1 (823/2219)	<0,001
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), $Me$ [25; 75]	28,5 [25,9; 32]	28,8 [25,7; 32,9]	0,053
ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> , % (абс.)	38,1 (10 711/28 088)	41,3 (776/1880)	0,007
Окружность талии, см, $Me$ [25; 75]	90 [81; 98]	94 [86; 102]	<0,001
Абдоминальное ожирение, % (абс.)	38,7 (3750/9684)	45,9 (293/639)	<0,001
Семейная история случаев раннего развития ИБС, % (абс.)	45,5 (9328/20 493)	48,1 (703/1462)	0,061
Семейная история АГ, % (абс.)	74,1 (22 749/30 696)	70 (1401/2001)	<0,001
Употребление алкоголя, % (абс.)	39,3 (13 569/34 565)	49,9 (1067/2138)	<0,001

Среди метаболических нарушений отмечено в 2 раза более частое наличие подагры. Факторы риска (пожилой возраст, курение, малоподвижный образ жизни) не только часто сосуществуют, но и являются общими для ХОБЛ и ССЗ [16, 27, 28]. Настоящий анализ позволил выделить группу больных АГ, у которых, помимо ХОБЛ, наличие таких дополнительных заболеваний, как синдром обструк-

**Таблица 2. Выявляемость коморбидных заболеваний у пациентов с АГ в зависимости от наличия ХОБЛ****Table 2. Detection of comorbid diseases in patients with AH depending on the presence of COPD**

Коморбидные заболевания и состояния, % (абс.)	Пациенты без ХОБЛ (n=54 073)	Пациенты с ХОБЛ (n=3323)	p
БА	0 (0)	18,4 (612)	<0,001
Обструктивное апноэ во время сна	0,2 (123)	1,5 (50)	<0,001
Подагра	0,5 (292)	1 (32)	0,002
Цирроз печени	0,1 (46)	0,4 (14)	<0,001
СД	15,6 (8454)	17,4 (577)	0,008
СД 2-го типа	15,2 (8213)	16,9 (563)	0,007
СД 1-го типа	0,4 (241)	0,4 (14)	0,944
Метаболический синдром	47,5 (1094/2305)	45,7 (86/188)	0,706

тивного апноэ во время сна, подагра, вероятно, приводит к более высокому ССР. Сравнительный анализ частоты ССЗ у больных АГ в зависимости от наличия ХОБЛ показал значительно большую отягощенность ССЗ у больных с АГ и ХОБЛ. ИБС, наличие стенокардии, ИМ в анамнезе и, как следствие, развитие ХСН значительно выше у данной категории больных. Отмечалась высокая распространенность ИБС: этот диагноз имели 40,3% больных без ХОБЛ и 59,9% больных АГ с ХОБЛ (табл. 3).

Наличие ХОБЛ у пациентов с АГ вне зависимости от пола и возраста статистически значимо ассоциировано с более высокими шансами наличия ИБС (ОШ 2,21, 95% ДИ 2,06–2,38;  $p < 0,001$ ), включая стенокардию напряжения (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,87–2,16;  $p < 0,001$ ) и ИМ (ОШ 1,73, 95% ДИ 1,59–1,87;  $p < 0,001$ ). ИМ перенесли 16,4% больных АГ без ХОБЛ и 25,3% больных АГ с ХОБЛ. ХСН также была широко распространена у больных АГ (47,9% без ХОБЛ и 64,2% с ХОБЛ): ОШ 1,95, 95% ДИ 1,82–2,1;  $p < 0,001$ . ОНМК в анамнезе зафиксировано у 4,5% пациентов без ХОБЛ и 5,6% с ХОБЛ: ОШ 1,25, 95% ДИ 1,07–1,46;  $p = 0,004$ . Также в 3 раза чаще отмечены транзиторная ишемическая атака (1% vs 2,9%, ОШ 2,9, 95% ДИ 2,31–3,59;  $p < 0,001$ ) и ФП (4,2% vs 6,9%, ОШ 1,68, 95% ДИ 1,45–1,93;  $p < 0,001$ ). Хроническая болезнь почек (ХБП) выявлена почти у каждого третьего пациента регистра АГ. При этом, несмотря на большую частоту таких факторов риска ХБП, как ожирение и СД 2-го типа у пациентов с АГ и ХОБЛ, частота ХБП (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) между группами с ХОБЛ и без нее статистически значимо не различалась (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,88–1,06;  $p = 0,512$ ).

Терапия АГ у больных ХОБЛ должна быть направлена на снижение частоты сердечно-сосудистых исходов и смертности [17, 29], в то же время следует избегать дополнительного ухудшения дыхательной функции и обострения ХОБЛ. При этом зачастую больные находятся на терапии бронходилататорами и глюкокортикостероидами, которые могут дополнительно приводить к повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений. Препараты 1-й линии АГТ назначали в соответствии с клиническими рекомендациями большинству больных АГ, вне зависимости от наличия ХОБЛ (табл. 4).

**Таблица 3. Выявляемость ССЗ у пациентов с АГ в зависимости от наличия ХОБЛ****Table 3. Detection of cardiovascular diseases in patients with AH depending on the presence of COPD**

Сердечно-сосудистые заболевания, % (абс.)	Пациенты без ХОБЛ (n=54 073)	Пациенты с ХОБЛ (n=3323)	p
ИБС	40,27 (21777)	59,86 (1989)	<0,001
Стенокардия	25,26 (13661)	40,42 (1343)	<0,001
ИМ	16,41 (8875)	25,31 (841)	<0,001
ХСН	47,87 (25884)	64,22 (2134)	<0,001
ОНМК в анамнезе	4,49 (2429)	5,57 (185)	0,004
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе	1,01 (544)	2,86 (95)	<0,001
Дисциркуляторная энцефалопатия	14,06 (7605)	20,37 (677)	<0,001
Расслаивающая аневризма аорты в анамнезе	0,09 (47)	0,27 (9)	<0,001
ФП	4,24 (2295)	6,92 (230)	<0,001
Атеросклеротическое поражение периферических артерий	9,5 (5112)	18,1 (600)	<0,001
ХБП (СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	29,6 (9704/32781)	28,96 (666/2300)	0,512

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Частота назначения блокаторов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не различалась между группами пациентов с ХОБЛ и без нее и составляла 80%. Однако больные АГ и ХОБЛ чаще получали препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (22,7% vs 17,7%). Этот факт можно объяснить более выраженным побочным эффектом – развитием кашля при применении ИАПФ у этой группы больных [30], хотя существуют и данные, что ИАПФ могут способствовать ограничению прогрессирования эмфиземы и снижения функции легких у пациентов с ХОБЛ [31].

Назначение  $\beta$ -АБ больным с нарушениями функции легких сопряжено с рядом ограничений. Имеющиеся данные исследований разноречивы. Показано, что  $\beta$ -АБ могут привести к развитию бронхоспазма [32]. В то же время метаанализ ряда исследований указывает на отсутствие улучшения бронхиальной проходимости и негативное влияние на прогноз у больных БА [33] и снижение смертности у больных ХОБЛ и ССЗ [34, 35]. Препараты из группы  $\beta$ -АБ больным АГ и ХОБЛ назначали реже на 4% по сравнению с больными АГ без ХОБЛ. Пациентам с АГ без ХОБЛ  $\beta$ -АБ (52,9%) назначали чаще, чем того требовали очевидные дополнительные показания к их назначению – ИБС (40,3%), ИМ в анамнезе (16,4%), ХСН (47,9%) и ФП (4,2%). У пациентов с АГ без ХОБЛ ситуация иная. У этой категории пациентов, гораздо более отягощенных ССЗ, требующими назначения  $\beta$ -АБ [ИБС (59,9%), ИМ (25,3%), ХСН (64,2%) и ФП (6,9%)], применение  $\beta$ -АБ было недостаточным и составило только 48,9%. Препараты из группы блокаторов кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда назначались каждому шестому больному АГ без сопутствующей ХОБЛ и каждому пятому больному АГ и ХОБЛ (21% vs 15,9%), БКК



**Таблица 4. АГТ у пациентов с АГ в зависимости от наличия ХОБЛ**

**Table 4. Antihypertensive therapy in patients with AH depending on the presence of COPD**

Группы антигипертензивных препаратов и статины, % (абс.)	Больные без ХОБЛ (n=54 073)	Больные с ХОБЛ (n=3323)	<i>P</i>
Ингибиторы АПФ	63,4 (34 302)	58,5 (1943)	<0,001
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	17,7 (9559)	22,7 (754)	<0,001
β-АБ	52,9 (28 619)	48,9 (1624)	<0,001
БКК дигидропиридинового ряда	15,9 (8617)	21 (699)	<0,001
БКК недигидропиридинового ряда	2,3 (1269)	6,3 (209)	<0,001
АМР	14,6 (7890)	24,6 (818)	<0,001
ПД	7,2 (3916)	15,4 (513)	<0,001
Другие антигипертензивные препараты	0,9 (496)	2,2 (73)	<0,001
Тиазидные диуретики	21,1 (11 425)	20,6 (685)	0,494
Тиазидоподобные диуретики	10,8 (5836)	10,2 (339)	0,299
Агонисты имидазолиновых рецепторов	1,3 (710)	1,7 (56)	0,082
α-АБ	0,6 (330)	0,9 (30)	0,050
Антагонисты рецепторов неприлизина	0 (15)	0,4 (13)	<0,001
Статины	39 (21 109)	46,7 (1551)	<0,001

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

недигидропиридинового ряда назначались в 2 раза чаще больным АГ и ХОБЛ (6,3% vs 2,3%). Несмотря на то, что сочетание АГ с ХОБЛ и/или БА требует осторожности при назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (из-за высокой вероятности развития гипокалиемии при их совместном применении с β<sub>2</sub>-агонистами и особенно системными стероидами), в нашем исследовании частота назначения данных препаратов не различалась между группами больных. При этом каждый третий больной получал терапию препаратами этих групп. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) и петлевые диуретики (ПД) назначались в 2 раза чаще больным АГ и ХОБЛ по сравнению с больными АГ без ХОБЛ: АМР – 24,6% vs 14,6%, ПД – 15,4% vs 7,2%. Назначение статинов было недостаточным как в группе АГ с ХОБЛ, так и без ХОБЛ (46,7% vs 39%), так как значительно большее число пациентов этих групп имели диагноз ИБС и другие показания к назначению этой группы препаратов. Необходимость более ответственного подхода к назначению ГЛТ пациентам с АГ и ХОБЛ подчеркивает недавний метаанализ 10 исследований, продемонстрировавший дополнительную пользу от назначения статинов больным ХОБЛ и ССЗ [36].

## Заключение

Больные ХОБЛ и АГ, в силу общности факторов ССР, значительно большеотягощены ССЗ, такими как ИБС, ФП, ХСН, ИМ и ОНМК в анамнезе. Это подчеркивает необходимость более детального обследования у такой категории больных для выявления и своевременного лечения патологий сердечно-сосудистой системы. Контроль факторов риска, в том числе отказ от курения и нормализация массы тела, проведение АГТ и ГЛТ могут изменить естественное течение болезни у пациентов с ХОБЛ и АГ и предотвратить развитие осложнений. Необходимо активное выявление коморбидных заболеваний у больных АГ и ХОБЛ и проведение терапии [20, 37, 38] в соответствии с клиническими рекомендациями, что может заполнить пробелы в клинической помощи этим пациентам и улучшить их долгосрочный прогноз.

Это исследование имеет некоторые ограничения, которые следует учитывать. Будучи поперечным исследованием, оно не предоставляет анализа причинно-следственных связей.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования «Изучение современных фенотипов артериальной гипертензии, включая вторичные формы, с целью создания персонализированных методов лечения» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №237). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (Minutes No. 237). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия  
 АГТ – антигипертензивная терапия  
 АМР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов  
 БА – бронхиальная астма  
 БКК – блокатор кальциевых каналов  
 ГЛТ – гиполипидемическая терапия  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков  
 ОШ – отношение шансов  
 ПД – петлевой диуретик  
 СД – сахарный диабет  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССР – сердечно-сосудистый риск  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ФП – фибрилляция предсердий  
 β-АБ – β-адреноблокаторы

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60655-8
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2024. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 29.12.2023.
- Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(8):631-9. DOI:10.1016/S2213-2600(15)00241-6
- Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7-34 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatello LG, et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Systemic Hypertension*. 2020;17(3):7-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200294
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3785 [Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, 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 Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785
- Whelton PK, Carey RM, Aronson WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Hypertension*. 2018;71(6):e140-4]. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. DOI:10.1161/HYP.0000000000000065
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Antonakoudis G, Poulimenos L, Kifnidis K, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. *Hippokratia*. 2007;11(3):114-9.
- Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., и др., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292-297 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, et al, on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202646
- Концева А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., и др. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пулмонология*. 2019;29(2):159-66 [Kontsevaya AV, Mukaneyeva DK, Balanova YA, et al. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):159-66 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166
- Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-6. DOI:10.1183/09031936.03.00051502
- Engström G, Hedblad B, Valind S, Janzon L. Increased incidence of myocardial infarction and stroke in hypertensive men with reduced lung function. *J Hypertens*. 2001;19(2):295-301. DOI:10.1097/00004872-200102000-00017
- Климова А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В., и др. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертензией, поступающих в специализированный кардиологический стационар. *Системные гипертензии*. 2023;20(1):35-43 [Klimova AA, Ambatello LG, Smolyakova EV, et al. The frequency of detection of comorbid bronchoobstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiologist hospital. *Systemic Hypertension*. 2023;20(1):35-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2075-082X-2023-1-35-43
- Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-61. DOI:10.1164/rccm.201201-0034OC
- Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые заболевания и хронические обструктивные болезни легких: патфизиологические особенности и выбор тактики лечения. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):78-83 [Ambatiello LG, Chazova IE. Cardiovascular and chronic obstructive pulmonary diseases: pathophysiological processes and treatment tactics. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000456
- Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):13-8 [Ovsyannikov ES, Avdeev SN, Budnevsky AV. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(3):13-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.03.000265
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018;27(149):180057. DOI:10.1183/16000617.0057-2018
- Rogliani P, Calzetta L, Martínez-García MÁ, et al. Cardiovascular disease in COPD. In: *Cardiovascular Complications of Respiratory Disorders*. ERS Monograph. 2020:47-65.
- Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013;143(3):798-807. DOI:10.1378/chest.12-0938
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005;128(4):2068-75. DOI:10.1378/chest.128.4.2068

22. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750524. DOI:10.1177/1753465817750524
23. Liang X, Chou OHI, Cheung BM. The Association Between Systemic Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018: A Cross-sectional Study. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2023;10(2):190-8. DOI:10.15326/jcopdf.2022.0306
24. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD.* 2010;7(5):375-82. DOI:10.3109/15412555.2010.510160
25. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения. *Государство и медицина. Атмосфера. Кардиология.* 2006;3:43-4 [Oshchepkova EV, Dovgalevsky PYa, Gridnev VI. Registry of arterial hypertension in primary healthcare. *State and medicine. Atmosphere. Cardiology.* 2006;3:43-4 (in Russian)].
26. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ.* 2014;1:0202 [Oshchepkova EV, Dovgalevsky PYa, Gridnev VI, et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT.* 2014;1:0202 (in Russian)]. DOI:10.15275/cardioit.2014.0202
27. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:871-88. DOI:10.2147/COPD.S49621
28. Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: Acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(9):1046-8. DOI:10.1164/rccm.201309-1651ED
29. Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):353-63. DOI:10.1056/NEJMra1805377
30. Song WJ, Niimi A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Asthma, and Cough: Relighting the Torch. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(9):3440-1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.07.002
31. Polverino F, Celli BR, Owen CA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Breathing New Life into Old Cardiovascular Drugs? *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(11):1718. DOI:10.1513/AnnalsATS.201707-613LE
32. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2021;11(1):452. DOI:10.1038/s41598-020-79837-3
33. Bennett M, Chang CL, Tatley M, et al. The safety of cardioselective  $\beta$ 1-blockers in asthma: literature review and search of global pharmacovigilance safety reports. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00801-2020. DOI:10.1183/23120541.00801-2020
34. Dos Santos NC, Camelier AA, Menezes AK, et al. Effects of the Use of Beta-Blockers on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Cardiovascular Comorbidities: Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2024;87(3):261-81. DOI:10.4046/trd.2024.0013
35. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, et al. Association of  $\beta$ -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020;41(46):4415-22. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa793
36. Zhang W, Zhang Y, Li C-W, et al. Effect of statins on COPD. *Chest.* 2017;152(6):1159-68. DOI:10.1016/j.chest.2017.08.015
37. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):73-83. DOI:10.1016/S2213-2600(12)70060-7
38. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Wouters EFM, Franssen FME. Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):911-24. DOI:10.1016/S2213-2600(16)00097-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2025



OMNIDOCTOR.RU



# Прогностическое значение экспрессии AIF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

В.А. Росин, Е.В. Ванеева<sup>✉</sup>, Д.А. Дьяконов, Н.В. Глубоковских, С.В. Самарина

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА, Киров, Россия

## Аннотация

**Введение.** Дисрегуляция апоптоза при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) способствует усилению пролиферации опухоли, а также формированию резистентности к лечению. Одно из актуальных направлений молекулярных исследований – изучение механизма программируемой гибели клеток – апоптоза. Белок AIF (Apoptosis Inducing Factor) участвует в регуляции каспаз-независимого пути гибели клеток и считается потенциальным предиктором течения ДВККЛ.

**Цель.** Оценить прогностическое значение экспрессии AIF при ДВККЛ.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 100 пациентов с ДВККЛ. Больные получали стандартную терапию 1-й линии по схеме R-CHOP. Выполнены гистологические, иммуногистохимические исследования лимфоузлов и/или других вовлеченных в патологический процесс органов. Проведен морфометрический подсчет данных с определением процентной доли опухолевых клеток, экспрессирующих AIF. С помощью ROC-анализа установлено пороговое значение, равное 57% опухолевых клеток, экспрессирующих AIF. С учетом порога пациентов разделили на группы с высоким (надпороговым) и низким (подпороговым) уровнем белка. Расчет общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) производили с помощью метода Каплана–Мейера с графическим построением соответствующих кривых, уровни факторов сравнивали с помощью критерия log-rank test. Независимое влияние факторов на течение ДВККЛ определяли с помощью многофакторного анализа регрессии Кокса.

**Результаты.** Подпороговый уровень AIF связан с низкими показателями ОВ и БПВ пациентов (34,9 и 48,8% соответственно). В результате многофакторного анализа Кокса установлено, что белок AIF – независимый прогностический маркер течения ДВККЛ.

**Заключение.** Подпороговое значение экспрессии AIF связано с низкой ОВ и БПВ пациентов.

**Ключевые слова:** ДВККЛ, диффузная В-крупноклеточная лимфома, AIF, общая выживаемость

**Для цитирования:** Росин В.А., Ванеева Е.В., Дьяконов Д.А., Глубоковских Н.В., Самарина С.В. Прогностическое значение экспрессии AIF при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Терапевтический архив. 2025;97(7):545–549. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203269

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Prognostic significance of AIF expression in diffuse large B-cell lymphoma

Vitaly A. Rosin, Elena V. Vaneeva<sup>✉</sup>, Dmitry A. Dyakonov, Natalya V. Glubokovskikh, Svetlana V. Samarina

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russia

## Abstract

**Background.** Dysregulation of apoptosis in diffuse B-large cell lymphoma (DLBCL) contributes to increased tumor proliferation, as well as the formation of resistance to treatment. One of the most relevant areas of molecular research is the study of the mechanisms of programmed cell death – apoptosis. The AIF (Apoptosis Inducing Factor) protein participates in the regulation of the caspase-independent pathway of cell death and is a potential predictor of the course of DLBCL.

**Aim.** To evaluate the prognostic value of AIF expression in DLBCL.

**Materials and methods.** A retrospective study included 100 patients with newly diagnosed DLBCL. All patients received standard 1st line therapy according to the R-CHOP scheme. Using histological, immunohistochemical studies of lymph nodes and/or other organs involved in the pathological process were performed. A morphometric calculation of the data was carried out with the determination of the percentage of AIF-expressing tumor cells. The threshold level of expression of these proteins was calculated using the ROC analysis (57%). Based on the threshold, patients were divided into groups with high (above threshold) and low (subthreshold) protein levels. The calculation of overall (OS) and progression-free (PFS) survival was performed using the Kaplan–Meier method with graphical construction of the corresponding curves, the levels of factors were compared using the log-rank test criterion. The independent influence of factors on the course of DLBCL was determined using multivariate Cox regression analysis.

**Results.** The subthreshold level of AIF was associated with low rates of OS and PFS of patients (34.9 and 48.8%, respectively). As a result of multivariate Cox analysis, it was found that the AIF protein is an independent prognostic marker for the course of DLBCL.

**Conclusion.** The subthreshold value of AIF expression is associated with low OS and PFS in patients.

**Keywords:** DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma, AIF, overall survival

**For citation:** Rosin VA, Vaneeva EV, Dyakonov DA, Glubokovskikh NV, Samarina SV. Prognostic significance of AIF expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):545–549. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203269

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ванеева Елена Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. патоморфологии. E-mail: vaneeva@niigpk.ru

Росин Виталий Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии

Дьяконов Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, зав. лаб. патоморфологии

Глубоковских Наталья Владимировна – лаборант-исследователь лаб. патоморфологии

Самарина Светлана Валерьевна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностическим отд. гематологии и химиотерапии с дневным стационаром

<sup>✉</sup>Elena V. Vaneeva. E-mail: vaneeva@niigpk.ru; ORCID: 0000-0003-1045-2011

Vitaly A. Rosin. ORCID: 0000-0003-2054-2870

Dmitry A. Dyakonov. ORCID: 0000-0001-8688-1344

Natalya V. Glubokovskikh. ORCID: 0009-0001-7181-6192

Svetlana V. Samarina. ORCID: 0000-0001-8639-719X



## Введение

Опухолевый субстрат диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) может соответствовать как минимум 13 нозологическим формам лимфом, отличающимся клиническими проявлениями, морфологическими характеристиками, молекулярно-генетическими свойствами. Несмотря на применение полихимиотерапии R-СНОР, у 30–40% пациентов развивается рецидив или заболевание, исходно рефрактерное к лечению [1, 2]. Прогноз течения ДВККЛ определяется по международному прогностическому индексу (МПИ). Однако во многих исследованиях отмечается, что МПИ эффективен в части случаев, так как учитывает только клинические критерии оценки рисков. В последние годы особое внимание уделяется идентификации биомаркеров, с учетом которых можно прогнозировать течение опухоли, ее восприимчивость к стандартной химиотерапии [3].

Среди наиболее актуальных направлений молекулярных исследований – изучение механизма программируемой гибели клеток – апоптоза. Он представляет собой генетически контролируемый, биохимически специфический сбалансированный процесс, в результате которого в организме поддерживается стабильное равновесие между пролиферацией и гибелью клеток. Известно, что нарушение механизмов программируемой гибели клеток ассоциировано с развитием различных патологий, в том числе и гематологических [4]. Несмотря на разнообразие инициирующих факторов, выделяется два основных пути апоптоза: рецептор-зависимый (внешний) и митохондриальный (внутренний). Один из основных участников последнего – протеин АIF – апоптоз-инициирующий фактор. Белок вызывает особый интерес, так как считается эффектором апоптоза, действующим независимо от каспаз. Установлено, что большинством опухолей устойчивы к каспаз-зависимому пути клеточной гибели, но чувствительны к каспаз-независимому апоптозу, опосредованному АIF [4, 5]. Белок представляет собой флавопротеин митохондрий. Это один из факторов, высвобождающихся из межмембранного митохондриального пространства в ответ на активацию апоптоза при окислительном стрессе, повреждении ДНК, гипоксии [6]. В цитоплазме фермент взаимодействует с несколькими адаптерными белками (HSP70, белок теплового шока, СурА, MIF и др.), которые участвуют в регуляции перемещения АIF в ядро и последующей фрагментации ДНК [7, 8].

Прогностическое значение маркера проанализировано при различных солидных [9–11] и некоторых гематологических неоплазиях. В исследованиях L. Cabon и соавт. (2018 г.) и L. Delavallée и соавт. (2020 г.) на мышах (штамм Harlequin) выявлена ключевая роль белка АIF в кроветворении и иммунном ответе [12, 13]. У животных с дефицитом маркера в гемопоэтических клетках наблюдалась депрессия тимопоэза, нарушение дифференцировки В-клеток и эритроидного ростка кроветворения. В работе D. Troutaud и соавт. (2010 г.) высокая экспрессия АIF у пациентов с ДВККЛ, леченных по схеме СНОР, ассоциировалась с более длительной общей выживаемостью (ОВ) [14]. Напротив, у больных хроническим миелоидным лейкозом гиперэкспрессия маркера предвещала плохой прогноз и устойчивость к проводимому лечению [15]. Несмотря на неоднозначность результатов исследований, ряд авторов считают, что биомаркер АIF играет важную роль в патогенезе гематологических заболеваний и перспективен как прогностический маркер при ДВККЛ. Также вызывает интерес оценка взаимосвязи АIF с белками pSTAT3, pAKT1,

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ДВККЛ

**Table 1.** Characteristics of patients with diffuse B-large cell lymphoma

Характеристики	Число пациентов, %
В-симптомы: нет/есть	44/56
Стадия (по Ann Arbor): I-II/III-IV	39/61
Наличие экстранодального поражения: нет/есть	54/46
Концентрация ЛДГ: норма / выше нормы	32/68
Ответ на терапию: ПО/ЧО, рецидив, рефрактерность	60/40
МПИ, группы риска: МПИ $\geq$ 2/МПИ $<$ 2	52/48
ИГХ-подтип ДВККЛ: GCB/non-GCB	30/70
Статус пациента на момент исследования: летальный исход / продолжают наблюдение	38/62

*Примечание.* ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПО/ЧО – полный ответ / частичный ответ.

ключевыми участниками сигнальных путей, дисрегуляция которых наблюдается при ДВККЛ [16, 17].

**Цель исследования** – оценить прогностическое значение экспрессии АIF при ДВККЛ.

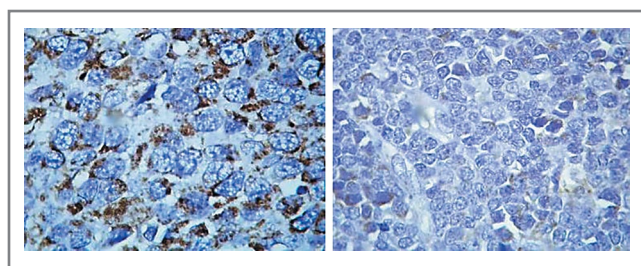
## Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 100 первичных пациентов с морфологически и иммуногистохимически (ИГХ) подтвержденным диагнозом ДВККЛ, из них 47 мужчин, 53 женщины. Медиана возраста – 59 лет. Больные наблюдались в ФГБУН КНИИГиПК с 2012 по 2019 г. и получили терапию 1-й линии по схеме R-СНОР. Характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Для исследования использовали архивные образцы (парафиновые блоки) лимфоузлов или других вовлеченных в патологический процесс органов. Морфологические и ИГХ-исследования выполняли в лаборатории патоморфологии ФГБУН КНИИГиПК. Постановку ИГХ-реакций осуществляли непрямой пероксидазным методом в соответствии с протоколом для систем визуализации EnVISION (DAV+, Dako) с использованием широкой диагностической панели антител. Для детекции АIF (Huabio, клон SZ05) в опухолевых клетках гистологические срезы инкубировали с соответствующим моноклональным антителом. Морфометрическую оценку относительного содержания опухолевых клеток, экспрессирующих АIF, выполняли визуально способом двойного слепого анализа на световом микроскопе AxioScore.A1 со встроенной фото-/видеокамерой и программным обеспечением анализа изображений (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Описательный анализ данных включал в себя определение медианы (*Me*) с интерквартильным размахом [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Нормальность распределения переменных в группах проверяли методом Колмогорова–Смирнова.

Прогностически значимый порог экспрессии АIF вычисляли с помощью ROC-анализа, показатель соответствовал 57% позитивных опухолевых клеток, экспрессирующих



**Рис. 1. Лимфатический узел.** ИГХ-окраска антителом к AIF: *a* – высокая экспрессия ( $\geq 57\%$ ); *b* – низкая экспрессия ( $< 57\%$ ),  $\times 1000$ .

**Fig. 1. Lymph node.** Immunohistochemical staining with antibody to AIF: *a* – high expression ( $\geq 57\%$ ); *b* – low expression ( $< 57\%$ ),  $\times 1000$ .

белок (специфичность – 68%, чувствительность – 76%). Согласно установленному пороговому значению всех обследованных разделили на группы с высокой [ $\geq 57\%$ ;  $n=57$ ] и низкой [ $< 57\%$ ;  $n=43$ ] экспрессией маркера (рис. 1).

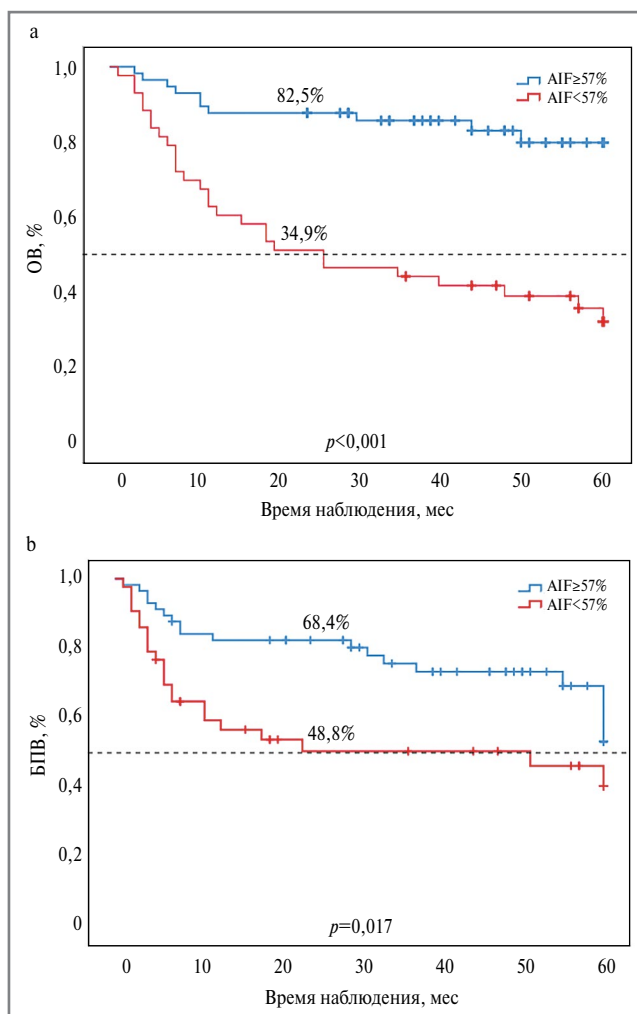
Оптимальный порог для белков pSTAT3 и pAKT1, установленный нами ранее в проведенных исследованиях [16, 17], – 68 и 70% опухолевых клеток соответственно. Пятилетнюю ОВ и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) визуализировали по методу Каплана–Мейера с графическим построением соответствующих кривых, уровни факторов сравнивали с помощью критерия log-rank test. Независимое влияние факторов на течение ДВККЛ определяли с помощью многофакторного анализа регрессии Кокса. Показатели считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Во всех случаях наблюдалась цитоплазматическая гранулярная экспрессия AIF в перинуклеарной зоне цитоплазмы опухолевых клеток. Медиана экспрессии – 60% [42,5; 71,7]. У 57 обследованных количество экспрессирующих опухолевых клеток превышало пороговый уровень, в 43 случаях определялась низкая экспрессия маркера.

Выявлена статистически значимая взаимосвязь экспрессии белка AIF с выживаемостью больных ДВККЛ, получавших лечение по протоколу R-СНОР (рис. 2). Установлено, что в группе с низким количеством AIF-положительных клеток пятилетняя ОВ составила 34,9% (медиана выживаемости 25 мес) против 82,5% (медиана не достигнута) у пациентов с высокой экспрессией белка [отношение рисков (ОР) 4,7, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,3–9,8;  $p < 0,001$ ].

БПВ в случаях с низким количеством AIF-положительных клеток соответствовала 48,8% (медиана выживаемости 24 мес), с высоким – 68,4% при недостигнутой медиане



**Рис. 2. ОВ и БПВ больных ДВККЛ в зависимости от степени экспрессии AIF.**

**Fig. 2. Overall and progression-free survival in patients with diffuse B-large cell lymphoma depending on the degree of AIF expression.**

( $p=0,017$ ). Риск рецидива и/или рефрактерности к терапии у больных с низким значением маркера в 2 раза выше по сравнению с обследуемыми с надпороговым уровнем AIF (ОР 2,0, 95% ДИ 1,1–3,9).

С помощью регрессионного анализа Кокса в многофакторной модели оценено влияние одновременно нескольких предикторов ОВ и БПВ при ДВККЛ (табл. 2). Независимыми факторами прогноза в отношении 5-летней ОВ, влияющими на риск наступления летального исхода, стали экспрессия AIF $< 57\%$  и МПИ $> 2$ .

**Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса предикторов ОВ и БПВ**

**Table 2. Results of multivariate Cox regression analysis of predictors of overall and progression-free survival**

Параметр	ОВ			БПВ		
	ОР	95% ДИ	<i>p</i>	ОР	95% ДИ	<i>p</i>
Значения МПИ $> 2$ баллов	2,6	1,9–6,3	<b>0,03*</b>	5,4	2,2–13,4	<b>0,01*</b>
Экспрессия AIF $< 57\%$	2,8	1,4–6,4	<b>0,02*</b>	0,5	0,2–1,3	0,17
Экспрессия pAKT1 $\geq 70\%$	2,3	0,9–5,6	0,05	1,7	0,7–3,9	0,16
Экспрессия pSTAT3 $\geq 68\%$	1,4	0,5–3,5	0,44	1,5	0,6–3,6	0,29

В случае низкой экспрессии белка AIF риск наступления летального исхода был выше в 2,8 раза, чем у больных с высоким уровнем маркера ( $p=0,02$ ). Наличие у больных МПИ $>2$  увеличивало вероятность неблагоприятного события в 2,6 раза по сравнению с пациентами с МПИ $\leq 2$  ( $p=0,03$ ).

### Обсуждение

Дисрегуляция апоптоза при ДВККЛ способствует усилению пролиферации опухоли, а также формированию резистентности к лечению. В последнее время накапливается все больше данных о значении каспаз-независимого апоптотического пути, вовлеченного в патогенез ДВККЛ. Важную роль в нем играет апоптоз-индуцирующий фактор AIF. Одна из функций белка – ответ на индукцию апоптоза путем инициации независимой от каспаз гибели клеток.

В опухолевом субстрате ДВККЛ определен гранулярный цитоплазматический характер экспрессии AIF, локализованный чаще всего в перинуклеарной зоне опухолевой клетки, а не в ядре, как это происходит в норме. Отмечено, что блокировка перемещения AIF в ядро, возможно, опосредована наличием мутаций как в С-концевом домене белка, ответственном за связывание с ДНК, так и в белках-регуляторах AIF [18].

Низкое содержание AIF-экспрессирующих клеток связано с негативными отдаленными результатами лечения по протоколу R-СНОР. Установлено, что в группе пациентов с подпороговой экспрессией маркера показатели пятилетней ОВ и БПВ были низкими (34,9 и 48,8% соответственно). С одной стороны, вследствие возникновения поломок одноименного гена AIF утрачивается способность перемещаться в ядро опухолевой клетки для связывания с ДНК и последующей ее фрагментации. С другой – у больных с высокой экспрессией маркера в перинуклеарной зоне клетки регистрировался более длительный период жизни и отсутствие прогрессии заболевания. Такое противоречие, возможно, объясняется тем, что AIF может ингибировать белок – регулятор обратной связи РТЕН, который находится на мембране митохондрий, иницируя другой апоптотический сигнальный путь АКТ1/Р13К, участвующий в апоптозе при ДВККЛ [8].

В результате многофакторного анализа показано независимое прогностическое значение биомаркера при ОВ. Наличие у пациентов низкой экспрессии AIF увеличивает вероятность наступления летального исхода в 2,8 раза.

### Заключение

Подпороговый уровень экспрессии AIF ассоциирован с низкой ОВ и БПВ. Маркер является независимым фактором прогноза ОВ при ДВККЛ.

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

**Disclosure of interest.** The author declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке к публикации настоящей статьи: разработка концепции статьи, проведение гистологических, ИГХ-исследований, морфометрического анализа, статистическая обработка фактических данных, написание и редактирование текста статьи, рецензирование и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work: development of the concept of the article, histological, immunohistochemical studies, morphometric analysis, statistical processing of actual data, writing and editing the text of the article, reviewing and approving the text of the article.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови», №27 от 18.03.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee (Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Minutes №27 dated 18.03.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

БПВ – беспрогрессивная выживаемость  
ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома  
ДИ – доверительный интервал  
ИГХ – иммуногистохимический

МПИ – международный прогностический индекс  
ОВ – общая выживаемость  
ОР – отношение рисков

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. IARC: Lyon, 2017.
2. Wang L, Li L, Young K, et al. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J Hematol Oncol.* 2020;13:175. DOI:10.1186/s13045-020-01011-z
3. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенко Т.Ю., и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии. *Клиническая онкогематология.* 2019;12(2):154-64 [Kaplanov KD, Volkov NP, Klitochenko TYu, et al. Analysis Results of the Regional Registry of Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma: Risk Factors and Chemomunotherapy Issues. *Klinicheskaya Onkogematologiya.* 2019;12(2):154-64 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-2-154-164
4. Шардаков В.И., Сухорукова Э.Е. Биологическое и клиническое значение проявлений апоптоза у людей. Киров, 2019. С. 5-78 [Shardakov VI, Sukhorukova EE. Biological and clinical significance of apoptosis manifestations in humans. Kirov, 2019. P. 5-78 (in Russian)].

5. Sevrioukova I. Apoptosis-inducing factor: structure, function, and redox regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(12):2545-79. DOI:10.1089/ars.2010.3445
6. Фадеева Н.П., Антипова Н.В., Шендер В.О., и др. Определение белков наружной мембраны митохондрий, взаимодействующих с белком AIF. *Asta Naturae.* 2018;10(4):100-9 [Fadeeva NP, Antipova NV, Shender VO, et al. Identification of mitochondrial outer membrane proteins interacting with AIF protein. *Asta Naturae.* 2018;10(4):100-9 (in Russian)]. DOI:10.32607/20758251-2018-10-4-100-109
7. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., и др. Молекулярные маркеры каспазо-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессе клеточного старения. *Успехи современной биологии.* 2018;138(2):126-37 [Dyatlova AS, Dudkov AV, Linkova NS, et al. Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: role in the development of pathology and in the process of cell aging. *Advances in Modern Biology.* 2018;138(2):126-37 (in Russian)]. DOI:10.7868/S0042132418020023
8. Banoa D, Prehn J. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBio Medicine.* 2018;30:29-37. DOI:10.1016/j.ebiom.2018.03.016
9. Letkovska K, Babal P, Cierna Z, et al. Prognostic Value of Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Germ Cell Tumors. *Cancers.* 2021;13(4):776. DOI:10.3390/cancers13040776
10. Xing Y, Li Y, Hu B, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(5):1315-27. DOI:10.7150/ijbs.58102
11. Perraud A, Akil H, Nouaille M, et al. Expression of p53 and DR5 in normal and malignant tissues of colorectal cancer: correlation with advanced stages. *Oncol Rep.* 2011;26:1091-7. DOI:10.3892/or.2011.1404
12. Cabon L, Bertaux A, Brunelle-Navas M, et al. AIF loss deregulates hematopoiesis and reveals different adaptive metabolic responses in bone marrow cells and thymocytes. *Cell Death Differ.* 2018;25:983-1001. DOI:10.1038/s41418-017-0035-x
13. Delavallée L, Mathiah N, Cabon L, et al. Mitochondrial AIF loss causes metabolic reprogramming, caspase-independent cell death blockade, embryonic lethality, and perinatal hydrocephalus. *Mol Metab.* 2020;40:101027. DOI:10.1016/j.molmet.2020.101027
14. Troutaud D, Petit B, Bellanger C, et al. Prognostic significance of BAD and AIF apoptotic pathways in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(2):118-24. DOI:10.3816/CLML.2010.n.016
15. Cardama A, Qiu Yi H, Post S, et al. Phase Protein Array Profiling Reveals Distinct Proteomic Signatures Associated With Chronic Myeloid Leukemia Progression and With Chronic Phase in the CD34-Positive Compartment. *Cancer.* 2012;118(21):5283-92. DOI:10.1002/cncr.27568
16. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., и др. Оценка прогностического значения экспрессии pSTAT3 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме на российской выборке пациентов. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019;39(5):125-33 [Vaneeva EV, Rosin VA, Dyakonov DA, et al. Evaluation of the prognostic value of pSTAT3 expression in diffuse B-large cell lymphoma in a Russian sample of patients. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5):125-33 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-3-13-20
17. Ванеева Е.В., Росин В.А., Дьяконов Д.А., и др. Значение экспрессии pAKT1 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. *Бюллетень сибирской медицины.* 2021;3:6-13 [Vaneeva EV, Rosin VA, Dyakonov DA, et al. Significance of pAKT1 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2021;3:6-13 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-3-13-20
18. Artus C, Boujrad H, Bouharrou A, et al. AIF promotes chromatinolysis and caspase-independent programmed necrosis by interacting with histone H2AX. *EMBO J.* 2010;29(9):1585-99. DOI:10.1038/emboj.2010.43

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.08.2023



OMNIDOCTOR.RU



# Анализ безопасности и эффективности антитромботической профилактики после планового тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики

Е.А. Окишева<sup>✉</sup>, О.Ю. Трушина, М.Д. Мадоян, С.Е. Фиданян, А.Д. Солонина, А.В. Жидиляев, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

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

## Аннотация

**Цель.** Изучить безопасность и эффективность различных схем антитромботической профилактики после планового тотального эндопротезирования коленного (ТЭКС) и тазобедренного (ТЭТС) суставов.

**Материалы и методы.** В одноцентровое когортное проспективное исследование включены 782 пациента. У всех участников собраны анамнез заболевания, сведения о сопутствующих заболеваниях и ранее назначенной медикаментозной терапии. Затем выполнено проспективное наблюдение, в ходе которого зарегистрированы антитромботические препараты и длительность их приема после операции, комплаентность пациентов и соблюдение режима реабилитации, все случаи тромбозов и кровотечений, для чего со всеми больными связывались по телефону через 1 и 3 мес после эндопротезирования.

**Результаты.** В исследуемую популяцию вошли 271 (34,7%) мужчина и 511 (65,3%) женщин. У 332 (42,5%) пациентов выполнено ТЭТС, у 450 (57,5%) – ТЭКС. В периоперационном периоде 769 (98,3%) пациентов в качестве антитромботической профилактики получали монотерапию Фраксипарином, 13 (1,7%) больных в связи с выполненным ранее чрескожным коронарным вмешательством или высоким кардиологическим риском получали Фраксипарин в комбинации с антиагрегантом. В течение 1 мес после операции 31 (4,0%) пациент не принимал какие-либо антикоагулянты, несмотря на назначения врача, 20 (2,6%) человек принимали ацетилсалициловую кислоту вместо назначенных врачом антикоагулянтов. Остальные пациенты получали прямые пероральные антикоагулянты (дабигатран, ривароксабан или апиксабан) либо варфарин в соответствии с назначениями, из них 73 (9,3%) человека одновременно получали антиагреганты. Одновременно принимали 3 антикоагулянта 7 (0,9%) пациентов. В течение первого месяца после операции зарегистрировано 9 (1,2%) случаев тромбозов глубоких вен голени (5 пациентов не принимали какие-либо антикоагулянты, еще 4 участника не соблюдали режим реабилитации). У 5 (0,6%) пациентов зарегистрированы носовые кровотечения, у 4 (0,5%) – геморроидальные кровотечения, у 2 (0,2%) – гематомы в области операции. Все случаи тромбозов и кровотечений были легкой степени тяжести и разрешились самостоятельно. Статистически значимых различий в частоте нежелательных явлений между различными схемами антикоагулянтной терапии не обнаружено.

**Заключение.** В когорте пациентов, которым выполнено плановое ТЭКС или ТЭТС в реальной клинической практике, различия между эффективностью и безопасностью различных схем антикоагулянтной профилактики не являлись статистически значимыми. Частота тромбозов была небольшой, и в основном эти осложнения наблюдались при несоблюдении рекомендованной антикоагулянтной терапии или режима реабилитации. Не обнаружено увеличения частоты кровотечений при приеме антикоагулянтов вместе с антиагрегантами, однако размер данной субпопуляции пациентов небольшой и не позволяет статистически значимо оценить безопасность данной схемы лечения. На основании полученных результатов представляется целесообразным разрабатывать дополнительные методы улучшения комплаентности пациентов для снижения частоты ошибок при приеме препаратов и уменьшения частоты возможных осложнений.

**Ключевые слова:** тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, тотальное эндопротезирование коленного сустава, остеоартрит, антикоагулянтная терапия, антиагрегантная терапия, кровотечения, тромбозы, реальная клиническая практика

**Для цитирования:** Окишева Е.А., Трушина О.Ю., Мадоян М.Д., Фиданян С.Е., Солонина А.Д., Жидиляев А.В., Лычагин А.В., Фомин В.В. Анализ безопасности и эффективности антитромботической профилактики после планового тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов: проспективное одноцентровое исследование в условиях реальной клинической практики. Терапевтический архив. 2025;97(7):550–555. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203279

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Окишева Елена Андреевна** – доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: e.okisheva@gmail.com

✉ **Elena A. Okisheva.** E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

**Трушина Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Olga Iu. Trushina.** ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Мадоян Мария Давидовна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Maria D. Madoyan.** ORCID: 0000-0002-0167-5785

**Фиданян Светлана Егиевна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Svetlana E. Fidanyan.** ORCID: 0000-0001-9592-3542

**Солонина Алёна Дмитриевна** – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Alyona D. Solonina.** ORCID: 0009-0007-3017-8327

## Analysis of the safety and effectiveness of antithrombotic prophylaxis after elective total knee and hip arthroplasty: a prospective single-center real-world study

Elena A. Okisheva<sup>✉</sup>, Olga Iu. Trushina, Maria D. Madoyan, Svetlana E. Fidanyan, Alyona D. Solonina, Alexey V. Zhidilyaev, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the safety and effectiveness of various antithrombotic prophylaxis regimens after elective total knee arthroplasty (TKA) and elective total hip arthroplasty (THA).

**Materials and methods.** Medical history, information about concomitant diseases and previously prescribed drug therapy was recorded in all participants. Subsequently, a prospective observation was performed to record specific antithrombotic drugs and the duration of their use after surgery, patient compliance with the rehabilitation regimen, all cases of thrombosis and bleeding; all patients were contacted by phone 1 and 3 months after surgery.

**Results.** The study population included 271 males (34.7%) and 511 females (65.3%). 332 (42.5%) patients underwent THA and 450 (57.5%) patients underwent TKA. In the perioperative period, 769 patients (98.3%) received fraxiparine monotherapy as antithrombotic prophylaxis, and 13 (1.7%) patients received fraxiparine in combination with an antiplatelet agent due to previous percutaneous coronary intervention or very high cardiac risk. Within 1 month after surgery, 31 (4.0%) patients did not take any anticoagulants despite the prescriptions, 20 (2.6%) patients used aspirin instead of the prescribed anticoagulants. Other patients received direct oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, or apixaban) or warfarin as prescribed; among them 73 (9.3%) patients received concomitant antiplatelet agents. Seven (0.9%) patients used three anticoagulants concomitantly. During the first month after surgery, 9 cases (1.2%) of deep vein thrombosis were recorded (5 patients took no anticoagulants, another 4 participants were not compliant with the rehabilitation regimen). 5 (0.6%) cases of epistaxis, 4 (0.5%) cases of hemorrhoidal bleeding and 2 (0.2%) cases of hematoma in the surgical area were reported. All cases of thrombosis and bleeding were mild and resolved spontaneously. No statistically significant differences in the incidence of adverse events were found between different anticoagulant therapy regimens.

**Conclusion.** In a cohort of real-world patients undergoing elective TKA or THA, the differences between the effectiveness and safety of various anticoagulant prophylaxis regimens were not statistically significant. The incidence of thrombosis was low, and these complications were mainly reported in non-compliant patients. The incidence of bleeding in patients taking anticoagulants with antiplatelet agents was not elevated, however, the size of this subpopulation is small and does not allow to perform a significant assessment of the safety of this treatment regimen. Based on the findings, it is reasonable to develop additional methods to improve patient compliance in order to reduce the frequency of medication errors and decrease the incidence of possible complications.

**Keywords:** total hip arthroplasty, total knee arthroplasty, osteoarthritis, anticoagulant therapy, antiplatelet therapy, bleeding, thrombosis, real-world practice

**For citation:** Okisheva EA, Trushina OIu, Madoyan MD, Fidanyan SE, Solonina AD, Zhidilyaev AV, Lychagin AV, Fomin VV. Analysis of the safety and effectiveness of antithrombotic prophylaxis after elective total knee and hip arthroplasty: a prospective single-center real-world study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):550–555. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203279

### Введение

Тотальное эндопротезирование тазобедренного (ТЭТС) и коленного (ТЭКС) суставов – распространенные ортопедические операции. В 2020 г. выполнены более 1 млн первичных ТЭТС и около 1,5 млн первичных ТЭКС. Прогнозируется увеличение числа первичных ТЭТС на 71% к 2030 г. с ростом количества первичных ТЭКС на 85% [1]. В Российской Федерации ежегодно выполняют около 200 тыс. ТЭТС и ТЭКС [2]. Данные вмешательства хорошо переносятся, но связаны с относительно высоким риском развития венозных тромбоемболий (ВТЭ) [3, 4], что ухудшает результаты лечения пациентов, приводит к росту смертности и увеличению затрат на здравоохранение.

Эндопротезирование суставов в основном связано с прогрессированием остеоартрита и поэтому чаще всего проводится у людей пожилого возраста, для которых характерны различные сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые патологии, требующие назначения препаратов, замедляющих свертываемость крови и снижающих риск тромботических осложнений [5]. В связи с ростом числа пациентов, длительно получающих антитромботические препараты, перед хирургами-ортопедами, анестезиологами и терапевтами все чаще встает задача подбора оптимальных схем назначения антитромботических препаратов в периоперационном и послеоперационном периоде.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Жидиляев Алексей Валерьевич** – врач – травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Alexey V. Zhidilyaev.** ORCID: 0000-0001-9420-3367

**Лычагин Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Alexey V. Lychagin.** ORCID: 0000-0002-2202-8149

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Victor V. Fomin.** ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Таблица 1. Характеристики исследуемой популяции пациентов (n=782)****Table 1. Characteristics of the study population (n=782)**

Характеристика	Значение
Тип хирургического вмешательства, абс. (%)	
ТЭТС	332 (42,5)
ТЭКС	450 (57,5)
Мужской пол, абс. (%)	271 (34,7)
Возраст, лет (среднее значение ± СО)	64,9±10,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,9±5,2
Индекс массы тела >25 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)	739 (94,5)
Курение, абс. (%)	83 (10,6)

Примечание. СО – стандартное отклонение.

**Цель исследования** – изучить безопасность и эффективность различных схем антитромботической профилактики после планового ТЭКС и ТЭТС в условиях реальной клинической практики.

### Материалы и методы

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включены 782 пациента из различных регионов РФ, госпитализированных для проведения планового ТЭКС и/или ТЭТС в Клинику травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). У всех участников исследования собраны анамнез заболевания, сведения о сопутствующих заболеваниях и ранее назначенной медикаментозной терапии по данным предоставленной медицинской документации и с помощью респонса самих пациентов, оценено соблюдение подобранной схемы лечения. Подробные клинико-демографические характеристики исследуемой популяции приведены в **табл. 1**.

Со всеми пациентами связывались по телефону через 1 и 3 мес с момента проведения операции и регистрировали информацию о состоянии здоровья, принимаемых антитромботических препаратах и длительности их приема после операции, комплаентности и соблюдении режима реабилитации, а также прицельно уточняли возможное развитие тромбозов и кровотечений, как и других нежелательных явлений (НЯ) антитромботической терапии. В случае сообщения пациентом о развитии тромбоза или кровотечений запрашивали подтверждающую медицинскую документацию, а при ее отсутствии его исключали из выборки для анализа безопасности.

### Статистическая обработка данных

Анализы и расчеты выполняли с помощью программного обеспечения MS Excel и IBM SPSS Statistics, версия 26. Для количественных переменных данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, для ранговых переменных – в виде медианы [25-й; 75-й перцентиль], абсолютных частот и процентных значений. Статистическую значимость изменений качественных бинарных переменных определяли с помощью критерия Макнамара. Для сравнения количественных переменных использовали критерий Манна–Уитни. Корреляции ранговых переменных оценивали с помощью критерия Спирмена и тау Кендалла. Для сравнения количественных переменных в разные моменты времени использовали ранговый критерий

**Таблица 2. Сопутствующие заболевания и терапия, повышающие риск тромбоза и/или кровотечения, абс. (%)****Table 2. Concomitant diseases and therapy that increase the risk of thrombosis and/or bleeding**

Заболевание и терапия	Значение
Фибрилляция предсердий в анамнезе	87 (11,1)
Тромбозы и тромбоземболии в анамнезе	35 (4,5)
Наличие искусственного клапана сердца	3 (0,5)
Постоянно принимали АСК на момент включения в исследование	223 (28,5)
Без показаний	165 (21,1)
Постоянно принимали клопидогрел на момент включения в исследование	15 (1,9)
Без показаний	3 (0,4)
Постоянно принимали антикоагулянты на момент включения в исследование	105 (13,4)
Прямые пероральные антикоагулянты	98 (12,5)
Варфарин	7 (0,9)

рий Уилкоксона. Все анализы были двусторонними, а порог статистической значимости установлен на уровне  $p < 0,05$ .

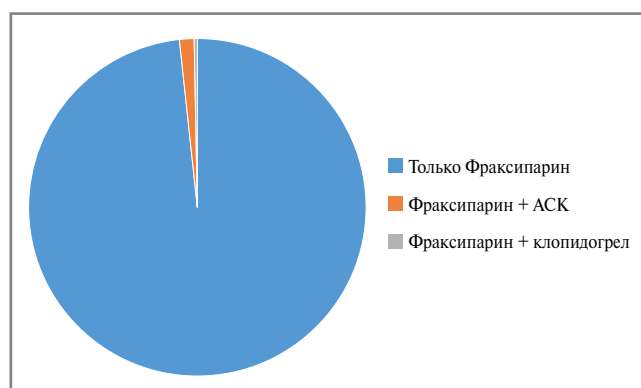
### Результаты

При анализе факторов риска тромбозов и кровотечений, включая предшествующие заболевания и прием препаратов, влияющих на свертываемость крови, обнаружено, что 87 (11,1%) пациентов на момент госпитализации страдали пароксизмальной или постоянной фибрилляцией предсердий, у 35 (4,5%) в анамнезе были тромбозы и тромбоземболии, у 3 (0,5%) – искусственные клапаны сердца. На момент включения в исследование 105 (13,4%) пациентов постоянно принимали различные антикоагулянты, а 237 (30,4%) – антиагрегантные препараты. Следует отметить, что 168 из этих 237 пациентов не имели медицинских показаний для приема антитромбоцитарных лекарственных препаратов. Подробная информация о сопутствующих заболеваниях и терапии, повышающих риск тромбозов и/или кровотечений, приведена в **табл. 2**.

В периоперационном периоде 769 (98,3%) пациентов в качестве антитромботической профилактики получали монотерапию Фраксипарином, а 13 (1,7%) человек в связи с выполненным ранее чрескожным коронарным вмешательством или высоким кардиологическим риском получали Фраксипарин в комбинации с антиагрегантом (**рис. 1**).

После операции пациентам даны подробные разъяснения о соблюдении режима реабилитации и приеме соответствующих препаратов. Кроме того, каждому пациенту наряду с выписным эпикризом на руки выдавали подробные инструкции относительно медикаментозной терапии и выполнения реабилитационных физических упражнений. С целью профилактики тромботических осложнений всем пациентам, ранее не принимавшим антикоагулянты, назначали прием антикоагулянтного препарата в профилактической дозе в течение 1 мес после эндопротезирования. Пациенты, исходно получавшие антикоагулянты по другим показаниям, продолжали прием ранее назначенного им препарата после достижения адекватного гемостаза в послеоперационном периоде.

Для пациентов, принимавших до операции антитромбоцитарные средства, вопрос о продолжении или временной отмене этих препаратов в период назначения антикоагулянт-



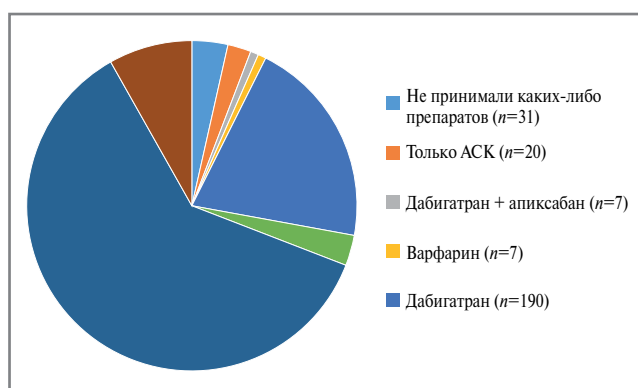
**Рис. 1.** Периоперационная профилактика тромбозов в исследуемой популяции.

**Fig. 1.** Perioperative thrombosis prevention in the study population.

та решали индивидуально на основании исходного наличия показаний к антиагрегантной терапии, величины сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, риска кровотечений и сопутствующих состояний. Всем пациентам, которые исходно принимали антиагрегант без каких-либо показаний, даны рекомендации прекратить прием данного препарата.

Через 1 мес после операции удалось связаться со всеми пациентами. Популяция для оценки безопасности и эффективности в этот момент времени соответствовала исходной популяции. В течение 1 мес после операции 31 (4,0%) пациент не принимал какие-либо антикоагулянты, несмотря на назначения, 20 (2,6%) человек принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) вместо назначенных врачом антикоагулянтов. Остальные пациенты четко придерживались назначенной схемы антитромботической терапии и получили следующие прямые пероральные антикоагулянты: 190 (23,3%) человек – дабигатран, 542 (69,3%) – ривароксабан, 50 (6,4%) – апиксабан либо варфарин в соответствии с назначениями, из них 73 (9,3%) одновременно получали антиагреганты. Семь (0,9%) пациентов по ошибке одновременно принимали 3 антикоагулянта (рис. 2).

В течение первого месяца после операции зарегистрировано 9 (1,2%) случаев тромбозов глубоких вен голени. При расспросе обнаружено, что 5 из 9 пациентов не принимали какие-либо антикоагулянты, еще 4 участника не соблюдали режим реабилитации. У 5 (0,6%) пациентов зарегистрированы носовые кровотечения (3 в группе дабигатрана и 2 в группе ривароксабана), у 4 (0,5%) – геморроидальные кровотечения (2 в группе дабигатрана и 2 в группе ривароксабана), у 2 (0,2%) – гематомы в области операции, причем оба больных до операции получали варфарин (рис. 3). Все случаи тромбозов и кровотечений были легкой степени тяжести и разрешились самостоятельно. Одна пациентка сообщила о появлении болей в животе на фоне приема дабигатрана, которые прошли после прекращения приема препарата и повторно возникли при попытке возобновления терапии. Данное НЯ описано в инструкции к этому препарату. Статистически значимых различий в частоте НЯ между различными схемами антикоагулянтной терапии не обнаружено, как и не зарегистрировано увеличения частоты кровотечений при приеме антикоагулянтов вместе с антиагрегантами. Не обнаружено статистически значимой зависимости частоты тромбозов и кровотечений в зависимости от вида проведенной операции (ТЭКС или ТЭТС). Все случаи кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимавших один антикоагулянт.



**Рис. 2.** Антикоагулянтная профилактика в течение 1 мес после операции.

**Fig. 2.** Anticoagulant prophylaxis during 1 month after surgery.



**Рис. 3.** Частота тромбозов и кровотечений в течение 1 мес после операции.

**Fig. 3.** Incidence of thrombosis and bleeding within 1 month after surgery.

После 1 мес последующего наблюдения 10 (1,3%) пациентов выбыли из исследования по собственному желанию или были потеряны для наблюдения. Соответственно, в популяцию для оценки безопасности и эффективности включены 772 участника. Однако при телефонном контакте в 3 мес не зарегистрировано дополнительных случаев кровотечений или тромбозов, в том числе у пациентов, постоянно получающих антикоагулянтную терапию в связи с другими показаниями.

## Обсуждение

Основная задача периоперационной антитромботической терапии при ТЭКС и ТЭТС – соблюдение баланса между риском тромбоэмболических осложнений и риском массивного кровотечения. В предоперационном периоде антитромботическая терапия в первую очередь направлена на предотвращение артериальных тромбозов, тогда как в послеоперационном периоде главной проблемой становятся ВТЭ, к которым относятся тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. Независимые факторы риска ВТЭ после ТЭКС и ТЭТС включают состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, инсульт в анамнезе, сепсис и ожирение [3, 4]. При использовании современных антитромботических препаратов частота симптоматической ВТЭ после ТЭТС и ТЭКС составляет 0,53 и 1,09% соответственно [4, 6].



В нашем исследовании частота тромботических осложнений соответствовала опубликованным данным. Обращает на себя внимание, что у пациентов, соблюдавших схему приема антикоагулянтов и режим реабилитации, не зарегистрировано ни одного случая тромбоза. Все тромботические события отмечены у пациентов, которые либо не принимали антикоагулянты, либо не выполняли рекомендации в отношении послеоперационной реабилитации (не использовали средства для эластической компрессии поверхностных вен, не выполняли предписанные упражнения/имели сниженную двигательную активность), что является важным фактором риска тромбозов [4]. Кроме того, включенная в исследование популяция пациентов характеризовалась пожилым возрастом, избыточной массой тела и выраженной коморбидностью, что независимо повышает риск развития периоперационных осложнений [7–9]. Соответственно, учитывая то, что перед выпиской пациентам даны подробные письменные инструкции, проведена беседа с разъяснением необходимости соблюдения рекомендаций, на первый план выходит проблема повышения комплаентности больных, возможно, с помощью раннего проактивного наблюдения. Кроме того, как и в более ранних наблюдениях [10], значительное число пациентов принимали антиагреганты без назначения врачом, что продолжает оставаться важной проблемой клинической практики и также требует улучшения информированности пациентов и врачей для предотвращения развития осложнений приема данного класса препаратов.

По данным литературы, частота массивных кровотечений после ТЭ крупных суставов составляет 1,7–18% в зависимости от определения кровотечения [1]. В нашем исследовании массивных кровотечений не зарегистрировано. Все эпизоды были легкими и соответствуют частоте НЯ, указанной в инструкциях к антикоагулянтным препаратам.

Особую актуальность проблема кровотечений приобретает у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которым требуется постоянная антитромбоцитарная терапия. В современных рекомендациях по периоперационной профилактике тромбоэмболий при эндопротезировании КС или ТС считается допустимым назначение АСК после первоначальной профилактики с помощью низкомолекулярных гепаринов, однако такая тактика возможна только у пациентов с сопутствующим невысоким риском тромбозов, что неприменимо к когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. Кроме того, в недавно опубликованном крупном исследовании среди пациентов с остеоартритом, которым выполняли ТЭКС или ТЭТС, терапия АСК приводила к статистически значимому повышению частоты клинически выраженных ВТЭ (тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в течение 90 дней после операции по сравнению с эноксапаринумом [12].

Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском необходим прием антиагрегантных препаратов для предотвращения артериальных тромбозов, но одновременный прием у них антиагрегантного препарата и антикоагулянта будет приводить к значительному повышению риска кровотечений в течение периода двойной терапии, в связи с чем вопрос выбора оптимальной схемы периоперационной антитромботической терапии остается в значительной степени неизученным и обычно решается индивидуально в рамках междисциплинарного обсуждения между оперирующими хирургами, анестезиологами и терапевтами/кардиологами [4, 11].

В настоящее время в клинической практике распространена стратегия временной отмены АСК на период периоперационной антикоагулянтной профилактики продолжительностью около 1 мес. Такая тактика сопровожда-

ется низкой частотой ВТЭ, однако влияние такой схемы на риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов из данной когорты высокого риска не изучено.

В ретроспективных исследованиях не выявлено различий в уровне гемоглобина, частоте повторных госпитализаций, сердечно-сосудистых событий или смертности между группами пациентов, получавших и не получавших АСК в течение периоперационного периода. Сделаны выводы о том, что риски периоперационной терапии АСК низкие. Примечательно, что в группе, продолжавшей прием АСК, наблюдали более высокий уровень послеоперационного отека КС (81,3% в сравнении с 35,1%) [13, 14]. В нашем исследовании 73 (9,3%) пациента одновременно с антикоагулянтом продолжали принимать ранее назначенные им антиагреганты (АСК или клопидогрел). Важно отметить, что в данной субпопуляции не зарегистрировано ни одного случая кровотечения. Однако данная выборка является небольшой, и экстраполировать эти результаты на общую популяцию следует с осторожностью и после проведения более крупных исследований. Учитывая данные литературы, мы также проанализировали частоту отека КС: данное событие отмечено у 23 (2,9%) пациентов без какой-либо корреляции со схемой антитромботической терапии.

Соответственно, у некоторых пациентов может быть целесообразно продолжение терапии антиагрегантными препаратами в периоперационном периоде и в течение 1 мес после эндопротезирования сустава. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые бы показали, что польза от продолжения применения антиагрегантов в периоперационном периоде перевешивает риски.

К ограничениям данного исследования следует отнести средний размер выборки, одноцентровый характер, а также дистанционный тип визитов и самостоятельное сообщение пациентами о соблюдении назначенных рекомендаций. Сильные стороны включают неотобранную популяцию пациентов, которым выполняется ТЭКС или ТЭТС, из различных регионов РФ, выбор университетской клиники, где ежегодно проводится около 1 тыс. таких операций в качестве исследовательского центра, а также проспективный дизайн исследования.

## Заключение

В когорте пациентов, которым выполняется плановое ТЭКС или ТЭТС в реальной клинической практике, разница между эффективностью и безопасностью различных схем антикоагулянтной профилактики не достигала статистической значимости. Частота тромбозов была небольшой, и в основном эти осложнения регистрировали при отсутствии рекомендованной антикоагулянтной терапии или несоблюдении режима реабилитации. Не обнаружено увеличения частоты кровотечений при приеме антикоагулянтов вместе с антиагрегантами, однако размер данной субпопуляции пациентов небольшой и не позволяет статистически значимо оценить безопасность данной схемы терапии. На основании полученных результатов представляется целесообразным разработать дополнительные методы улучшения комплаентности пациентов для снижения частоты ошибок при приеме препаратов и уменьшения частоты возможных осложнений.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.А. Окишева – написание – первоначальный вариант, исследование, курация данных, методология, визуализация; О.Ю. Трушина – концептуализация, курация данных, методология, надзор, написание – рецензирование и редактирование; М.Д. Мадоян – курация данных, формальный анализ; С.Е. Фиданян – курация данных; А.Д. Солонина – курация данных, формальный анализ; А.В. Жидиляев – курация данных; А.В. Лычагин – концептуализация, методология, надзор; В.В. Фомин – концептуализация.

**Authors' contributions.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. E.A. Okisheva – writing – original version, investigation, data curation, methodology, visualization; O.Iu. Trushina – conceptualization, data curation, methodology, supervision, writing – review and editing; M.D. Madoyan – data curation, formal analysis; S.E. Fidanyan – data curation; A.D. Solonina – data curation, formal analysis; A.V. Zhidilyaev – data curation; A.V. Lychagin – conceptualization, methodology, supervision; V.V. Fomin – conceptualization.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол №11-23 от 15.06.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №11-23 dated 15.06.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

#### Список сокращений

АСК – ацетилсалициловая кислота  
ВТЭ – венозная тромбоземболия  
НЯ – нежелательное явление

ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава  
ТЭТС – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Santana DC, Hadad MJ, Emará A, et al. Perioperative Management of Chronic Antithrombotic Agents in Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(2):188. DOI:10.3390/medicina57020188
- Серда А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93 [Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of Hip And Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84-93 (in Russian)]. DOI:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
- Parvizi J, Huang R, Rezapoor M, et al. Individualized Risk Model for Venous Thromboembolism After Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9 Suppl.):180-6. DOI:10.1016/j.arth.2016.02.077
- Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(3):136-66 [Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV, et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(3):136-66 (in Russian)]. DOI:10.17816/2311-2905-1993
- Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ анти тромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная клиническая практика*. 2019;1:83-96 [Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy of atrial fibrillation in international and Russian registries. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;1:83-96 (in Russian)]. DOI:10.24411/2588-0519-2019-10066
- Tsukada S, Kurosaka K, Nishino M, et al. A Strategy of Continued Antiplatelet Agents, Vitamin K Antagonists, and Direct Oral Anticoagulants Throughout the Perioperative Period of Total Knee Arthroplasty in Patients Receiving Chronic Antithrombotic Therapy. *JB JS Open Access*. 2019;4(3):e00571-6. DOI:10.2106/JBJS.OA.18.00057
- Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1662-61. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31777-X
- Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306-19. DOI:10.1111/ejh.13560
- Espindola R, Vella V, Benito N, et al. Preoperative and perioperative risk factors, and risk score development for prosthetic joint infection due to *Staphylococcus aureus*: a multinational matched case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(10):1359-66. DOI:10.1016/j.cmi.2022.05.010
- Окишева Е.А., Миронова О.Ю., Мадоян М.Д., и др. Медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов: анализ реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):34-8 [Okisheva EA, Mironova OI, Madoyan MD, et al. Cardiovascular therapy in patients hospitalized for elective large joint arthroplasty: real-world practice review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):34-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.1.202097
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270
- CRISTAL Study Group; Sidhu VS, Kelly TL, Pratt N, et al. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA*. 2022;328(8):719-27. DOI:10.1001/jama.2022.13416
- Ashkenazi I, Schermann H, Gold A, et al. Is continuation of anti-platelet treatment safe for elective total hip arthroplasty patients? *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(12):2101-17. DOI:10.1007/s00402-020-03629-7
- Meier R, Marthy R, Saely CH, et al. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2016;26(8):921-2. DOI:10.1007/s00590-016-1830-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова<sup>✉</sup>, Е.В. Казанцева

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

**Материалы и методы.** В исследование включены 387 пациентов с ХОБЛ, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 54 (13,9%) пациента с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП, у которых в период госпитализации зарегистрирован пароксизм ФП; 2-ю (группу сравнения) – 333 (86,1%) пациента с ХОБЛ без аритмии.

**Результаты.** У больных 1-й группы выявлена достоверно более тяжелая степень бронхиальной обструкции, чем у больных 2-й группы. При проведении однофакторного регрессионного анализа обнаружено, что уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 35% повышало риск рецидива ФП у пациентов с ХОБЛ в 2,49 раза (отношение шансов 0,401, 95% доверительный интервал 0,218–0,856;  $p=0,012$ ). По результатам бодиплетизмографии у пациентов 1-й группы выявлено достоверное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода, повышение аэродинамического и специфического бронхиального сопротивления при сравнении со 2-й группой. Снижение диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт. ст. повышало риск развития пароксизма ФП у больных ХОБЛ в 1,297 раза (отношение шансов 0,771, 95% доверительный интервал 0,53–0,92;  $p=0,013$ ). Для оценки риска рецидива аритмии у больных ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП нами разработана математическая модель (чувствительность – 73,8%, специфичность – 70,3%).

**Заключение.** Снижение вентиляционной способности легких повышает риск развития рецидива аритмии у пациентов с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, предиктор

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Казанцева Е.В. Прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Терапевтический архив. 2025;97(7):556–561. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203296

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее часто встречающихся аритмий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Распространенность ФП при ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции, и достигает 10–20% в зависимости от возраста пациентов и тяжести основного заболевания [1–3]. Частые обострения ХОБЛ способствуют увеличению риска прогрессирования аритмии, повышают число рецидивов ФП после катетерной абляции, снижают успешность фармакологической кардиоверсии [4].

Известно несколько звеньев патогенеза возникновения ФП при ХОБЛ: снижение оксигенации, гиперкапния, легочная гипертензия, дилатация правого предсердия (ПП), окислительный стресс, воспаление и неконтролируемый прием  $\beta$ -адреномиметиков [5, 6]. В последние годы активно обсуждается роль изменений вентиляционной функции легких в развитии аритмий [7]. В проспективное когорт-

ное исследование J. Noubiar и соавт., целью которого было изучение взаимосвязи между показателями спирометрии и возникновением ФП, включены 348 219 испытуемых. За 11,5 года проспективного наблюдения зарегистрировано 18 188 новых случаев ФП. После стандартизации по полу, возрасту и росту авторы доказали, что риск развития ФП увеличивался при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>), форсированной (ФЖЕЛ) жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и соотношения ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Появление легкой степени бронхиальной обструкции увеличивало риск развития ФП на 23% (отношение рисков 1,23, 95% доверительный интервал – ДИ 1,19–1,28), у пациентов с тяжелой степенью обструкции бронхов риск развития ФП был на 40% (отношение рисков 1,40, 95% ДИ 1,29–1,51) выше, чем в общей популяции [8].

Длительное персистирование бронхообструктивного синдрома при ХОБЛ способствует снижению диффузионной способности легких, которая является важным па-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. E-mail: tarzimanova@mail.ru

<sup>✉</sup>Aida I. Tarzimanova. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Казанцева Евгения Вадимовна – аспирант каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Evgeniya V. Kazantseva. ORCID: 0000-0001-8552-5364

## Prognostic significance of pulmonary ventilation disorders in the development of arrhythmia recurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and paroxysmal atrial fibrillation

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova<sup>✉</sup>, Evgeniya V. Kazantseva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the prognostic value of pulmonary ventilation disorders in the development of arrhythmia recurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** The study included 387 patients with COPD, who were divided into two groups: group 1 consisted of 54 (13.9%) patients with COPD and paroxysmal AF, who had AF paroxysm during hospitalization; group 2 (comparison group) – 333 (86.1%) patients with COPD without arrhythmia.

**Results.** Significantly more severe bronchial obstruction was found in group 1 patients than in group 2 patients. A one-factor regression analysis revealed that a decrease in forced exhalation volume in 1st second of less than 35% increased the risk of AF recurrence in patients with COPD by 2.49 times (odds ratio 0.401, 95% confidence interval 0.218–0.856;  $p=0.012$ ). According to the results of bodyplethysmography, patients in group 1 showed a significant decrease in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, an increase in aerodynamic and specific bronchial resistance compared with group 2, a decrease in the diffusion capacity of the lungs of less than 8 ml/min/mm. Mercury increased the risk of AF paroxysm in COPD patients by 1.297 times (odds ratio 0.771, 95% confidence interval 0.53–0.92;  $p=0.013$ ). To assess the risk of arrhythmia recurrence in patients with COPD and paroxysmal AF, we developed a mathematical model (sensitivity – 73.8%, specificity – 70.3%).

**Conclusion.** Decreased ventilation capacity of the lungs increases the risk of arrhythmia recurrence in patients with COPD and paroxysmal AF.

**Keywords:** atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, predictor

**For citation:** Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Kazantseva EV. Prognostic significance of pulmonary ventilation disorders in the development of arrhythmia recurrence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and paroxysmal atrial fibrillation. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(7):556–561. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203296

раметром, отражающим эффективность газообмена [6]. Снижение диффузионной способности легких связано с прогрессирующим разрушением альвеолярной структуры и нарушением капиллярного кровотока, что усугубляет гипоксию и стимулирует дисфункцию эндотелия в сосудах малого круга кровообращения [6]. Детализация механизмов развития ФП при ХОБЛ представляет важную задачу для современной кардиологии, так как эти знания могут способствовать разработке универсальных подходов к ранней диагностике аритмии и персонализированному лечению коморбидных пациентов.

**Цель исследования** – оценить прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациента с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП.

### Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективное исследование включены 387 пациентов с ХОБЛ, которые госпитализированы в Университетскую клиническую больницу №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю группу (основную) вошли 54 (13,9%) пациента с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП, у которых в период госпитализации был зарегистрирован пароксизм ФП; 2-ю группу (сравнения) составили 333 (86,1%) пациента с ХОБЛ без аритмии (табл. 1).

**Критерием включения** пациентов в основную группу было наличие у больных ХОБЛ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторинговании ЭКГ по Холтеру. В группу сравнения включены пациенты с ХОБЛ с синусовым ритмом.

**Критериями не включения** были бронхиальная астма, острый коронарный синдром, воспалительные заболевания сердца, пороки сердца, симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**

**Table 1. Clinical characteristics of patients**

Параметр	Группа		p
	1-я	2-я	
Возраст, лет	69,0 [63,0; 75,5]	66,0 [58,0; 71,0]	<0,001
Мужчины, абс. (%)	39 (72,2)	253 (75,9)	0,565
Женщины, абс. (%)	15 (27,8)	80 (24,1)	0,565
ХОБЛ, степень бронхообструкции, абс. (%):			
легкая	1 (1,8)	16 (4,9)	0,028
средняя	12 (22,2)	113 (33,9)	0,001
тяжелая	31 (57,4)	149 (44,7)	0,037
крайне тяжелая	10 (18,6)	55 (16,5)	0,048
АГ, абс. (%)			
1-я степень	3 (5,6)	59 (17,8)	<0,001
2-я степень	14 (25,9)	156 (46,8)	<0,001
3-я степень	37 (68,5)	117 (35,1)	<0,001
Индекс курильщика, пачка/лет	42 [25; 50]	40 [27,5; 50]	0,901
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	33,8 [26,5; 38,6]	26,1 [21,3; 32,8]	0,031
ХСН, абс. (%)	43 (79,6)	241 (72,3)	0,025

желудочка (ФВ ЛЖ менее 50%), тяжелая патология почек или печени, анемии, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

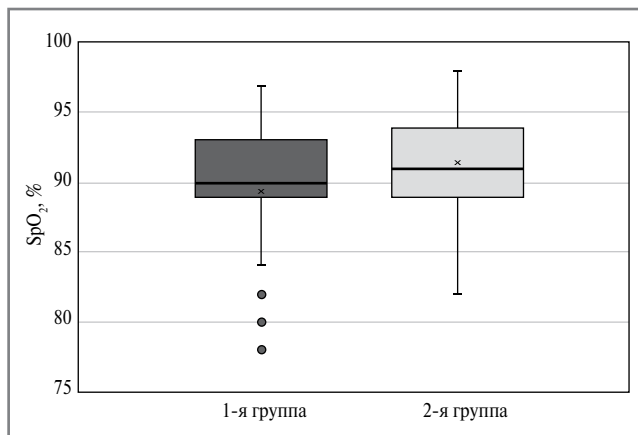


Рис. 1. Значение SpO<sub>2</sub> в исследуемых группах.

Fig. 1. SpO<sub>2</sub> value in the study groups.

Пациенты 1-й группы имели достоверно более тяжелую степень бронхиальной обструкции ( $p < 0,001$ ), чем больные 2-й группы. Больные ХОБЛ с пароксизмальной формой ФП были несколько старше, имели более высокий индекс массы тела и частоту встречаемости ХСН, чем пациенты группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №19-23 от 26.10.2023.

Всем больным проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включающее общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение сатурации кислорода на атмосферном воздухе (SpO<sub>2</sub>), стандартную ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, компьютерную томографию органов грудной клетки, определение функции внешнего дыхания, бодиплетизмографию (БПГ).

Пациенты получали медикаментозную терапию АГ и ХОБЛ в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 5]. Достоверных различий между группами в назначении лекарственной терапии не выявлено. Купирование пароксизма ФП в стационаре проводилось при назначении внутривенного капельного введения амиодарона в дозе 5 мг/кг массы тела.

Статистическую обработку результатов производили с помощью программы Jampov версии 2.3.13. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха ( $Me [Q_1; Q_3]$ ), биноминальные и категориальные переменные – с помощью указания абсолютного числа и доли, выраженной в процентах. При сравнительном анализе для сравнения количественных переменных использовали  $U$ -критерий Манна-Уитни. Для определения предикторов использованы однофакторная модель логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Для определения порогового значения точки отсечения в классификационной модели использован ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC). Статистически значимыми признавались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Оцененная в 1-е сутки госпитализации SpO<sub>2</sub> была достоверно ниже в 1-й группе – 90% [87; 94], чем во 2-й – 93% [90; 96] (рис. 1). При проведении однофакторного

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ у пациентов 1 и 2-й групп  
Table 2. Echocardiography parameters in group 1 and 2 patients

Показатель, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа		p
	1-я	2-я	
ФВ ЛЖ, %	60,6 [57,1; 62,3]	61,2 [58,2; 63,3]	0,325
КСО ЛЖ, мл	43,2 [37,2; 50,7]	41,9 [35,6; 48,1]	0,210
КДО ЛЖ, мл	112,2 [101,0; 122,2]	111,0 [99,2; 120,4]	0,334
Толщина ЗСЛЖ, см	1,13 [0,96; 1,21]	1,08 [0,93; 1,18]	0,042
Объем ЛП, мл	57,2 [52,3; 69,2]	54,3 [46,5; 61,5]	0,007
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	21,0 [18,4; 22,3]	16,5 [15,1; 19,5]	0,002
Диаметр ПЖ, см	4,0 [3,9; 4,2]	3,8 [3,7; 3,9]	0,024
СДЛА, мм рт. ст.	44,3 [34,8; 50,1]	38,9 [31,2; 47,2]	0,042

Примечание. КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.

Таблица 3. Результаты спирометрии в исследуемых группах  
Table 3. Spirometry results in the study groups

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
ЖЕЛ, л	1,82 [1,56; 2,43]	3,14 [2,26; 3,21]	0,011
ЖЕЛ, %	64,6 [52,8; 83,2]	74,2 [59,8; 89,3]	0,048
ФЖЕЛ, л	1,83 [1,42; 3,15]	3,01 [2,18; 3,54]	0,020
ФЖЕЛ, %	67,8 [49,8; 79,1]	74,1 [56,2; 79,3]	0,021
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,81 [0,61; 1,45]	1,57 [0,73; 1,76]	0,023
ОФВ <sub>1</sub> , %	36,2 [25,6; 57,3]	49,4 [27,4; 71,4]	0,019
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	41,7 [27,3; 57,5]	52,1 [31,4; 61,3]	0,026

регрессионного анализа установлено, что снижение показателя SpO<sub>2</sub> менее 93% ассоциировано с увеличением риска развития пароксизма ФП в 1,075 раза (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,884–0,977;  $p = 0,004$ ).

При анализе лабораторных показателей обнаружено, что у пациентов 1-й группы значение С-реактивного белка было достоверно выше (26,3 [10,1; 50,4] мг/мл), чем во 2-й группе – 19,5 [10,3; 29,8] мг/мл ( $p < 0,05$ ). В общем анализе крови у больных ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП наблюдались более высокие значения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов, чем в группе сравнения.

Пациенты с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП имели достоверно большие размеры левого предсердия (ЛП), ПП и правого желудочка (ПЖ), чем пациенты с ХОБЛ без аритмии. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) было достоверно выше в 1-й, чем во 2-й группе, что представлено в табл. 2. Все пациенты, включенные в исследование, имели сохранную ФВ ЛЖ более 50%.

У больных 1-й группы выявлена достоверно более тяжелая степень бронхиальной обструкции, чем у больных 2-й группы. При исследовании функции внешнего дыхания



**Таблица 4. Показатели БПГ в исследуемых группах****Table 4. Body plethysmography parameters in the study groups**

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
ОЕЛ, л	6,21 [4,72; 7,68]	7,21 [5,94; 7,85]	0,256
ОЕЛ, %	98,6 [88,7; 116]	108 [97; 118]	0,327
ФОЕ, л	4,68 [4,23; 5,99]	5,22 [3,86; 6,30]	0,847
ФОЕ, %	148 [118; 178]	151 [124; 175]	0,912
ООЛ, л	3,66 [2,48; 5,14]	3,71 [2,73; 4,63]	0,873
ООЛ, %	151 [97; 202]	161 [125; 211]	0,736
$sR_{aw}$	29,9 [21,4; 43,8]	20,5 [13,6; 26,2]	0,018
$R_{aw}$	6,01 [4,36; 8,61]	3,74 [2,89; 5,42]	0,034
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	8,55 [4,72; 15,3]	14,1 [10,0; 17,9]	0,012

Примечание. ОЕЛ – общая емкость легких, ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких.

(табл. 3) обращало на себя внимание достоверно большее уменьшение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в 1-й, чем во 2-й группе.

При проведении однофакторного регрессионного анализа выявлено, что уменьшение ОФВ<sub>1</sub> менее 35% повышало риск рецидива аритмии у пациентов с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП в 2,49 раза (ОШ 0,401, 95% ДИ 0,218–0,856;  $p=0,012$ ).

У пациентов 1-й группы по результатам БПГ обнаружено достоверное снижение показателя DLCO, повышение Raw и специфического  $R_{aw}$  ( $sR_{aw}$ ) при сравнении с данными 2-й группой (табл. 4).

При проведении многофакторного регрессионного анализа доказано, что снижение показателя DLCO менее 8 мл/мин/мм рт. ст. повышало риск развития пароксизма ФП у больных ХОБЛ в 1,297 раза (ОШ 0,771, 95% ДИ 0,53–0,92;  $p=0,013$ ). Для оценки риска рецидива аритмии у больных ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП нами разработана математическая модель. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением:

$$p=1/(1+e^{-z}) \times 100\%, \\ z=0,423+(-0,263 \times X_{DLCO})+0,157 \times X_{Raw},$$

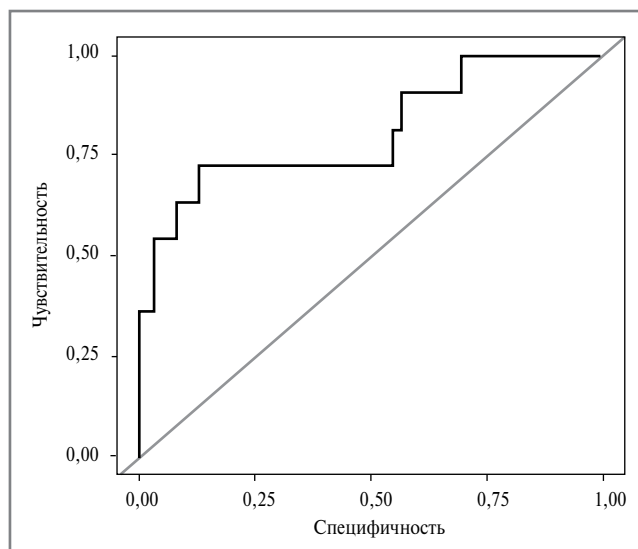
где  $p$  – вероятность рецидива аритмии у пациентов с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП,  $X_{DLCO}$  – значение показателя диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), мл/мин/мм рт. ст.,  $X_{Raw}$  – значение показателя аэродинамического бронхиального сопротивления ( $R_{aw}$ ).

Пороговое значение логистической функции  $p$  составило 14%: при значениях  $p \geq 14\%$  определялась высокая вероятность рецидива пароксизма ФП, при значениях  $p < 14\%$  – низкая вероятность рецидива аритмии у пациентов с ХОБЛ.

Чувствительность модели при данном пороговом значении составила 73,8%, специфичность – 70,3%, диагностическая эффективность – 72,1%. Площадь под ROC-кривой составила 0,802 (рис. 2).

## Обсуждение

Одним из значимых механизмов аритмогенеза при ХОБЛ считают гипоксию, появление которой тесно взаимосвязано с бронхиальной обструкцией [9]. В нашем ис-



**Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности математической модели для оценки вероятности рецидива приступа аритмии у пациентов с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП.**

**Fig. 2. ROC curve of the sensitivity and specificity of the mathematical model to assess the risk of recurrence of an arrhythmia attack in patients with chronic obstructive pulmonary disease and paroxysmal atrial fibrillation.**

следовании показано, что снижение SpO<sub>2</sub> менее 93% повышало риск развития пароксизма ФП у пациентов с ХОБЛ во время госпитализации.

A. Workman и соавт. доказали, что гипоксия приводит к активации симпатoadrenalовой системы и увеличению риска развития наджелудочковых тахикардий [10]. В экспериментальных работах на животных развитие гипоксии приводило к нарушению функции кальциевых каналов кардиомиоцитов и экспрессии белков коннексинов у крыс [11]. Возникающая гиперкапния при обострениях ХОБЛ также оказывает большое влияние на электрофизиологию предсердий и изменяет внутриклеточное перемещение Ca<sup>2+</sup>, что увеличивает риск возникновения ФП [12].

Появление гипоксии у пациентов с ХОБЛ опосредовано снижением вентиляционной способности легких. В нашей работе у пациентов с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП выявлены достоверные снижения ОФВ<sub>1</sub> и индекса Тиффно при сравнении с пациентами с ХОБЛ без аритмии. При проведении однофакторного анализа доказано, что тяжелая степень бронхиальной обструкции (ОФВ<sub>1</sub> менее 35%) увеличивала в 2,49 раза риск развития ФП. В Copenhagen City Heart Study при многофакторном анализе с поправкой на сердечно-легочные факторы риска выявлено, что снижение вентиляционной способности легких является независимым предиктором возникновения ФП [13].

Предметом дискуссий до настоящего времени остается вопрос о влиянии изменений диффузионной способности легких на развитие ФП при ХОБЛ [14–17]. Снижение диффузионной способности легких связано с прогрессирующим разрушением альвеолярной структуры легочной паренхимы, нарушением капиллярного кровотока и всегда сопровождается снижением эффективности газообмена [18]. В нашем исследовании показано, что снижение диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт. ст. повышало риск рецидива аритмии

у больных с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП в 1,297 раза (ОШ 0,771, 95% ДИ 0,53–0,92;  $p=0,013$ ). Длительное нарушение газообмена при ХОБЛ способствует спазму легочных капилляров, формированию легочной гипертензии, диастолической дисфункции ПЖ и дилатации ПП. Изменения правых отделов сердца вносят существенный вклад в формирование аритмогенных механизмов при ХОБЛ [19, 20].

При сравнении параметров ЭхоКГ нами выявлено, что пациенты с ХОБЛ и пароксизмальной формой ФП имели достоверно значимое увеличение как ЛП, так и ПП, ПЖ и более высокие значения СДЛА, чем больные группы сравнения.

### Заключение

Таким образом, снижение вентиляционной способности легких у пациентов с ХОБЛ повышает риск развития пароксизма ФП. Появление тяжелой бронхиальной обструкции и развитие эмфиземы легких с нарушением газообмена приводит к хронической гипоксии, формированию легочной гипертензии, увеличению фиброза предсердной ткани и развитию ФП [12].

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), протокол заседания №19-23 от 26.10.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Minutes No.19-23 of 26.10.2023. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
БПГ – бодиплетизмография  
ДИ – доверительный интервал  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ОШ – отношение шансов  
ПЖ – правый желудочек  
ПП – правое предсердие

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии  
ФВ – фракция выброса  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭхоКГ – эхокардиография  
DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода  
Raw – аэродинамическое бронхиальное сопротивление  
SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода на атмосферном воздухе

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
- Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24-36 [Aisanov ZR, Chuchalin AG, Kalmanova EN. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity. *Kardiologiya*. 2019;59(8S):24-36 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2572
- Rodríguez-Mañero M, López-Pardo E, Cordero A, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:371-80. DOI:10.2147/COPD.S174443
- Тарзиманова А.И., Исаева А.Ю. Новые возможности антиаритмической терапии фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2024;96(2):181-5 [Tarzimanova AI, Isaeva AU. New possibilities of antiarrhythmic therapy of atrial fibrillation: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):181-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202585
- Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., и др., от имени рабочей группы по разработке и пересмотру Федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):292-7 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR, et al., on behalf of the working group for the development and revision of Federal clinical guidelines for COPD. New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(3):292-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.03.202646
- Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;5:587-94 [Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. A new concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2023;5:587-94 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594
- Глова С.Е., Разумовский И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и фибрилляция предсердий. *Южно-Российский журнал те-*

- паневтической практики. 2021;2(4):22-9 [Glova SE, Razumovsky IV. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):22-9 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2021-24-22-29
8. Noubiap JJ, Tu SJ, Emami M, et al. Incident atrial fibrillation in relation to ventilatory parameters: A prospective cohort study. *Can J Cardiol*. 2023;39(5):614-22. DOI:10.1016/j.cjca.2023.02.004
  9. Proietti M, Laroche C, Drozd M, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis in atrial fibrillation: A report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Am Heart J*. 2016;181:83-91. DOI:10.1016/j.ahj.2016.08.011
  10. Workman AJ, Rankin AC. Do hypoxemia or hypercapnia predispose to atrial fibrillation in breathing disorders, and, if so, how? *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1271-2. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.04.004
  11. Hiram R, Naud P, Xiong F, et al. Right atrial mechanisms of atrial fibrillation in a rat model of right heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1332-47. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.066
  12. Simons SO, Elliott A, Sastry M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021;42(5):532-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa822
  13. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-6. DOI:10.1183/09031936.03.00051502
  14. Ioannides AE, Tayal U, Quint JK. Spirometry in atrial fibrillation: What's the catch? *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(10):937-50. DOI:10.1080/17476348.2023.2279236
  15. Huang B, Yang Y, Zhu J, et al. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Results from a multicenter atrial fibrillation registry study. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(8):576-81. DOI:10.1016/j.jamda.2014.04.009
  16. Warming PE, Garcia R, Hansen CJ, et al. Atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic sequence and mortality risk. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023;9(2):128-34. DOI:10.1093/ehjqcco/qcac059
  17. Ye J, Yao P, Shi X, Yu X. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome. *Heart Lung*. 2022;51:67-74. DOI:10.1016/j.hrtlng.2021.09.001
  18. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(19):2908-17. PMID:25339486
  19. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B, et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):36. DOI:10.1186/s12968-020-00631-1
  20. Li J, Agarwal SK, Alonso A, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014;129(9):971-80. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и их влияние на приверженность лечению

Ю.О. Аксенова<sup>✉1</sup>, А.А. Петрухина<sup>1</sup>, Ю.Ф. Осмоловская<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>1,2</sup>, А.Г. Бениашвили<sup>3</sup>, М.А. Морозова<sup>3</sup>, Г.Е. Рупчев<sup>3,4</sup>, А.А. Галич<sup>4</sup>, О.Н. Толстухина<sup>5</sup>, С.Н. Терешенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Миннауки и высшего образования России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ООО «МК Доктор рядом», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить когнитивные нарушения (КН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и их влияние на приверженность лечению.

**Материалы и методы.** В исследование включены 120 проходящих стационарное лечение пациентов с ХСН вне зависимости от фракции выброса левого желудочка в возрасте от 20 до 79 лет с различной этиологией ХСН. Всем пациентам проведено комплексное нейропсихологическое тестирование с целью определения наличия и степени тяжести КН, психоэмоционального статуса, а также приверженности лечению и качества жизни. Через 6 мес у группы пациентов, пришедших на повторный визит, снова оценили эти показатели. Первая группа пациентов сравнивалась со второй – не пришедших на повторный визит через 6 мес, хотя условия исследования были разъяснены всем одинаково.

**Результаты.** Из 120 пациентов на повторный визит пришли 28 (23,3%) человек, умерли 3 (2,5%) человека, остальные участники исследования [89 (74,2%) человек] отказались от очного посещения врача. По результатам Монреальского когнитивного теста (MoCA) спустя 6 мес пациенты продемонстрировали более высокий средний балл – 23,89±2,67 ( $p=0,003$ ). В процентном соотношении у 53,6% пациентов отмечалось улучшение результатов когнитивного функционирования. Пациенты первой группы ( $n=28$ ) продемонстрировали наличие средней взаимосвязи между приверженностью лечению по опроснику Мориски–Грина и УКР-7 ( $r=-0,532$ ), в отличие от пациентов второй группы ( $n=89$ ), которые демонстрируют слабую взаимосвязь ( $r=-0,283$ ).

**Заключение.** Сложная взаимосвязь между ХСН и КН подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов. Наиболее мотивированы на соблюдение рекомендаций врача и последующее наблюдение пациенты, демонстрирующие высокую комплаентность и хорошую субъективную оценку своего когнитивного функционирования, притом что некоторые когнитивные функции снижены.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, когнитивные нарушения, приверженность лечению, комплаентность

**Для цитирования:** Аксенова Ю.О., Петрухина А.А., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Бениашвили А.Г., Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Галич А.А., Толстухина О.Н., Терешенко С.Н. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и их влияние на приверженность лечению. Терапевтический архив. 2025;97(7):562–570. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203351

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Аксенова Юлия Олеговна** – аспирант отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: bonisana@mail.ru

**Петрухина Ангелина Анатольевна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Осмоловская Юлия Фаильевна** – канд. мед. наук, зав. 8-м клиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

**Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

**Бениашвили Аллан Герович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ

**Морозова Маргарита Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ

**Рупчев Георгий Евгеньевич** – канд. психол. наук, науч. сотр. отд. терапии психических заболеваний ФГБНУ НЦПЗ, ст. науч. сотр. каф. нейро- и патопсихологии фак-та психологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Галич Алина Александровна** – студентка каф. нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

**Толстухина Олеся Николаевна** – клинический психолог ООО «МК Доктор рядом»

**Терешенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

✉ **Yulia O. Aksenova.** E-mail: bonisana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6546-2535

**Angelina A. Petrukhina.** ORCID: 0000-0002-4570-3258

**Yulia F. Osmolovskaya.** ORCID: 0000-0002-7827-2618

**Igor V. Zhiron.** ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Allan G. Beniashvili.** ORCID: 0000-0002-5149-3760

**Margarita A. Morozova.** ORCID: 0000-0002-7847-2716

**George E. Rupchev.** ORCID: 0000-0003-1948-6090

**Alina A. Galich.** ORCID: 0009-0003-7397-4666

**Olesia N. Tolstukhina.** ORCID: 0009-0008-0005-5374

**Sergey N. Tereshchenko.** ORCID: 0000-0001-9234-6129

## Cognitive impairment in patients with chronic heart failure and its impact on adherence to treatment

Yulia O. Aksenova<sup>✉1</sup>, Angelina A. Petrukhina<sup>1</sup>, Yulia F. Osmolovskaya<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>1,2</sup>, Allan G. Beniashvili<sup>3</sup>, Margarita A. Morozova<sup>3</sup>, George E. Rupchev<sup>3,4</sup>, Alina A. Galich<sup>4</sup>, Olesia N. Tolstukhina<sup>5</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Mental Health Research Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>The Doctor is Nearby LLC, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate cognitive impairment in patients with chronic heart failure (CHF) and its impact on treatment adherence.

**Materials and methods.** The study included 120 hospitalized patients with CHF regardless of left ventricular ejection fraction aged from 20 to 79 years with different etiology of CHF. All patients underwent complex neuropsychological testing to determine the presence and severity of CH, psychoemotional status, as well as adherence to treatment and quality of life. After 6 months, the group of patients who came for a follow-up visit was re-evaluated for these indicators. The first group of patients was compared with the second group of patients who did not come for a follow-up visit after 6 months, although the conditions of the study were explained to all single patients.

**Results.** Out of 120 patients, 28 (23.3%) patients came for a follow-up visit, 3 (2.5%) patients died, the rest of the study participants [89 (74.2%) patients] – refused a face-to-face visit to the physician. On MoCA after 6 months, patients showed a higher mean score of  $23.89 \pm 2.67$  ( $p=0.003$ ). Percentage-wise, 53.6% of patients showed improvement in cognitive functioning scores. Group 1 patients ( $n=28$ ) demonstrated a medium relationship between treatment adherence on the Morisky–Green questionnaire and RBM-7 ( $r=-0.532$ ) in contrast to group 2 patients ( $n=89$ ) who demonstrated a weak relationship ( $r=-0.283$ ).

**Conclusion.** The complex relationship between CHF and cognitive impairment emphasizes the need for a comprehensive approach to patient care. Patients who demonstrate high compliance and good subjective assessment of their cognitive functioning, although some cognitive functions are reduced, are the most motivated to comply with the doctor's recommendations and follow-up.

**Keywords:** chronic heart failure, cognitive impairment, adherence to treatment, compliance

**For citation:** Aksenova YuO, Petrukhina AA, Osmolovskaya YuF, Zhironov IV, Beniashvili AG, Morozova MA, Rupchev GE, Galich AA, Tolstukhina ON, Tereshchenko SN. Cognitive impairment in patients with chronic heart failure and its impact on adherence to treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):562–570. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203351

### Введение

Когнитивные нарушения (КН) широко распространены среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Согласно научному заявлению Американского общества по сердечной недостаточности, распространенность КН в некоторых подгруппах пациентов с ХСН достигает 78% [1]. Пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний, общие факторы риска и патофизиологические механизмы ХСН способствуют изменениям в головном мозге, приводящим к нарушению когнитивных функций [2]. Такие пациенты демонстрируют нарушения памяти, снижение способности к концентрации внимания, скорости обработки информации, что влечет за собой более низкий уровень самообслуживания, ограничения в распознавании и адекватной реакции на ухудшение симптомов ХСН, снижение приверженности лечению и ухудшение течения заболевания. КН снижают качество жизни, повышают частоту повторных госпитализаций, увеличивают смертность и ухудшают прогноз пациентов с ХСН [3].

**Патогенетические механизмы ХСН, реализующиеся КН.** Изменения мозгового кровотока при ХСН обусловлены рядом физиологических и патологических процессов, которые связаны с нарушением функции сердца и активацией нейрогуморальных систем [4]. При ХСН наблюдается снижение ударного объема и сердечного выброса, что приводит к недостаточному кровоснабжению органов и тканей, включая головной мозг. С одной стороны, в ответ на это в организме активируются механизмы, регулирующие местный кровоток, что в итоге вызывает вазодилатацию артериол в мозге и ведет к ухудшению общей регуляции мозгового кровотока, снижая его способность адекватно реагировать на потребности мозга в кислороде и питательных веществах [5, 6].

С другой стороны, активация нейрогуморальной системы при ХСН, включая активацию симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ведет к вазоконстрикции в церебральном сосудистом русле, что ограничивает кровоток в мозге и способствует структурным изменениям в сосудах, особенно в микрососудистом русле, что может вызвать микрососудистую дисфункцию и нарушить нормальную регуляцию мозгового кровотока [7]. Гиперперфузия (недостаточное кровоснабжение) и ишемия критически важных областей мозга, таких как зоны, ответственные за память и внимание, приводят к клинически выраженным нарушениям когнитивного функционирования [8].

Еще один механизм, способствующий развитию КН, – нарушение микроциркуляции мозга вследствие ассоциированных с ХСН патологических состояний, таких как атеросклеротическое поражение сосудов, метаболические нарушения, фибрилляция предсердий (ФП). Многочисленные исследования показывают, что ФП тесно связана с повышенным риском развития КН и деменции [9]. Основное состояние, индуцируемое ФП, – макроэмболические и микроэмболические события, вызывающие микрососудистую дисфункцию, приводящие к нарушению мозгового кровотока и прогрессирующей когнитивной дисфункции. Другие механизмы включают в себя церебральную гипоперфузию вследствие асинхронности работы сердца, что приводит к снижению сердечного выброса, ударного объема и артериального давления. Исследования в пожилом возрасте с персистирующей ФП выявили связь со снижением общего мозгового кровотока и нарушением перфузии всего мозга, что оценивается с помощью фазовой контрастной магнитно-резонансной томографии головного мозга [10, 11].



Еще один патологический процесс, играющий важную роль в патогенезе КН, – системное воспаление, характерное для ХСН. Воспалительные медиаторы, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-6 и кортизол, а также высокий уровень гомоцистеина в плазме неблагоприятно воздействуют на нейрональные структуры и функции. Повышенные уровни цитокинов, кортизола и гомоцистеина – важные молекулярные маркеры, которые способствуют развитию нейродегенеративных процессов, ухудшая память и другие когнитивные функции у пациентов с ХСН [12, 13]. Хроническое системное воспаление имеет место также при других сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет 2-го типа (СД 2), ФП, хроническая болезнь почек (ХБП), что ассоциировано со снижением когнитивного функционирования [14, 15].

**Проявления когнитивной дисфункции у больных с ХСН, способы диагностики и методы коррекции.** КН, встречающиеся у взрослых пациентов с ХСН, могут включать дефицит сразу по нескольким доменам (обучение и память, исполнительная функция и комплексное внимание). Специалисты, оказывающие помощь пациентам с ХСН, могут заподозрить признаки КН при общении с пациентом. При наличии подозрений на КН необходимо нейропсихологическое тестирование для постановки диагноза, которое обычно направлено на несколько областей, включая интеллект, память, речь, исполнительную и зрительно-пространственную функции. Существует множество инструментов для скрининга КН. Многие из них не занимают много времени и не сложны в применении [например, Mini-Cog – 3 мин, Монреальский когнитивный тест (MoCA) – 10 мин]. Далее пациента с подозрением на КН необходимо направить к специалисту для дальнейшей нейрокогнитивной диагностики [16, 17].

Ведение пациентов должно быть организовано с учетом сложностей самопомощи и приверженности лечению при наличии КН. Необходимо лечить причины, лежащие в основе КН, соблюдать физическую активность и корректную схему терапии. Важно привлекать родственников, друзей и лиц, осуществляющих уход, для совместного принятия решений и планирования тактики ведения [1].

Определение особенностей течения ХСН в зависимости от психоэмоционального статуса, наличия и степени тяжести когнитивной дисфункции имеет большое клиническое и экономическое значение в долгосрочной перспективе, позволяет оптимизировать тактику ведения и улучшить приверженность пациентов лечению.

**Цель исследования** – оценить когнитивные нарушения у пациентов с ХСН и их влияние на приверженность лечению.

## Материалы и методы

В исследование включены 120 проходящих стационарное лечение пациентов с ХСН вне зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в возрасте от 20 до 79 лет с различной этиологией ХСН. Всем пациентам в начале исследования проведено комплексное нейропсихологическое тестирование с консультацией клинического психолога с целью определения наличия и степени тяжести КН, психоэмоционального статуса. Помимо основного обследования в рамках стационарной помощи, врачом-кардиологом также проводилась оценка приверженности пациентов лечению и качества жизни. Выделена группа пациентов, которым через 6 мес повторно определяли клинический статус, оценивали когнитивные функции, психоэмоциональный статус, приверженность лечению и

качество жизни. Эту группу сравнивали с другой группой пациентов, не пришедших на повторный визит через 6 мес, хотя условия исследования разъяснены всем одинаково.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №294 от 30.10.2023). До начала участия в исследовании все пациенты ознакомлены с информационным листком программы и подписали форму информированного согласия.

**Критерии включения:**

- согласие пациента на участие в исследовании;
- пациенты с ХСН II–IV функционального класса (ФК) в состоянии компенсации;
- возраст от 18 лет;
- понимание инструкций и процедур исследования, способность заполнять опросники и шкалы на русском языке.

**Критерии невключения:**

- отказ пациента от участия в исследовании;
- выраженные когнитивные, моторные и/или речевые нарушения, препятствующие пониманию инструкции и прохождению процедур исследования;
- нейродегенеративные заболевания, нейроинфекции, опухоли головного мозга, демиелинизирующие заболевания, установленный диагноз эпилепсии или история судорожных припадков в анамнезе;
- тяжелые заболевания почек и печени, выраженное снижение зрения и слуха, препятствующие проведению исследования;
- острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в раннем восстановительном периоде (менее 3 мес), нестабильная клиническая симптоматика ХСН.

**Дизайн исследования.** Работа проведена на базе отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» совместно с ФГБНУ НЦПЗ.

После предварительного согласия и ознакомления с программой пациенту предлагалось подписать информированное согласие на участие в исследовании. Для всех пациентов в начале исследования оценивали толерантность к физической нагрузке с помощью теста 6-минутной ходьбы (тест 6МХ) с определением ФК ХСН, выраженность одышки с использованием шкалы Борга и Визуальной аналоговой шкалы. В рамках лабораторной диагностики пациентам делали общий и биохимический анализ крови с определением глюкозы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, креатинина, калия и мозгового натрийуретического пептида в плазме крови. В качестве инструментальных обследований выполняли рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографию.

Для оценки когнитивных функций и психоэмоционального статуса всем пациентам провели консультацию клинического психолога с комплексным нейропсихологическим тестированием с использованием MoCA для выявления умеренного когнитивного расстройства. Применили набор нейрокогнитивных тестов для дифференцированной оценки доменов КН (зрительно-моторная координация, вербальная беглость, оперативная память, моторная функция), самооценочную шкалу умеренных когнитивных расстройств (УКР-7). Психоэмоциональный статус определяли с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Приверженность лечению оценивали с помощью опросников Мориски–Грина, Т.В. Фофановой и соавт. и Количественного опросника приверженности лечению (КОП-25).

**Таблица 1. Сравнение исходных показателей пациентов первой группы, прошедших очное амбулаторное тестирование через 6 мес, и второй группы пациентов, не пришедших на повторный амбулаторный прием****Table 1. Comparison of baseline values in Group 1 patients who underwent in-person outpatient testing at 6 months and Group 2 patients who did not come for follow-up outpatient visits**

Признак	Первая группа (n=28)	Вторая группа (n=89)	p
Возраст, лет	59,79±11,23 (33; 79)	61,19±13,56 (20; 79)	0,618
Тест 6МХ, м	332,21±92,85 (138; 455)	321,44±95,96 (102; 526)	0,603
ФВ ЛЖ, %	38,96±12,51 (18; 60)	41,48±14,12 (14; 60)	0,399
КСССQ, баллы	68,90±18,91 (40,4; 94,9)	60,27±19,01 (11,1; 91,9)	0,037*
Опросник Мориски–Грина, баллы	3,43±0,63 (2; 4)	2,74±1,12 (0; 4)	0,002*
Опросник приверженности терапии, баллы	11,61±0,88 (9; 12)	10,52±2,49 (4; 12)	0,026*
КОП-25, баллы	68,34±13,43 (35,2; 97,8)	59,17±17,85 (21,9; 91,9)	0,015*
МоСА, баллы	23,14±2,7 (16; 28)	22,03±3,14 (14; 29)	0,094
Тест на рабочую память, баллы	42,12±11,71 (19; 75)	41,97±11,16 (6; 68)	0,954
Двигательный тест, баллы	56,43±14,59 (19; 90)	54,84±16,21 (12; 88)	0,645
Вербальная беглость, баллы	46,61±8,19 (32; 67)	43,05±10,71 (20; 79)	0,109
Шифровка, баллы	47,93±9,37 (27; 68)	44,29±13,09 (11; 80)	0,175
HADS: Тревога, баллы	3,86±3,12 (0; 14)	5,23±3,71 (0; 16)	0,079
HADS: Депрессия, баллы	3,21±2,25 (0; 7)	4,76±3,49 (0; 14)	0,029*
УКР-7, баллы	2,32±2,11 (0; 6)	3,69±2,38 (0; 7)	0,007*

Здесь и далее в табл. 2 и 3: \*Статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ .

Качество жизни анализировали, используя Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (КСССQ).

Через 6 мес всех испытуемых пригласили на амбулаторный визит, в рамках которого определяли клинический статус, частоту повторных госпитализаций в стационар, наличие иных сердечно-сосудистых событий, оценивали когнитивные функции, психоэмоциональный статус, приверженность лечению и качество жизни с помощью тех же методик.

**Анализ и статистика.** Первичные данные анализировали с помощью статистического пакета Statistica 11.0 для Windows и программы Microsoft Excel. Для представления результатов описательной статистики и выбора методов их сравнения сначала проверяли распределение данных на нормальность с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа значимых различий между количественными переменными двух независимых выборок, распределение которых соответствовало нормальному закону, применяли *t*-критерий Стьюдента. Количественные и качественные переменные между независимыми выборками сравнивали с помощью *U*-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости в исследовании установлен на уровне  $p < 0,05$ . С целью предварительного анализа математических зависимостей между признаками использовали ранговую корреляцию Спирмена.

## Результаты

В исследование включены 120 пациентов 20–79 лет с диагнозом ХСН. Средний возраст выборки составил 60,9±13,0 года. Большинство испытуемых – мужчины (75,8%). Исходно 64,2% пациентов относились ко II ФК ХСН, а 35,8% имели III или IV ФК. Этиология ХСН была ишемической у 38,3% пациентов, из них 82,6% перенесли острый коронарный синдром в анамнезе, 67,4% проходили эндоваскулярное лечение, а 15,2% подвергались операции аортокоронарного шунтирования. Среди пациентов с не-

ишемической этиологией ХСН (67,7%) у 6,8% выявлена амилоидная кардиомиопатия, 33,8% имели значимые клапанные пороки сердца. Согласно данным эхокардиографии у большинства пациентов ФВ ЛЖ снижена – 54,2%, умеренно снижена у 10%, сохранена у 35,8%.

Наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у пациентов с ХСН стала ХБП, которая регистрировалась у 78,3% (из них у 71,3% – II стадия, у 28,7% – III стадия). СД 2 зафиксирован у 18,3%, в 2,5% случаев был инсулинозависимым; 10,8% пациентов имели анемию или дефицит железа, 9,2% перенесли ОНМК, 25% страдали пароксизмальной или постоянной формой ФП.

Оптимальную терапию ХСН (квадротерапию) получали 66,7% пациентов, тройную терапию – 20%. Целевая доза достигалась при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов в 41,7%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / антагонистов рецепторов неприлизина / антагонистов рецепторов ангиотензина II – 43,4%, антагонистов минералокортикоидных рецепторов – 80,8%. На целевой дозе ингибиторами SGLT2 находились 88,3% пациентов.

Исходно при анализе качества жизни больных, согласно КСССQ, средний балл составил 62,3±19,3 (11,1; 94,9). По количественному вопросу приверженности лечению КОП-25 средний балл 61,3±17,5 (21,9; 97,78), по опроснику Мориски–Грина – 2,9±1,1 (0; 4), по опроснику приверженности терапии – 10,8±2,3 (4; 12).

Показатели когнитивного функционирования по шкале МоСА были следующими. У 76,7% пациентов выявлено снижение когнитивного функционирования. Средний общий балл МоСА составил 22,3±3,1 (14; 29), что указывало на снижение когнитивного функционирования в группе. Показатели тестов на рабочую память – 42±11,2 (6; 75), вербальную беглость – 43,9±10,3 (20; 79), двигательный тест – 55,2±15,8 (12; 90), шифровку 45,1±12,4 (11; 80) не выходили за рамки нормы, но большинство из них находились на нижней границе. По результатам УКР-7 средний балл со-

**Таблица 2. Сравнение основных параметров исходно и через 6 мес в первой группе****Table 2. Comparison of basic parameters at baseline and at 6 months in Group 1**

Признак	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Тест 6МХ, м	332,21±92,85 (138; 455)	403,61±136,64 (172; 620)	<0,001*
ФВ ЛЖ, %	38,96±12,51 (18; 60)	42,84±10,69 (23; 60)	<0,001*
КССQ, баллы	68,90±18,91 (40,4; 94,9)	79,15±14,36 (55,6; 100)	<0,001*
Опросник Мориски–Грина, баллы	3,43±0,63 (2; 4)	3,25±0,79 (1; 4)	0,186
Опросник приверженности терапии, баллы	11,61±0,88 (9; 12)	11,46±0,87 (10; 12)	0,286
КОП-25, баллы	68,34±13,43 (35,2; 97,8)	67,97±14,68 (34,2; 98,1)	0,573
МоСА, баллы	23,14±2,7 (16; 28)	23,89±2,67 (18; 29)	0,003*
Тест на рабочую память, баллы	42,12±11,71 (19; 75)	42,86±9,63 (24; 78)	0,537
Двигательный тест, баллы	56,43±14,59 (19; 90)	59,93±12,85 (35; 85)	0,071
Вербальная беглость, баллы	46,61±8,19 (32; 67)	46,64±9,54 (17; 61)	0,972
Шифровка, баллы	47,93±9,37 (27; 68)	54,57±10,47 (35; 78)	<0,001*
HADS: Тревога, баллы	3,86±3,12 (0; 14)	3,07±2,59 (0; 11)	0,017*
HADS: Депрессия, баллы	3,21±2,25 (0; 7)	2,36±1,97 (0; 7)	0,009*
УКР-7, баллы	2,32±2,11 (0; 6)	1,64±1,41 (0; 5)	0,002*

ставил 3,37±2,383 (0; 7). Исходно средний балл по шкале HADS в части «Тревога» составил 4,9±3,6 (0; 16), в части «Депрессия» – 4,4±3,3 (0; 14), что указывало на отсутствие психоэмоциональных нарушений в субъективной оценке больных.

Через 6 мес после госпитализации все пациенты приглашены на амбулаторный визит оценки клинического и психоэмоционального статуса, когнитивных функций, приверженности лечению и качества жизни. Из 120 пациентов на повторный визит пришли 28 (23,3%) человек, умерли 3 (2,5%), остальные участники исследования [89 (74,2%) пациентов] отказались от очного посещения врача и прошли телефонное интервью, в рамках которого проводилась оценка УКР-7 и приверженности лечению по шкале Мориска–Грина.

В табл. 1 приведено сравнение исходных показателей группы пациентов, прошедших полноценное очное амбулаторное тестирование через 6 мес, и второй группы пациентов, не пришедших на амбулаторный визит через 6 мес. Пациенты первой группы (28 человек) исходно статистически значимо демонстрировали более высокую приверженность лечению по 3 разным опросникам. У пациентов второй группы (89 человек), отказавшихся прийти на очный амбулаторный визит через 6 мес, обращает на себя внимание более низкий средний балл качества жизни (КССQ), а также более высокий балл по Госпитальной шкале депрессии и УКР-7 (см. табл. 1).

Средний возраст первой группы (85% – мужчины) составил 59,8±11,2 года. Через 6 мес большинство (75%) пациентов по результатам теста 6МХ можно было отнести к I–II ФК ХСН, а 25% – к III ФК. Больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ стало меньше – 46,4%, ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ – 21,4%, ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ – 32,2%.

Качество жизни у пациентов по опроснику КССQ в среднем статистически значимо улучшилось ( $p < 0,05$ ). Статистически значимого изменения приверженности лечению в первой группе не отмечено: по вопроснику КОП-25 средний балл составил 67,97±14,7 ( $p = 0,573$ ), по опроснику Мориски–Грина – 3,25±0,8 ( $p = 0,186$ ), по опроснику приверженности терапии – 11,46±0,9 ( $p = 0,286$ ); табл. 2.

По результатам МоСА спустя 6 мес пациенты продемонстрировали более высокий средний балл – 23,89±2,67 ( $p = 0,003$ ). В процентном соотношении у 53,6% пациентов отмечалось улучшение результатов когнитивного функционирования, а у 21,4% отмечалось ухудшение результатов. У 15% изменений не отмечалось. Также обращает на себя внимание статистически значимое улучшение результатов теста с шифровкой ( $p < 0,001$ ) и УКР-7 ( $p = 0,002$ ). В табл. 2 представлено сравнение основных параметров первой группы исходно и через 6 мес наблюдения.

При сравнении результатов прохождения МоСА в зависимости от пола выяснили, что мужчины демонстрируют статистически значимо более высокие баллы МоСА в динамике через 6 мес ( $p = 0,005$ ). Женщины положительной динамики через 6 мес не продемонстрировали ( $p = 0,275$ ); табл. 3.

Для оценки динамики изменения когнитивного функционирования в зависимости от возраста все пациенты разделены на 4 группы: 18–44 года; 45–59 лет, 60–74 года и старше 75 лет. Выявлено, что пациенты более молодой группы (от 18 до 44 лет) не демонстрируют статистически значимой динамики улучшения когнитивных функций по результату МоСА ( $p = 0,175$ ). Пациенты в возрасте от 45 до 59 и старше 60 лет статистически значимо улучшили результаты когнитивного функционирования через 6 мес:  $p = 0,047$  и  $0,034$  соответственно. Пациенты самой старшей возрастной группы (более 75 лет) положительной динамики не продемонстрировали ( $p = 0,989$ ).

При анализе динамики когнитивного функционирования в зависимости от образования получены следующие результаты. Значимое улучшение когнитивных функций через 6 мес показала группа пациентов, не имеющих высшего образования – среднее или среднее профессиональное ( $p < 0,001$ ). У пациентов с высшим образованием значимой положительной динамики когнитивного функционирования не отмечено ( $p = 0,382$ ).

В зависимости от социального положения с результатами МоСА через 6 мес лучше справлялись женатые/замужние пациенты ( $p = 0,004$ ). Одинокие или разведенные пациенты положительной динамики не продемонстрировали ( $p = 0,317$ ).

**Таблица 3. Сравнение результатов МоСА по группам**  
**Table 3. Comparison of MoCA results by group**

Признак	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>	
Пол	Муж ( <i>n</i> =24)	22,71±2,58	23,5±2,53	0,005*
	Жен ( <i>n</i> =4)	25,75±1,58	26,25±2,43	0,275
Возраст, лет	18–44 лет ( <i>n</i> =3)	25±1,55	25,33±1,37	0,175
	45–59 ( <i>n</i> =7)	23,43±2,71	24,57±3,08	0,047*
	60–74 ( <i>n</i> =16)	22,63±2,83	23,38±2,73	0,034*
Образование	>75 ( <i>n</i> =2)	23,5±1,73	23,5±0,58	0,989
	Среднее ( <i>n</i> =10)	22,5±3,35	24,0±3,31	<0,001*
	Высшее ( <i>n</i> =18)	22,67±1,86	23,0±0,89	0,382
Социальный статус	Женат/замужем ( <i>n</i> =18)	22,72±2,94	23,72±2,61	0,004*
	Одинок ( <i>n</i> =10)	23,56±1,76	23,89±2,81	0,317
Генез ХСН	Неишемический ( <i>n</i> =16)	23,44±2,85	24,19±2,86	0,016*
	Ишемический ( <i>n</i> =12)	22,75±2,44	23,5±2,41	0,074
СД 2	Нет ( <i>n</i> =20)	23,05±2,84	23,95±2,93	0,005*
	Есть ( <i>n</i> =8)	23,86±2,03	23,86±2,11	0,989
ФП	Нет ( <i>n</i> =21)	23,53±2,22	24,47±2,09	0,001*
	Есть ( <i>n</i> =7)	22,86±3,53	22,0±3,33	0,068
ХБП	II стадия ( <i>n</i> =21)	23,11±2,91	24,06±3,01	0,004*
	III стадия ( <i>n</i> =7)	23,71±2,33	23,57±2,21	0,729
Перенесенное ОНМК	Нет ( <i>n</i> =25)	23,12±2,69	23,92±2,57	0,002*
	Есть ( <i>n</i> =3)	23,33±2,88	23,67±3,72	0,732
Опросник Мориски–Грина	4 балла ( <i>n</i> =14)	23,0±3,15	24,07±2,73	0,002*
	3 балла ( <i>n</i> =12)	23,58±2,19	24,17±2,46	0,153
	2 балла ( <i>n</i> =2)	21,5±0,58	21,0±2,31	0,604

Пациенты с ишемическим генезом ХСН спустя полгода значимого улучшения результатов когнитивного функционирования не продемонстрировали ( $p=0,074$ ), в отличие от пациентов с неишемическим генезом ХСН, которые показали статистически значимое улучшение ( $p=0,016$ ).

Рассматривая сопутствующие заболевания, можно отчетливо проследить, что пациенты, имеющие СД 2, не показывают достоверного улучшения результатов МоСА ( $p=0,989$ ), в отличие от пациентов без СД 2 в анамнезе, у которых есть статистически значимое улучшение ( $p=0,005$ ). То же самое можно увидеть у пациентов с перенесенным

ОНМК в анамнезе, у которых значимого улучшения спустя 6 мес не достигнуто ( $p=0,732$ ). У пациентов без перенесенного ОНМК прослеживается положительная динамика ( $p=0,002$ ). Также нет положительной динамики спустя полгода у пациентов с ХБП III стадии ( $p=0,729$ ). У пациентов с ХБП II стадии улучшение достигнуто ( $p=0,004$ ). Кроме того, пациенты с ФП также не показали значимого улучшения ( $p=0,068$ ), в отличие от пациентов без ФП ( $p=0,001$ ).

По опроснику Мориски–Грина выявили, что пациенты с высокой приверженностью (4 балла из четырех) демонстрируют статистически значимое улучшение показателей МоСА спустя 6 мес ( $p=0,002$ ), в отличие от пациентов с более низкой приверженностью лечению ( $p=0,153$  при 3 баллах и  $p=0,604$  при 2 баллах).

В первой и второй группах для исследования взаимосвязи приверженности лечению и когнитивных функций рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (табл. 4 и 5 соответственно). Пациенты первой группы продемонстрировали наличие средней взаимосвязи между приверженностью лечению по опроснику Мориски–Грина и УКР-7 ( $r=-0,532$ ), в отличие от пациентов второй группы, которые демонстрируют слабую взаимосвязь ( $r=-0,283$ ). При анализе КОП-25 в первой группе выявлена слабая взаимосвязь между приверженностью и разными аспектами когнитивного функционирования; во второй группе – слабая взаимосвязь между КОП-25 и тестом на рабочую память ( $r=0,255$ ), двигательным тестом ( $r=-0,393$ ), вербальной беглостью ( $r=-0,232$ ) и шифровкой ( $r=-0,298$ ).

### Обсуждение

Наши результаты подтверждают, что КН – важная проблема у пациентов с ХСН. У 76,7% пациентов выявлены КН по результатам МоСА, что согласуется с мировой литературой [1]. Проанализирована взаимосвязь КН с социально-демографическими характеристиками, такими как возраст, образование, социальное положение. Выявлено, что пациенты в возрасте от 45–59 и старше 60 лет статистически значимо улучшили результаты когнитивного функционирования через 6 мес, в отличие от пациентов младше 45 лет и самой старшей возрастной группы (более 75 лет). Значимое улучшение когнитивных функций через 6 мес показала группа пациентов, не имеющих высшего образования, и пациенты, имеющие постоянного партнера. Также выявлена взаимосвязь между наличием КН и сопутствующими заболеваниями, такими как СД 2, ФП, ХБП, перенесенное ОНМК в анамнезе. Имеются данные о том, что стратегии контроля ритма, в частности катетерная абляция, связаны со снижением риска развития КН и деменции у пациентов с ФП [18]. Метаанализ, проведенный J. Guo и соавт., показал, что терапия контроля ритма в значительной степени ассоциирована с более низким риском развития деменции в будущем по сравнению со стратегиями контроля частоты, что согласуется с результатами нашего исследования [19].

Группа пациентов, отказавшихся от повторного визита, исходно продемонстрировала более низкую комплаентность, что подтверждается показателями опросников (статистически достоверно хуже, чем в группе пациентов, пришедших на повторный визит). Это означает, что те пациенты, которые по таким опросникам дают более низкий результат, требуют к себе особого внимания, так как показатели опросников могут прогнозировать некомплаентное поведение в будущем. У этих пациентов также отмечается более низкое качество жизни, более выраженное субъективное ощущение снижения когнитивных функций при отсут-

**Таблица 4. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, выражающие степень взаимосвязи между когнитивными функциями и приверженностью лечению в первой группе****Table 4. Spearman rank correlation coefficients expressing the relationship between cognitive function and treatment adherence in Group 1**

Показатель	Опросник приверженности Мориски-Грина	КОП-25	МоСА	Тест на рабочую память	Двигательный тест	Вербальная беглость	Шифровка	УКР-7
Опросник приверженности Мориски-Грина	1,000	0,677	0,044	0,198	-0,145	-0,018	<b>-0,213</b>	<b>-0,532</b>
КОП-25	0,677	1,000	-0,107	<b>0,255</b>	<b>-0,393</b>	<b>-0,232</b>	<b>-0,298</b>	<b>-0,355</b>
МоСА	0,044	-0,107	1,000	0,217	0,032	0,207	0,045	-0,238
Тест на рабочую память	0,198	<b>0,255</b>	0,217	1,000	-0,035	0,623	0,443	-0,011
Двигательный тест	-0,145	<b>-0,393</b>	0,032	-0,035	1,000	0,093	0,195	-0,012
Вербальная беглость	-0,018	<b>-0,232</b>	0,207	0,623	0,093	1,000	0,537	-0,058
Шифровка	<b>-0,213</b>	<b>-0,298</b>	0,045	0,443	0,195	0,537	1,000	-0,029
УКР-7	<b>-0,532</b>	<b>-0,355</b>	-0,238	-0,011	-0,012	-0,058	-0,029	1,000

**Таблица 5. Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, выражающие взаимосвязь между когнитивными функциями и приверженностью лечению во второй группе****Table 5. Spearman rank correlation coefficients expressing the relationship between cognitive function and treatment adherence in Group 2**

Показатель	Опросник приверженности Мориски-Грина	КОП-25	МоСА	Тест на рабочую память	Двигательный тест	Вербальная беглость	Шифровка	УКР-7
Опросник приверженности Мориски-Грина	1,000	0,559	-0,064	0,049	0,155	0,045	0,088	<b>-0,283</b>
КОП-25	0,559	1,000	0,020	0,127	0,060	0,149	0,103	<b>-0,265</b>
МоСА	-0,064	0,020	1,000	0,278	0,308	0,367	0,373	-0,405
Тест на рабочую память	0,049	0,127	0,278	1,000	0,092	0,300	0,409	-0,170
Двигательный тест	0,155	0,060	0,308	0,092	1,000	0,330	0,571	-0,286
Вербальная беглость	0,045	0,149	0,367	0,300	0,330	1,000	0,404	-0,372
Шифровка	0,088	0,103	0,373	0,409	0,571	0,404	1,000	-0,377
УКР-7	<b>-0,283</b>	<b>-0,265</b>	-0,405	-0,170	-0,286	-0,372	-0,377	1,000

ствии достоверного отличия по объективным показателям (когнитивного теста), а также более выраженные субъективные переживания снижения настроения. При этом эти больные не отличаются от больных с хорошей комплаентностью ни по одному из соматических параметров или объективных показателей когнитивного функционирования. Эта группа пациентов требует к себе повышенного внимания со стороны психолого-психиатрической службы с целью коррекции мотивации к терапии. Комплаентные пациенты продемонстрировали достоверную положительную динамику по показателям как своего соматического состояния, так и объективной оценки когнитивного функционирования. Несмотря на то что субъективные показатели эмоционального состояния и когнитивного функционирования не выявляли нарушений в начале исследования, они достоверно улучшились внутри рамок нормальных значений. Эти факты еще раз подтверждают наше предположение, что изначально более адекватная установка по отношению к лечению (комплаентность) играет существенную роль в улучшении как физического, так и психического состояния пациентов.

При исследовании взаимосвязей когнитивного функционирования и приверженности лечению у комплаентных больных выявлено, что субъективное переживание неблагоприятия в когнитивной сфере в наибольшей степени связано с исходно сниженной установкой на лечение. Немного меньше эта связь прослеживается для некоторых объективных показателей когнитивного функционирования. При этом в группе некомплаентных больных обнаружили лишь очень слабые связи между субъективным переживанием когнитивной дисфункции и установкой на лечение. Таким образом, можно сказать, что лучше мотивированы на соблюдение рекомендаций врача и последующее наблюдение те пациенты, которые изначально демонстрируют, с одной стороны, высокую комплаентность по опросникам, а с другой – хорошую субъективную оценку своего когнитивного функционирования (меньше жалоб на КН), при том что некоторые когнитивные функции, такие как моторная функция и зрительно-моторная координация, снижены.

Особую роль играет физическая активность у пациентов с ХСН, особенно в контексте когнитивных функ-



ций. Исследования показали, что отсутствие физической активности в значительной степени ассоциировано с КН у пациентов с ХСН с точки зрения исполнительной функции, внимания, скорости обработки информации [20]. Эти данные подчеркивают критическую необходимость вмешательств, направленных на снижение сидячего образа жизни и повышение уровня физической активности. Регулярная физическая активность не только улучшает когнитивные функции, но и обладает потенциалом для снижения депрессии и улучшения общего самочувствия [21]. Более высокие уровни физической активности неизменно демонстрируют положительную корреляцию с улучшением когнитивных функций, в то время как более низкие уровни физической активности связаны с когнитивной дисфункцией [22].

### Заключение

В заключение следует отметить, что сложная взаимосвязь между ХСН и КН подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению пациентов. Оба состояния имеют схожие патофизиологические механизмы, что говорит об их тесной взаимосвязи. Коррекция КН должна быть направлена на лечение основных причин и факторов, оптимизацию приема лекарств и устранение трудностей в самообслуживании. Лучше всего мотивированы на соблюдение рекомендаций врача и последующее наблюдение те пациенты, которые изначально демонстрируют более высокую комплаентность и хорошую субъективную оценку своего когнитивного функционирования, при том что некоторые когнитивные функции снижены.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Ю.О. Аксенова – курация данных, формальный анализ, исследование, визуализация, написание – первоначальный вариант; А.А. Петрухина – курация данных, исследование, написание – рецензирование и редактирование; Ю.Ф. Осмоловская – методология, валидация, написание – рецензирование и редактирование; И.В. Жиров – концептуализация, надзор, написание – рецензирование и редактирование;

А.Г. Бениашвили – методология, валидация, написание – рецензирование и редактирование; М.А. Морозова – концептуализация, надзор, написание – рецензирование и редактирование; Г.Е. Рупчев – методология, валидация, написание – рецензирование и редактирование; А.А. Галич – курация данных, формальный анализ, исследование; О.Н. Толстухина – курация данных, формальный анализ, исследование; С.Н. Терещенко – управление проектом, ресурсы, написание – рецензирование и редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. Aksenova Yu.O. – data curation, formal analysis, investigation, visualization, writing – original draft preparation; Petrukhina A.A. – data curation, investigation, writing – review & editing; Osmolovskaya Yu.F. – methodology, validation, writing – review & editing; Zhiron I.V. – conceptualization, supervision, writing – review & editing; Beniashvili A.G. – methodology, validation, writing – review & editing; Morozova M.A. – conceptualization, supervision, writing – review & editing; Rupchev G.E. – methodology, validation, writing – review & editing; Galich A.A. – data curation, formal analysis, investigation; Tolstukhina O.N. – data curation, formal analysis, investigation; Tereshchenko S.N. – project administration, resources, writing – review & editing.

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

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

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», протокол №294 от 30.10.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee (Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Minutes No. 294, 30.10.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

КН – когнитивные нарушения  
КОП-5 – Количественный опросник приверженности лечению  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
УКР-7 – умеренные когнитивные расстройства (опросник)  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
HADS – Госпитальная шкалы тревоги и депрессии  
KCCQ – Канзасский опросник для больных кардиомиопатией  
MoCA – Монреальский когнитивный тест  
6MX – тест 6-минутной ходьбы

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goyal P, Didomenico RJ, Pressler SJ, et al; HFSA Scientific Statement Committee Members. Cognitive Impairment in Heart Failure: A Heart Failure Society of America Scientific Statement. *J Card Fail.* 2024;30(3):488-504. DOI:10.1016/j.cardfail.2024.01.003
- Yang M, Sun D, Wang Y, et al. Cognitive impairment in heart failure: Landscape, challenges, and future directions. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:831734. DOI:10.3389/fcvm.2021.831734
- Аксенова Ю.О., Осмоловская Ю.Ф., Петрухина А.А., и др. Когнитивные нарушения при хронической сердечной недостаточности. Как влияют новые терапевтические возможности лечения хронической сердечной недостаточности на когнитивные функции? *Евразийский кардиологический журнал.* 2024;(1):100-6 [Aksenova YuO, Osmolovskaya YuF, Petrukhina AA, et al. Cognitive impairment in chronic heart failure. How new therapeutic

- options for the treatment of chronic heart failure affect cognitive function? *Eurasian Heart Journal*. 2024;(1):100-6 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-100-106
4. Ni RSS, Mohamed Raffi HQ, Dong Y. The pathophysiology of cognitive impairment in individuals with heart failure: a systematic review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1181979. DOI:10.3389/fcvm.2023.1181979
  5. Ovsenik A, Podbregar M, Fabjan A. Cerebral blood flow impairment and cognitive decline in heart failure. *Brain Behav*. 2021;11(6):e02176. DOI:10.1002/brb3.2176
  6. Caldas JR, Panerai RB, Haunton VJ. Cerebral blood flow in ischemic heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;312(1):R108-13. DOI:10.1152/ajpregu.00361.2016
  7. Toledo C, Andrade DC, Díaz HS, et al. Neurocognitive disorders in heart failure: novel pathophysiological mechanisms underpinning memory loss and learning impairment. *Mol Neurobiol*. 2019;56(12):8035-51. DOI:10.1007/s12035-019-01655-0
  8. Meguro T, Meguro Y, Kunieda T. Atrophy of the parahippocampal gyrus is prominent in heart failure patients without dementia. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):632-40. DOI:10.1002/ehf2.12192
  9. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: the ARIC-NCS (Athero-sclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). *J Am Heart Assoc*. 2018;7:7. DOI:10.1161/JAHA.117.00730135
  10. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20:1252-8. DOI:10.1093/europace/eux22036
  11. Шария М.А., Устюжанин Д.В., Жиров И.В., и др. Оценка результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга при когнитивных нарушениях у пациентов с сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2024;96(9):909-13 [Shariya MA, Ustyuzhanin DV, Zhiron IV, et al. Evaluation of the results of magnetic resonance imaging of the brain for cognitive impairment in patients with heart failure: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(9):909-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.09.202853
  12. Athilingam P, Moynihan J, Chen L, et al. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19(2):92-8. DOI:10.1111/chf.12007
  13. Gonzalez P, Machado I, Vilcaes A, et al. Molecular mechanisms involved in interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ )-induced memory impairment Modulation by alpha-melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH). *Brain Behav Immun*. 2013;34:141-50. DOI:10.1016/j.bbi.2013.08.007
  14. Massussi M, Bellicini MG, Adamo M, et al. Connecting the dots: A narrative review of the relationship between heart failure and cognitive impairment. *ESC Heart Failure*. 2025;12(2):1119-31. DOI:10.1002/ehf2.15144
  15. Танащян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В., и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179-85 [Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(10):1179-85 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201108
  16. Saito H, Yamashita M, Endo Y, et al. Cognitive impairment measured by Mini-Cog provides additive prognostic information in elderly patients with heart failure. *J Cardiol*. 2020;76(4):350-6. DOI:10.1016/j.jjcc.2020.06.016
  17. Van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, et al; Heart-Brain Connection Consortium. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke*. 2023;54(8):2181-91. DOI:10.1161/STROKEAHA.123.040499
  18. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:839-45. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
  19. Guo J, Liu Y, Jia J, et al. Effects of rhythm-control and rate-control strategies on cognitive function and dementia in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2024;53: DOI:10.1093/ageing/afae009
  20. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, et al. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38:178-86. DOI:10.1111/pace.12543
  21. Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of physical activity on mental health and well-being: a review. *Cureus*. 2023;15:e33475. DOI:10.7759/cureus.33475
  22. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14:168-81. DOI:10.1038/nrneuro.2017.185

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.05.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Принципы диетотерапии саркопенического ожирения

Е.В. Павловская<sup>✉1,2</sup>, О.А. Кисляк<sup>3</sup>, А.В. Стародубова<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Питание, наряду с физической активностью, играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании саркопенического ожирения (СО), что определяет важность диетологических вмешательств в комплексных программах профилактики и лечения этого заболевания. Классический подход к диетотерапии ожирения, который заключается в снижении энергетической ценности рациона, сопровождается снижением массы тела за счет как жирового, так и безжирового компонентов. У пожилых пациентов с СО снижение массы тела негативно отражается не только на количестве мышечной массы, но и на функции мышц. Перспективным подходом к диетотерапии этой формы ожирения является качественная модификация структуры диеты, используемой для снижения массы тела. Клиническая роль конкретных компонентов рациона питания, пищевых продуктов и моделей питания в целом, которые позволяют эффективно бороться с СО, остается малоизученной. Известна необходимость достаточного потребления белка высокого качества и аминокислот с разветвленной цепью для стабилизации и увеличения мышечной массы, при этом рекомендуемые нормы потребления белка у пациентов с СО различного возраста продолжают обсуждаться. Показано, что в пожилом и старческом возрасте на фоне снижения потребности в энергии увеличивается потребность в белке. Роль  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот, витамина D, кальция и полифенолов в лечении СО может быть обусловлена их противовоспалительным действием, а также, возможно, активацией функций митохондрий и регуляцией процессов миогенеза. Разработка и назначение специализированных пищевых продуктов, содержащих как белок, аминокислоты с разветвленной цепью, так и другие ключевые пищевые вещества, позволит повысить эффективность терапии СО. В обзоре суммированы современные диетологические подходы при СО.

**Ключевые слова:** ожирение, саркопения, белок, лейцин, витамин D, полиненасыщенные жирные кислоты, полифенолы

**Для цитирования:** Павловская Е.В., Кисляк О.А., Стародубова А.В. Принципы диетотерапии саркопенического ожирения. Терапевтический архив. 2025;97(7):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203270

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

## Principles of diet therapy for sarcopenic obesity: A review

Elena V. Pavlovskaya<sup>✉1,2</sup>, Oxana A. Kislyak<sup>3</sup>, Antonina V. Starodubova<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

## Abstract

Nutrition and physical activity play a key role in the onset and progression of sarcopenic obesity (SO). Therefore, dietary interventions are essential in comprehensive programs to prevent and treat this condition. The classic approach to obesity diet therapy, which is to reduce the caloric value of the diet, is associated with a decrease in body weight due to both fat and fat-free components. In elderly patients with SO, a reduction in body weight impacts not only the muscle mass but also muscle function. A promising approach to diet therapy for this type of obesity is qualitative modification of the diet structure used for weight loss. The clinical role of specific components of diets, foods, and overall dietary patterns that are effective for CO treatment remains poorly understood. Sufficient intake of high-quality protein and branched-chain amino acids is known to stabilize and increase muscle mass, and recommended protein intakes in patients with SO of different ages continue to be discussed. It has been shown that in the elderly and senile age, the need for energy decreases; however, the need for protein increases. The role of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, calcium, and polyphenols in the treatment of SO may be due to their anti-inflammatory effect, as well as, possibly, activation of mitochondrial functions and regulation of myogenesis processes. Developing and using specialized foods containing proteins, branched-chain amino acids, and other key nutrients can improve the effectiveness of SO therapy. The review summarizes modern nutritional approaches to SO.

**Keywords:** obesity, sarcopenia, protein, leucine, vitamin D, polyunsaturated fatty acids, polyphenols

**For citation:** Pavlovskaya EV, Kislyak OA, Starodubova AV. Principles of diet therapy for sarcopenic obesity: A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(7):571–579. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203270

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Павловская Елена Вячеславовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», проф. каф. диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: elena\_pavlovsky@rambler.ru

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Стародубова Антонина Владимировна – д-р мед. наук, доц., зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», зав. каф. факультетской терапии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

<sup>✉</sup>Elena V. Pavlovskaya. E-mail: elena\_pavlovsky@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4505-397X

Oxana A. Kislyak. ORCID: 0000-0002-2028-8748

Antonina V. Starodubova. ORCID: 0000-0001-9262-9233

## Введение

Саркопеническое ожирение (СО) – это клиническое и функциональное состояние, определяемое как сочетание ожирения и саркопении [1]. Ожирение и саркопении в комплексе оказывают двойное негативное действие на организм. СО патогенетически связано с инсулинорезистентностью, гормональными нарушениями и сниженной физической активностью. Дисбаланс адипокинов, обладающих провоспалительным действием, и противовоспалительных миокинов приводит к формированию и поддержанию хронического низкоинтенсивного воспаления. Эти факторы связаны с нарушением активности мышц, накоплением внутримышечного жира и снижением синтеза белка и могут приводить к катаболизму мышц.

С начала XXI в. СО рассматривается как важная медико-социальная проблема. Избыток жировой массы и дефицит массы скелетной мускулатуры (МСМ) сопровождаются повышением риска развития хронических неинфекционных заболеваний, ведущими из которых являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2-го типа, некоторые виды злокачественных новообразований. Важнейшее клиническое значение имеет ассоциация СО с ССЗ, обусловленная атеросклеротическими изменениями на фоне хронического воспалительного процесса, резистентности к инсулину и окислительного стресса [2]. В недавних исследованиях продемонстрирована независимая связь СО с инфарктом миокарда, нарушениями сердечного ритма, диастолической дисфункцией и кальцификацией коронарных артерий [3–5]. Помимо повышения риска ССЗ, в отдельных работах показана связь СО с более высокими показателями сердечно-сосудистой смертности [6].

Показатели распространенности СО широко варьируют в зависимости от возраста, пола и используемых критериев диагностики. По результатам когортного исследования «Голландские линии жизни» (Dutch Lifelines) с участием лиц в возрасте от 18 до 90 лет, общая распространенность СО составила 1,4% у женщин и 0,9% – у мужчин с повышением после 50 лет до уровня 16,7% у лиц 80–89 лет [7]. СО характерно для лиц пожилого и старческого возраста, поскольку представляет собой один из физиологических процессов, сопровождающих старение организма. На фоне повышения доли представителей этой возрастной группы в общемировой популяции, пролонгирования периода трудовой и социальной активности растет необходимость поддержания максимально возможного уровня здоровья и качества жизни (КЖ) пожилых людей. Однако в процессе старения уменьшается мышечная масса, и к концу жизни человек теряет более 1/3 массы мышц по сравнению с пиковыми значениями, приходящимися приблизительно на 20-летний возраст [8]. По данным S. Purcell и соавт., среди лиц старше 65 лет СО имеют от 0,1 до 85,3% мужчин и от 0 до 80,4% женщин [9]. В метаанализе 50 исследований с участием 86 285 человек СО регистрировалось у 11% лиц старше 60 лет [10].

Лечение СО у пациентов всех возрастных групп необходимо начинать как можно раньше в связи с высоким риском социально значимых заболеваний и выраженным негативным влиянием на КЖ. Несмотря на наличие эффективных методов лечения ожирения, терапия его саркопенической формы представляет собой сложную задачу. Большинство подходов к лечению СО к настоящему времени не обладают достаточной степенью доказательности.

В качестве потенциальных медикаментозных агентов при СО исследуется ряд препаратов. Селективные модуляторы андрогенных рецепторов способны активировать рецепторы к андрогенам в костной и мышечной ткани, что приводит

к андрогензависимому увеличению массы мышц [11]. В исследованиях *in vitro* ингибиторы рецепторов к миостатину и активину вызывают увеличение массы и силы мышц, а также чувствительности к инсулину [12]. В перспективе для лечения СО могут быть использованы мезенхимальные стволовые клетки [13]. У мужчин с ожирением патогенетически обоснованным является назначение препаратов тестостерона в связи с его способностью повышать силу и массу мышц, однако результаты клинических исследований данного метода терапии сегодня неоднозначны [14, 15].

В настоящий момент единственным ключевым общепризнанным методом лечения пациентов с СО является немедикаментозная терапия, включая диетотерапию и оптимизацию физической активности. В связи с этим принципы лечебного питания при этом состоянии должны быть известны терапевтам, кардиологам, эндокринологам, гериатрам и другим специалистам.

Снижение избыточной массы тела у лиц с ожирением позволяет улучшить метаболическое здоровье. Согласно рекомендациям по лечебному питанию в Российской Федерации пациентам с ожирением показано «ограничение калорийности рациона с ее редукцией на 25–40% (500–1000 ккал/сут) от физиологической потребности с учетом пола, возраста, уровня физической активности», степень редукции также может зависеть от степени ожирения, наличия сопутствующих заболеваний и других факторов [16]. С целью снижения массы тела на определенный период может назначаться низкокалорийная диета (НКД), энергетическая ценность которой составляет примерно 1500–1600 ккал/сут, содержание белка – 70–80 г/сут, жиров – 40–50 г/сут, углеводов – 130–200 г/сут [17]. У лиц пожилого возраста более целесообразно назначать основной вариант диеты с суточным потреблением энергии 2170–2400 ккал, белка – 85–90 г, жиров – 70–80 г, углеводов – 300–330 г [17].

В настоящее время считается, что при необходимости назначения диеты со сниженной энергетической ценностью суточный дефицит энергии не должен превышать 500 ккал для достижения цели по снижению массы тела на 5–10% в течение 6 мес и более.

У пациентов с СО классические подходы к снижению массы тела, включающие использование НКД, сопровождаются неблагоприятными изменениями состава тела со снижением не только жировой массы, но и безжировых компонентов, в первую очередь МСМ. Показано, что на фоне использования НКД и основного варианта диеты у коморбидных пациентов пожилого и старческого возраста в условиях стационара примерно 25% потерянной массы тела представлено тощей массой [18]. Снижение массы тела у пожилых пациентов с СО негативно отражается также на функции мышц [19]. Высокая скорость редукции массы тела на фоне медикаментозной терапии или после бариатрических операций может сопровождаться еще более выраженным снижением мышечной массы [20]. Таким образом, существующие диетологические подходы к лечению ожирения, сочетающегося с саркопенией, требуют пересмотра.

Развитие СО ассоциировано с влиянием различных пищевых факторов, в том числе с неадекватной структурой рациона: повышением потребления простых углеводов (добавленных сахаров), снижением квоты белка, дефицитом овощей, фруктов, рыбы и др. Очевидно, что диетотерапия с обеспечением адекватного уровня потребления макро- и микронутриентов является ключевым подходом к лечению пациентов с СО.

Перспективным методом лечения СО является качественная модификация структуры рациона, используемо-

го для снижения массы тела. Результаты многочисленных исследований показали эффективность дотации ряда пищевых веществ на питание пациентов с этой формой ожирения. Наиболее изученным макронутриентом, оказывающим протективное влияние на мышечную массу, является белок, в особенности с высоким содержанием лейцина, также исследовано действие  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), отдельных витаминов, микроэлементов и минорных биологически активных веществ пищи.

Белок является ключевым объектом внимания при оценке фактического питания у лиц с СО. Достаточное потребление белка необходимо для сохранения и увеличения массы мышц на фоне диетологических мероприятий, направленных на снижение жировой массы тела. Нормы потребления белка у лиц пожилого и старческого возраста в настоящее время являются предметом обсуждения. Несмотря на то, что при старении снижается физиологическая потребность в энергии и некоторых пищевых веществах, потребность в белке в этот возрастной период увеличивается [21, 22]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по клиническому питанию и обмену веществ (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), людям пожилого возраста необходимо потребление белка в количестве 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки [23]. Согласно методическим рекомендациям «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» минимальная потребность в белке составляет 0,83 г на 1 кг массы тела [24].

Хотя потребление белка в соответствии с рекомендуемыми нормами может быть достаточным для поддержания массы тела, однако этот подход у лиц с ожирением может сопровождаться снижением мышечной массы на фоне диетотерапии. По результатам недавних систематических обзоров и метаанализов продемонстрирована различная клиническая эффективность увеличения квоты белка в рационе пациентов с СО. В некоторых из них показано, что изолированное применение специализированных пищевых продуктов, являющихся источником белка (белковых добавок), не сопровождается благоприятными изменениями состава тела [25, 26], что, однако, противоречит результатам, полученным в других исследованиях.

В большинстве исследований диетологическое вмешательство сочеталось с физическими упражнениями. Метаанализ 74 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что высокое потребление белка у взрослых (<65 лет –  $\geq 1,6$  г/кг/сут,  $\geq 65$  лет – 1,2–1,6 г/кг/сут) при условии обеспечения выполнения физических упражнений в силовом режиме сопровождается увеличением безжировой массы и силы мышц нижней половины тела [27]. В обзоре К. Sheah и соавт. (2023 г.), включавшем 6 исследований, в которых изучали эффективность белковых добавок и физических упражнений у лиц пожилого возраста с СО, потребление белка варьировало от 1,0 до 1,8 г/кг в группах вмешательства, физические упражнения проводились по 1 ч 2–3 раза в неделю. Показано позитивное влияние дотации сывороточного белка на показатели саркопении и массы тела у лиц с СО, при этом сочетание повышенного потребления белка с тренировками в силовом режиме оказывало дополнительную пользу в сохранении безжировой массы [28]. Другой обзор и метаанализ указывает, что физические тренировки изолированно или в сочетании с дотацией белка увеличивают мышечную массу, силу мышц по данным кистевой динамометрии, снижают жировую массу и окружность талии у лиц с саркопенией [19].

Доказано, что тренировки в силовом режиме и достаточное потребление белка обладают синергическим действием в отношении саркопении [29, 30]. Кроме того, вмешательства, сочетающие тренировки и дотацию белка, обладают дополнительными положительными эффектами, включая улучшение маркеров воспаления, липидного профиля крови, уровня гликемии, и позволяют сохранить мышечную массу на фоне снижения массы тела у пациентов с СО [31]. В обзоре С. Liao и соавт. продемонстрировано, что при сочетании дотации белка с тренировками в силовом режиме у лиц пожилого возраста возрастает масса и сила мышц независимо от исходной массы тела [32].

Источник белка может иметь большое значение для сохранения мышечной массы, поскольку существуют доказательства, что белок животного происхождения обладает более выраженным анаболическим действием, чем растительный белок [33]. Различие анаболического эффекта между растительным и животным белком может быть обусловлено различным аминокислотным составом, в том числе относительно низким содержанием лейцина в белке растительного происхождения.

Известно, что для стимулирования синтеза мышечного белка в пожилом возрасте эффективно использование сывороточного белка [34]. Это действие может определяться содержанием эссенциальных аминокислот, необходимых для синтеза белка мышц [35, 36]. Лейцин – аминокислота с разветвленной цепью (branched-chain amino acid – ВСAA), содержащаяся в сывороточном белке – играет ключевую роль в повышении синтеза белка мышечной ткани. Возможность применения ВСAA у пожилых пациентов для профилактики и лечения саркопении является актуальной темой, которая продолжает активно изучаться [37]. Лейцин напрямую влияет на анаболизм скелетных мышц через активацию сигнального пути mTORC1 [38, 39]. В систематическом обзоре и метаанализе Z. Xu и соавт. (2015 г.) показана способность лейцина стимулировать синтез белка в мышцах, а также повышать общую безжировую массу и безжировую массу нижних конечностей у пожилых людей [40].

Потребление 2,0–2,5 г/сут лейцина повышает постпрандиальный синтез белка в мышцах у лиц пожилого возраста [34]. Доказана эффективность сывороточного белка и лейцина в качестве нутритивной поддержки при СО [31, 41–43]. В обзоре E. Cereda и соавт. (2022 г.) показали, что обогащение рациона сывороточным белком, лейцином и витамином D является эффективным методом лечения у пожилых с саркопенией и предлагается в качестве терапии 1-й линии не только для улучшения клинических исходов, но и для повышения экономической эффективности лечения [44].

E. Samajani и соавт. показали, что назначение высокобелковой диеты пожилым женщинам с ожирением (белок 1,4 г/кг идеальной массы тела) с содержанием 18 г сывороточного белка, включая 4,1 г лейцина, приводило к снижению абсолютных значений жировой массы с сохранением безжировой массы. Через 45 дней лечения у пациентов значительно увеличилась сила и функция мышц, а также гликемический контроль [43]. В исследовании Ю.Г. Чехониной и соавт. (2022 г.) продемонстрировано, что дотация 26 г белка высокого качества пациентам пожилого возраста с ожирением, находящимся на НКД, позволила добиться повышения массы мышц на фоне значимой редукции жирового компонента [45].

К. Sheah и соавт. (2023 г.) полагают, что сохранению МСМ у лиц с СО помогает умеренное потребление белка (1–1,3 г/кг/сут). Более высокое содержание белка в раци-



оне (1,4 г/кг и выше) должно применяться с осторожностью [28]. У пожилых пациентов СО часто сопровождается широким спектром коморбидной патологии, в том числе хронической болезнью почек [46]. В связи с этим на старте и в период проведения диетотерапии с повышенным количеством белка (высокобелковая диета) следует оценивать функцию почек и при выявлении нарушений давать индивидуальные рекомендации по потреблению белка.

Возможность воздействия ПНЖК на СО обусловлена их ролью в коррекции метаболических нарушений и модификации компонентного состава тела. В числе перспективных пищевых веществ рассматриваются  $\omega$ -3 ПНЖК: эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), а также азелаиновая кислота (АК), относящаяся к семейству  $\omega$ -9 ПНЖК. ДГК препятствует снижению МСМ в результате хронического воспаления, сопровождающего ожирение [47, 48]. В исследовании *in vivo* на мышцах показано, что дотация ДГК снижает уровень маркеров воспаления и накопление липидов в миоцитах [49]. Экспрессия генов, связанных с биогенезом митохондрий, *PGC-1 $\alpha$* , *TFAM* и *NRF-1*, в мышечных клетках C2C12 повышается в присутствии ДГК, указывая на способность этой ПНЖК регулировать процессы как миогенеза, так и липолиза [48]. ЭПК, в свою очередь, может улучшать функцию мышц и снижать их повреждение [50]. Так, у крыс с потерей мышечной массы, индуцированной воспалением, назначение ЭПК сопровождалось снижением показателей фактора некроза опухоли  $\alpha$  и повышением уровня белка MyoD, регулирующего функцию миофибрилл и процессы миогенеза [51]. Кроме того, ЭПК оказывает влияние на метаболизм жировой ткани. Так, в исследовании *in vivo* у мышей, получавших высокожировую диету, при дотации ЭПК значительно снижались масса тела, жировая масса, размер адипоцитов и инфильтрация жировой ткани макрофагами [52]. АК способна модулировать массу мышц и размер адипоцитов. В процессе увеличения МСМ данная ПНЖК стимулирует биогенез митохондрий и уменьшает дисфункцию мышц. Повышение потребления АК способствует снижению накопления липидов, что регулирует гидролиз триглицеридов в жировой ткани [53]. Установлено, что  $\omega$ -3 ПНЖК стимулируют эффекты ферментов пероксисом и митохондрий, отвечающих за  $\beta$ -окисление жирных кислот, и способны повышать экспрессию гена ацил-СоА-оксидазы – ведущего фермента, определяющего  $\beta$ -окисление жирных кислот в пероксисомах [54], также  $\omega$ -3 ПНЖК повышают активность карнитин-пальмитоил трансферазы II, которая облегчает транспорт жирных кислот в митохондрии для  $\beta$ -окисления [55].

Развитие СО ассоциировано с недостаточным уровнем потребления ряда витаминов и минеральных веществ, наиболее изученными из которых являются витамины А, D, К, В<sub>2</sub>, кальций и магний. Обогащение рациона витамином D – один из перспективных подходов к лечению пациентов с СО. Данный витамин участвует в регуляции метаболизма жировой и мышечной ткани [56] и способствует повышению функциональной активности мышц путем активизации метаболизма митохондрий. Достаточный уровень кальцитриола (активной формы витамина D) позволяет поддерживать нормальную концентрацию паратиреоидного гормона, избыток которого приводит к снижению мышечной силы [57, 58]. Одним из клинических эффектов витамина D является защита от интерлейкин-6-индуцированного воспаления [59].

Дефицит витамина D сопровождается отложением жира в различных органах и тканях, включая скелетные

мышцы, повышает риск воспаления и инсулинорезистентности [60]. Известно, что у лиц пожилого возраста дефицит данного витамина приводит к снижению силы мышц, что повышает риск падений и переломов [61].

Результаты доклинических исследований показали, что витамин D оказывает направленное действие на ряд патогенетических звеньев ожирения, улучшая функции митохондрий, снижая выраженность окислительного стресса и хронического воспаления. Вместе с тем, несмотря на ассоциацию дефицита витамина D с СО, эффективность его назначения лицам с этой патологией до настоящего времени не имеет достаточной доказательной базы. В метаанализе К. Prokopidis и соавт. (2022 г.), включавшем 10 РКИ, показано, что дополнительный прием витамина D не повышает массу мышц, не улучшает силу мышц и физическую работоспособность у пожилых [62]. В другом метаанализе (2021 г.), включавшем 8 РКИ, продемонстрировано, что сочетание назначения витамина D с оптимизацией потребления белка способствует увеличению силы мышц, но не влияет на МСМ и физическую работоспособность [63].

Согласно российским рекомендациям физиологическая потребность в витамине D для лиц старше 65 лет составляет 20 мкг/сут (800 МЕ) [24]. В международном консенсусе 2021 г. лицам пожилого возраста рекомендуется потребление витамина D в составе обогащенных пищевых продуктов и БАД в дозе, обеспечивающей поддержание сыровороточного уровня 25(ОН)D  $\geq$  50 нг/мл [64].

Витамин К принимает участие в энергетическом обмене и процессах липолиза [59]. Менахинон-4, одна из форм витамина К, улучшает функцию митохондрий путем стимулирования транспорта электронов и повышения продукции АТФ. В исследовании *in vitro* в мышечных клетках под действием менахинона-4 снижалась секреция лактатдегидрогеназы, которая является маркером повреждения мышц и саркопении [65]. Физиологическая потребность в витамине К для взрослых – 120 мкг/сут [24].

Кальций играет важную роль в профилактике и лечении саркопении [66]. Адекватное потребление кальция необходимо для обеспечения сокращения мышечных волокон и поддержания мышечной силы [67]. Доказана взаимосвязь между потреблением кальция и МСМ [68]. Достаточное потребление кальция также повышает минеральную плотность костной ткани, снижает риск остеопороза, сопутствующего СО. Физиологическая потребность в кальции для лиц старше 65 лет – 1200 мг/сут [24].

Нельзя исключить, что потребление с пищей магния также может способствовать поддержанию адекватного количества и нормальной функции мышц. Роль магния в профилактике саркопении обусловлена его непосредственным участием в метаболизме мышечной ткани и опосредованным влиянием на хроническое воспаление, которое является фактором риска снижения массы и силы мышц [69]. Выявлена обратная ассоциация между потреблением с пищей магния и наличием СО [70]. Физиологическая потребность в магнии для взрослых – 420 мг/сут [24].

Недостаточное потребление витамина В<sub>2</sub> (рибофлавина) ассоциировано с повышением риска СО в 1,366 раза, также риск СО возрастает при недостатке в рационе витамина С [71]. Мужчины с СО потребляют с пищей меньше витамина А, чем мужчины с нормальным составом тела [72]. У пожилых женщин выявлена ассоциация между концентрацией каротиноидов в крови и индикаторами снижения мышечной массы. Протективную роль этих витаминов в отношении мышечной массы объясняют их антиоксидантными свойствами, поскольку показана

ассоциация окислительного стресса и снижения массы/силы мышц у лиц пожилого возраста [73]. Норма потребления рибофлавина у взрослых составляет 1,8 мг/сут, или 0,75 мг/1000 ккал, витамина С – 100 мг/сут, витамина А – 900 мкг рет. экв./сут для мужчин и 800 мкг рет. экв./сут – для женщин [24].

Рекомендации по повышению потребления пищи с высоким содержанием антиоксидантов с целью повышения массы, силы мышц и физической работоспособности основаны на включении в рацион пищевых волокон, витаминов, микроэлементов и полифенолов, поступающих из различных пищевых источников [74]. Высокое содержание антиоксидантов в пище, в том числе по результатам оценки антиоксидантного индекса, сопровождается снижением частоты саркопении. Традиционно в оценку антиоксидантного индекса включается определение цинка, селена, витаминов А, С, Е и каротиноидов. Активно изучается взаимосвязь между приемом этих веществ, антиоксидантным индексом пищи и массой, силой мышц, наличием саркопении [75].

Полифенолы являются перспективными пищевыми веществами для включения в диетотерапию СО. Клинические эффекты полифенолов в отношении СО: способность активировать функции митохондрий, снижать накопление липидов, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Одним из наиболее изученных пищевых веществ в лечении ожирения и саркопении является экстракт зеленого чая (ЭЗЧ) и содержащиеся в нем вещества: катехины, эпикатехины и эпигаллокатехина галлат (ЭГКГ). ЭЗЧ активирует функцию мышц и способствует снижению массы тела. Он не только препятствует снижению массы мышц и улучшает их функцию, но также повышает пролиферацию сателлитных мышечных клеток [76]. Показано, что 15-дневный курс ЭЗЧ в дозе 500 мг/сут снижает уровень маркеров мышечного повреждения и способствует восстановлению мышц после физических упражнений [77]. ЭГКГ стимулирует транслокацию GLUT4 и влияет на восстановление нарушенных функций мышц. Транслокация GLUT4 способствует не только купированию инсулинорезистентности, но и формированию депо гликогена в мышцах, повышая их выносливость [78]. Антиоксидантная активность ЭГКГ, транслокация GLUT4, активация сигнального пути 5'АМФ-активируемой протеинкиназы, регулирующего метаболизм глюкозы и снижение синтеза жирных кислот, приводит к снижению массы тела при увеличении МСМ [79, 80].

Влияние ЭЗЧ на мышечную и жировую массу тела в значительной степени обусловлено участием в регуляции активности миокинов. Так, в исследовании R. Bagheri и соавт. (2020 г.) показано, что дотация ЭЗЧ лицам с ожирением на фоне физических упражнений в силовом режиме сопровождалась повышением уровня ирисина в сыворотке и значимым снижением массы тела, процента жировой массы и количества висцерального жира [80].

Катехин и эпикатехин, содержащиеся в ЭЗЧ, являются ингибиторами миостатина [81, 82]. В группе мужчин, получавших эпикатехин, после силовой тренировки показано значимо более выраженное снижение концентрации миостатина по сравнению с группой плацебо [82]. ЭГКГ повышает уровень фоллистатина, являющегося антагонистом миостатина и способствующего активизации синтеза мышечного белка. Показано также, что ЭГКГ играет ключевую роль в экспрессии фактора MEF2A (myocyte-enhancing factor), необходимого для регуляции роста мышц и утилизации глюкозы [83].

Олигонол (низкомолекулярный полифенол, выделенный из плодов личи), обладает способностью регулиро-

вать функции митохондрий, улучшая качество скелетных мышц [84, 85]. Выявлена эффективность олигонола в снижении массы тела и улучшении липидного профиля сыворотки крови у женщин с ожирением [86]. Олигонол повышает активность АМФ-активируемой протеинкиназы и экспрессию рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-1, ингибируя накопление липидов в мышечной ткани [84]. Кроме того, этот полифенол активирует сигнальный путь фосфо-mTOR (mammalian target of rapamycin) и связанные с ним пути и стимулирует экспрессию факторов транскрипции FOXO (forkhead box protein O1) и MuRF-1 (muscle ring-finger protein-1), препятствующих атрофии мышечной ткани. Олигонол также влияет на экспрессию PGC-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1- $\alpha$ ) и NRF2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), которые ассоциированы с биогенезом митохондрий [87]. Таким образом, олигонол обладает терапевтическим потенциалом в отношении СО, поскольку способствует снижению накопления липидов без потери МСМ, регулирует обмен белка и функцию митохондрий.

Зеленый кардамон, растение семейства имбирных, потенциально способен противодействовать развитию СО [88]. При изучении клинической эффективности зеленого кардамона у лиц с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени показано, что дотация его экстракта в дозе 1000 мг/сут курсом 3 мес сопровождается повышением уровня ирисина, холестерина липопротеидов высокой плотности, чувствительности к инсулину, а также снижением уровня инсулина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и степени стеатоза печени [89]. Терпинеол, компонент масла зеленого кардамона, обладает потенциальной способностью снижать уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , участвующих в патогенезе ожирения [90]. Лимонен, циклический монотерпен, содержащийся в зеленом кардамоне, стимулирует дифференцировку остеобластов и купирует эффект ингибиторов белка p38, препятствующих восстановлению мышц после повреждения [91]. Лимонен также обладает антиоксидантным действием, снижая уровень супероксиддисмутазы после мышечного повреждения [92].

Существуют эпидемиологические данные, указывающие на пользу более высокого потребления фруктов и овощей для улучшения физической работоспособности, профилактики и лечения ожирения. Например, в 4-м Национальном обследовании здоровья и питания в Южной Корее (KNHANES IV) частое потребление фруктов было связано с низким риском саркопении у пожилых людей (мужчин и женщин), а частое потребление овощей – с низким риском саркопении у пожилых мужчин. Частое употребление и овощей, и фруктов сопровождалось снижением риска саркопении на 68% у пожилых мужчин [93].

Согласно метаанализу 2023 г. потребление овощей и фруктов связано со снижением риска саркопении у людей старше 60 лет, однако эта закономерность не подтверждена результатами когортных исследований [94]. Защитные эффекты повышенного потребления овощей и фруктов связывают с высоким содержанием в них пищевых волокон и антиоксидантов (витамина С,  $\beta$ -каротина и др.), которые, в свою очередь, позволяют бороться с окислительным стрессом [93].

Есть сведения о значимости не только отдельных пищевых веществ или продуктов, но и рациона питания или модели питания (пищевой паттерна) в целом, соблюдения принципов здорового питания в профилактике и лечении саркопении и ожирения. Считается, что строгое соблю-

дение средиземноморской диеты благоприятно влияет на функцию мышц и состав тела. Средиземноморская модель питания имеет преимущественно растительный характер, для нее характерно повышение потребления бобовых, цельнозерновых продуктов, фруктов, овощей и ограничение – мяса, рыбы и яиц. В кросс-секционном исследовании представлено, что у людей старше 50 лет приверженность средиземноморской диете была положительно ассоциирована с результатами кистевой динамометрии и массой скелетных мышц конечностей [95], аналогичные данные получены и в других наблюдательных исследованиях. Однако встречаются и противоречащие этому результаты. Самая высокая степень приверженности этой диетической модели связана с самой низкой вероятностью выявления низкой мышечной силы и саркопении [95]. Вместе с тем интервенционные исследования, подтверждающие эффективность данных стратегий, в настоящий момент отсутствуют.

Еще одно активное развивающееся научно-практическое направление – изучение диетологических вмешательств, позволяющих повлиять на состав микробиоты, для улучшения мышечной массы и функции, а также состава тела у пациентов с саркопенией или СО [74]. Показано, что изменение микробиоты кишечника посредством снижения числа определенных бактерий, фекальной трансплантации и потребления различных пищевых продуктов напрямую влияет на «фенотипы мускулатуры». Про-, пребиотики, короткоцепочечные жирные кислоты и продукты, содержащие бактерии (например, определенные штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), рассматриваются как потенциально новые методы лечения для сохранения или увеличения мышечной массы и физической работоспособности. Потенциальные механизмы влияния микробиома на мышцы опосредованы через энергетический обмен, метаболизм белка, липидов и глюкозы, процессы воспаления, функциональное состояние нервно-мышечных соединений и митохондрий [96, 97].

Существует точка зрения, согласно которой роль диетологических вмешательств в коррекции СО не так велика, как роль физических упражнений, но значение питания в улучшении состава тела и силы мышц нельзя недооценивать [98]. Оптимальная терапия СО требует сочетания физических упражнений с диетотерапией [59]. Физическая активность оказывает влияние на патогенетические механизмы как саркопении, так и ожирения, повышая чувствительность к инсулину, уменьшая апоптоз клеток скелетных мышц и выраженность хронического воспаления [99]. Оптимизация физической активности – неотъемлемая часть немедикаментозной терапии СО, однако единый подход к данному вопросу в настоящее время отсутствует. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ожирения у взрослых «всем лицам с избыточной массой тела и ожирением показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин в неделю» с возможным увеличением до 420 мин в неделю [100]. Вместе с тем как наличие саркопенического ожирения, так и пожилой возраст пациентов требуют модификации данного подхода. Всемирная организация здравоохранения рекомендует лицам пожилого возраста еженедельно не менее 150 мин аэробной физической активности умеренной и высокой интенсивности, а также 3 раза в неделю и более многокомпонентной физической активности с включением силовых тренировок умеренной и высокой интенсивности [101].

Большое значение в ситуации лечения пожилого пациента приобретают тренировочные программы с учетом индивидуальных особенностей. Одним из принципов до-

зирования физической активности при саркопении является последовательное возрастание интенсивности упражнений для эффективной адаптации мышц к нагрузкам и снижения риска травм [102].

## Заключение

Таким образом, целью лечения СО является увеличение массы мышц на фоне снижения общей и жировой массы тела. С этой целью рекомендовано сбалансированное ограничение калорийности рациона с обеспечением адекватного потребления белка на фоне высокой приверженности соблюдению принципов здорового питания и включение в рацион определенных пищевых продуктов/групп пищевых продуктов с высоким содержанием антиоксидантов (овощей и фруктов).

Результаты многочисленных исследований доказали эффективность дотации ряда пищевых веществ, что способствует оптимизации состава тела и клинико-метаболического статуса у лиц с СО. Специализированные пищевые продукты, содержащие белок, лейцин, обогащенные витамином D и кальцием, рекомендуется широко применять у пожилых пациентов, страдающих СО. Эффективность лечения может повысить обогащение рациона  $\omega$ -3 ПНЖК и растительными полифенолами.

Очевидно, что питание и диетотерапия играют ключевую роль в профилактике и лечении СО. Однако еще предстоит в полной мере оценить вклад питания в формирование СО, влияние на прогноз, КЖ и изучить долгосрочные эффекты различных диетологических вмешательств, в том числе в составе комплексных программ с включением физических упражнений. Это позволит актуализировать и уточнить рекомендации по питанию для пациентов, страдающих или подверженных риску СО.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

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

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

**Источник финансирования.** Данная работа проводилась в рамках выполнения темы государственного задания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» №FGMF-2025-0003 «Разработка и внедрение инновационных диетологических технологий в системе медицинской реабилитации для пациентов с алиментарно-зависимыми (неинфекционными) заболеваниями».

**Funding source.** This study was conducted as part of the research for the State Assignment of the Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety No. FGMF-2025-0003, "Development and Implementation of Innovative Dietary Technologies in the Medical Rehabilitation System for Patients with Alimentary-Dependent (non-Infectious) Diseases".

**Список сокращений**

АК – азелаиновая кислота  
 ДГК – докозагексаеновая кислота  
 КЖ – качество жизни  
 МСМ – масса скелетной мускулатуры  
 НКД – низкокалорийная диета  
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СО – саркопеническое ожирение  
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
 ЭГКГ – эпигаллокатехина галлат  
 ЭЗЧ – экстракт зеленого чая  
 ЭПК – эйкозапентаеновая кислота  
 ВСАА (branched-chain amino acid) – аминокислота с разветвленной цепью

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321-35. DOI:10.1159/000521241
- Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: Implications for insulin-sensitizing agents. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1447-67. DOI:10.1210/er.2018-00141
- Chung GE, Park HE, Lee H, et al. Sarcopenic obesity is significantly associated with coronary artery calcification. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:651961. DOI:10.3389/fmed.2021.651961
- Sato R, Okada K, Akiyama E, et al. Impact of sarcopenic obesity on long-term clinical outcomes after ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2021;335:135-41. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.038
- Yoo JH, Park SW, Jun JE, et al. Relationship between low skeletal muscle mass, sarcopenic obesity and left ventricular diastolic dysfunction in Korean adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(1):e3363. DOI:10.1002/dmrr.3363
- Farmer RE, Mathur R, Schmidt AF, et al. Associations between measures of sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: A cohort study and mendelian randomization analysis using the UK Biobank. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e011638. DOI:10.1161/JAHA.118.011638
- Wagenaar CA, Dekker LH, Navis GJ. Prevalence of sarcopenic obesity and sarcopenic overweight in the general population: The lifelines cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4422-9. DOI:10.1016/j.clnu.2021.01.005
- Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. *Русский медицинский журнал*. 2017;(1):24-9 [Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA. Sarcopenic obesity. *Russian Medical Journal*. 2017;(1):24-9 (in Russian)].
- Purcell SA, Mackenzie M, Barbosa-Silva TG, et al. Prevalence of sarcopenic obesity using different definitions and the relationship with strength and physical performance in the Canadian Longitudinal Study of Aging. *Front Physiol*. 2021;11:583825. DOI:10.3389/fphys.2020.583825
- Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4633-41. DOI:10.1016/j.clnu.2021.06.009
- von Haehling S, Anker SD. Treatment of cachexia: An overview of recent developments. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(12):866-72. DOI:10.1016/j.jamda.2014.09.007
- Lee SJ. Myostatin: A skeletal muscle chalone. *Annu Rev Physiol*. 2023;85:269-91. DOI:10.1146/annurev-physiol-012422-112116
- Cai Z, Liu D, Yang Y, et al. The role and therapeutic potential of stem cells in skeletal muscle in sarcopenia. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):28. DOI:10.1186/s13287-022-02706-5
- O'Connell MD, Roberts SA, Srinivas-Shankar U, et al. Do the effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life persist six months after treatment in intermediate-frail and frail elderly men? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):454-8. DOI:10.1210/jc.2010-1167
- Ng Tang Fui M, Prendergast LA, Dupuis P, et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: A randomized controlled trial. *BMC Med*. 2016;14(1):153. DOI:10.1186/s12916-016-0700-9
- Нутрициология и клиническая диетология. Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 (Серия «Национальные руководства») [Nutritsiologiya i klinicheskaia dietologiya. Pod red. VA Tutel'iana, DB Nikitiuka. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (Seria «Natsional'nye rukovodstva») (in Russian)].
- О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации: приказ Минздрава России №330 от 05.08.2003. Режим доступа: <https://base.garant.ru/12132439/?ysclid=ma0wd4tag1495515658>. Ссылка активна на 16.01.2025 [O merakh po sovershenstvovaniuu lechebnogo pitaniia v lechebno-
- profilakticheskikh uchrezhdeniiakh Rossiiskoi Federatsii: prikaz Minzdrava Rossii No. 330 ot 05.08.2003. Available at: <https://base.garant.ru/12132439/?ysclid=ma0wd4tag1495515658>. Accessed: 16.01.2025 (in Russian)].
- Стародубова А.В., Вараева Ю.Р., Косюра С.Д., Ливанцова Е.Н. Проблемы оптимального питания пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидной патологией на фоне ожирения. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):19-27 [Starodubova AV, Varaeva YuR, Kosyura SD, Livantsova EN. Problems of optimal nutrition of elderly and senile patients with comorbidities against obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):19-27 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000143
- Hita-Contreras F, Bueno-Notivol J, Martínez-Amat A, et al. Effect of exercise alone or combined with dietary supplements on anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2018;116:24-35. DOI:10.1016/j.maturitas.2018.07.007
- Bužga M, Pekar M, Uchytíl J, et al. Prevention of sarcopenia in patients with obesity after bariatric and metabolic surgery: The effect of programmed training on the muscle tissue and anthropometric functions – A randomized controlled trial (SarxOb study protocol). *Biomol Biomed*. 2023;23(2):191-7. DOI:10.17305/bjbm.2022.7786
- Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Society for sarcopenia, cachexia, and wasting disease. Nutritional Recommendations for the Management of Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):391-6. DOI:10.1016/j.jamda.2010.04.014
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-59. DOI:10.1016/j.jamda.2013.05.021
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2022;41(4):958-89. DOI:10.1016/j.clnu.2022.01.024
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации Минздрава России 2.3.1.0253–21. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021 [Normy fiziologicheskikh potrebnoyev v energii i pishchevykh veshchestvakh dlia razlichnykh grupp naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii 2.3.1.0253–21. Moscow: Federal'naia sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchia cheloveka, 2021 (in Russian)].
- Jang YJ. The effects of protein and supplements on sarcopenia in human clinical studies: how older adults should consume protein and supplements. *J Microbiol Biotechnol*. 2023;33(2):143-50. DOI:10.4014/jmb.2210.10014
- Kamińska MS, Rachubińska K, Grochans S, et al. The impact of whey protein supplementation on sarcopenia progression among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(9):2039. DOI:10.3390/nu15092039
- Nunes EA, Colenso-Semple L, McKellar SR, et al. Systematic review and meta-analysis of protein intake to support muscle mass and function in healthy adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(2):795-810. DOI:10.1002/jcsm.12922
- Cheah KJ, Cheah LJ. Benefits and side effects of protein supplementation and exercise in sarcopenic obesity: A scoping review. *Nutr J*. 2023;22(1):52. DOI:10.1186/s12937-023-00880-7
- Martone AM, Marzetti EAO, Calvani R, et al. Exercise and protein intake: a synergistic approach against sarcopenia. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2672435. DOI:10.1155/2017/2672435
- Li L, He Y, Jin N, et al. Effects of protein supplementation and exercise on delaying sarcopenia in healthy older individuals in asian and non-asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Food Chem X*. 2022;13:100210. DOI:10.1016/j.fochx.2022.100210

31. Nabuco HCG, Tomeleri CM, Fernandes RR, et al. Effect of whey protein supplementation combined with resistance training on body composition, muscular strength, functional capacity, and plasma-metabolism biomarkers in older women with sarcopenic obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;32:88-95. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.04.007
32. Liao CD, Tsao JY, Wu YT, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: A systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(4):1078-91. DOI:10.3945/ajcn.116.143594
33. Vliet V, Burd NA, van Loon LJ. The skeletal muscle anabolic response to plant- versus animal-based protein consumption. *J Nutr*. 2015;145(9):1981-91. DOI:10.3945/jn.114.204305
34. Wall BT, Hamer HM, de Lange A, et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr*. 2013;32(3):412-9. DOI:10.1016/j.clnu.2012.09.002
35. Lee SY, Lee HJ, Lim JY. Effects of leucine-rich protein supplements in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022;102:104758. DOI:10.1016/j.archger.2022.104758
36. Gilmartin S, O'Brien N, Giblin LA-O. Whey for sarcopenia: Can whey peptides, hydrolysates or proteins play a beneficial role? *Foods*. 2020;9(6):750. DOI:10.3390/foods9060750
37. Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., и др. Возможности применения аминокислот с разветвленными боковыми цепями (BCAA) для лечения и профилактики саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):106-14 [Kurmayev DP, Bulgakova SV, Treneva EV, et al. Possibilities of using branched-chain amino acids for the treatment and prevention of sarcopenia in elderly and old patients (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):106-14 (in Russian)]. DOI:10.29413/ABS.2023-8.3.11
38. Cruz B, Oliveira A, Viana LR, et al. Leucine-rich diet modulates the metabolomic and proteomic profile of skeletal muscle during cancer cachexia. *Cancers*. 2020;12(7):1880. DOI:10.3390/cancers12071880
39. Borack MS, Volpi E. Efficacy and safety of leucine supplementation in the elderly. *J Nutr*. 2016;146(12):2625S-9S. DOI:10.3945/jn.116.230771
40. Xu Z-R, Tan Z-J, Zhang Q, et al. The effectiveness of leucine on muscle protein synthesis, lean body mass and leg lean mass accretion in older people: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015;113(1):25-34. DOI:10.1017/S0007114514002475
41. Kim H, Kim M, Kojima N, et al. Exercise and nutritional supplementation on community-dwelling elderly Japanese women with sarcopenic obesity: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(11):1011-9. DOI:10.1016/j.jamda.2016.06.016
42. Kemmler W, Kohl M, Freiberger E, et al. Effect of whole-body electromyostimulation and / or protein supplementation on obesity and cardiometabolic risk in older men with sarcopenic obesity: The randomized controlled FranSO trial. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):70. DOI:10.1186/s12877-018-0759-6
43. Camajani E, Persichetti A, Watanabe MA-O, et al. Whey protein, L-leucine and vitamin D supplementation for preserving lean mass during a low-calorie diet in sarcopenic obese women. *Nutrients*. 2022;14(9):1884. DOI:10.3390/nu14091884
44. Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of sarcopenia. *Nutrients*. 2022;14(7):1524. DOI:10.3390/nu14071524
45. Чехонина Ю.Г., Гаппарова К.М., Ворожко И.В., Сокольников А.А. Оценка эффективности диетотерапии с модификацией белкового компонента у пациентов пожилого возраста с ожирением. *Вопросы диетологии*. 2022;12(4):5-10 [Chekhonina YuG, Gapparova KM, Vorozhko IV, Sokolnikov AA. Evaluation of the effectiveness of diet therapy with protein modification in elderly patients with obesity. *Nutrition*. 2022;12(4):5-10 (in Russian)]. DOI:10.20953/2224-5448-2022-4-5-10
46. Микаелян А.А., Вараева Ю.Р., Лискова Ю.В., и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть 2. *Лечебное дело*. 2023;3:42-9 [Mikaelyan AA, Varaeva YuR, Liskova YuV, et al. Sarcopenia and chronic heart failure. Part 2. *Lechebnoe Delo*. 2023;3:42-9 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2023-12984
47. Soni N, Ross AB, Scheers N, et al. The omega-3 fatty acids EPA and DHA, as a part of a murine high-fat diet, reduced lipid accumulation in brown and white adipose tissues. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5895. DOI:10.3390/ijms20235895
48. Lee MS, Shin Y, Moon S, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on mitochondrial DNA replication and PGC-1alpha gene expression in C(2)C(12) muscle cells. *Prev Nutr Food Sci*. 2016;21(4):317-22. DOI:10.3746/pnf.2016.21.4.317
49. Felix-Soriano E, Sainz N, Fernandez-Galilea M, et al. Chronic docosahexaenoic acid supplementation improves metabolic plasticity in subcutaneous adipose tissue of aged obese female mice. *J Nutr Biochem*. 2023;111:109153. DOI:10.1016/j.jnutbio.2022.109153
50. Ochi E, Tsuchiya Y. Eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in muscle damage and function. *Nutrients*. 2018;10(5):552. DOI:10.3390/nu10050552
51. Castellero E, Martin AI, Lopez-Menduina M, et al. Eicosapentaenoic acid attenuates arthritis-induced muscle wasting acting on atrogen-1 and on myogenic regulatory factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(5):R1322-31. DOI:10.1152/ajpregu.00388.2009
52. LeMieux MJ, Kalupahana NS, Scoggin S, Moustaid-Moussa N. Eicosapentaenoic acid reduces adipocyte hypertrophy and inflammation in diet-induced obese mice in an adiposity-independent manner. *J Nutr*. 2015;145(3):411-7. DOI:10.3945/jn.114.202952
53. Thach TT, Wu C, Hwang K, Lee SJ. Azelaic acid induces mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by activation of olfactory receptor 544. *Front Physiol*. 2020;11:329. DOI:10.3389/fphys.2020.00329
54. Ukropec J, Reseland JE, Gašperiková D, et al. The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased-oxidation and reduced leptin expression. *Lipids*. 2003;38(10):1023-9. DOI:10.1007/s11745-006-1156-z
55. Yang W, Lee JW, Kim Y, et al. Increased omega-3 fatty acid intake is inversely associated with sarcopenic obesity in women but not in men, based on the 2014–2018 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Med*. 2020;9(12):3856. DOI:10.3390/jcm9123856
56. Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, et al. Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:841248. DOI:10.1155/2014/841248
57. de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ. Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013;23(2):134-62. DOI:10.1111/vec.12036
58. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. DOI:10.1002/cphy.c140071
59. Kim YC, Ki SW, Kim H, et al. Recent advances in nutraceuticals for the treatment of sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2023;15(17):3854. DOI:10.3390/nu15173854
60. Di Filippo L, De Lorenzo R, Giustina A, et al. Vitamin D in osteosarcopenic obesity. *Nutrients*. 2022;14(9):1816. DOI:10.3390/nu14091816
61. Hassan-Smith ZK, Jenkinson C, Smith DJ, et al. 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170665. DOI:10.1371/journal.pone.0170665
62. Prokopidis K, Giannos P, Katsikas Triantafyllidis K, et al. Effect of vitamin D monotherapy on indices of sarcopenia in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(3):1642-52. DOI:10.1002/jcsm.12976
63. Gkekas NK, Anagnostis P, Paraschou V, et al. The effect of vitamin D plus protein supplementation on sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*. 2021;145:56-63. DOI:10.1016/j.maturitas.2021.01.002
64. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: A consensus statement. *Endocrine*. 2023;79(1):31-44. DOI:10.1007/s12020-022-03208-3
65. Rønning SB, Pedersen ME, Berg RS, et al. Vitamin K2 improves proliferation and migration of bovine skeletal muscle cells in vitro. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195432. DOI:10.1371/journal.pone.0195432
66. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3-19. DOI:10.1002/jcsm.12238
67. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: Epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-18. DOI:10.1002/jcsm.12567
68. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, et al. Minerals and sarcopenia: The role of calcium, iron, magnesium, phosphorus, potassium, selenium, sodium, and zinc on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older adults: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):6-11.e3. DOI:10.1016/j.jamda.2017.05.026
69. Welch AA, Kelaiditi E, Jennings A, et al. Dietary magnesium is positively associated with skeletal muscle power and indices of muscle mass and may attenuate the association between circulating C-reactive protein and muscle mass in Women. *J Bone Miner Res*. 2016;31(2):317-25. DOI:10.1002/jbmr.2692
70. Petermann-Rocha F, Chen M, Gray SR, et al. Factors associated with sarcopenia: A cross-sectional analysis using UK Biobank. *Maturitas*. 2020;133:60-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.01.004



71. Abiri B, Hosseinpanah F, Seifi Z, et al. The implication of nutrition on the prevention and improvement of age-related sarcopenic obesity: A systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2023;27(10):842-52. DOI:10.1007/s12603-023-1986-x
72. Son J, Yu Q, Seo JS. Sarcopenic obesity can be negatively associated with active physical activity and adequate intake of some nutrients in Korean elderly: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008–2011). *Nutr Res Pract*. 2019;13(1):47-57. DOI:10.4162/nrp.2019.13.1.47
73. Semba RD, Blum C, Guralnik JM, et al. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(6):482-7. DOI:10.1007/BF03327377
74. Cailleaux PE, Déchelotte P, Coëffier M. Novel dietary strategies to manage sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2024;27(3):234-43. DOI:10.1097/MCO.0000000000001023
75. Chen H, Wu D, Chen Y, et al. Association between the composite dietary antioxidant index and sarcopenia among United States adults: A cross-sectional study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2025;49(1):103-11. DOI:10.1002/jpen.2697
76. Alway SE, Bennett BT, Wilson JC, et al. Green tea extract attenuates muscle loss and improves muscle function during disuse, but fails to improve muscle recovery following unloading in aged rats. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(3):319-30. DOI:10.1152/jappphysiol.00674.2014
77. da Silva W, Machado AS, Souza MA, et al. Effect of green tea extract supplementation on exercise-induced delayed onset muscle soreness and muscular damage. *Physiol Behav*. 2018;194:77-82. DOI:10.1016/j.physbeh.2018.05.006
78. Ueda-Wakagi M, Hayashibara K, Nagano T, et al. Epigallocatechin gallate induces GLUT4 translocation in skeletal muscle through both PI3K- and AMPK-dependent pathways. *Food Funct*. 2018;9(8):4223-33. DOI:10.1039/c8fo00807h
79. Casanova E, Salvado J, Crescenti A, Gibert-Ramos A. Epigallocatechin gallate modulates muscle homeostasis in type 2 diabetes and obesity by targeting energetic and redox pathways: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):532. DOI:10.3390/ijms20030532
80. Bagheri R, Rashidlamir A, Ashtary-Larky D, et al. Effects of green tea extract supplementation and endurance training on irisin, pro-inflammatory cytokines, and adiponectin concentrations in overweight middle-aged men. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(4):915-23. DOI:10.1007/s00421-020-04332-6
81. Sabarathinam S, Rajappan Chandra SK, Satheesh S. Network pharmacology based pharmacokinetic assessment and evaluation of the therapeutic potential of catechin derivatives as a potential myostatin inhibitor: A special view on Sarcopenic Obesity. *Nat Prod Res*. 2023;38(5):856-60. DOI:10.1080/14786419.2023.2191197
82. Mafi F, Biglari S, Ghardashi Afousi A, Gaeini AA. Improvement in Skeletal Muscle Strength and Plasma Levels of Follistatin and Myostatin Induced by an 8-Week Resistance Training and Epicatechin Supplementation in Sarcopenic Older Adults. *J Aging Phys Act*. 2019;27(3):384-91. DOI:10.1123/japa.2017-0389
83. Sepulveda PV, Lamon S, Hagg A, et al. Evaluation of follistatin as a therapeutic in models of skeletal muscle atrophy associated with denervation and tenotomy. *Sci Rep*. 2015;5:17535. DOI:10.1038/srep17535
84. Liu HW, Chen YJ, Chang YC, Chang SJ. Oligonol, a low-molecularweight polyphenol derived from lychee, alleviates muscle loss in diabetes by suppressing atrogen-1 and MuRF1. *Nutrients*. 2017;9(9):1040. DOI:10.3390/nu9091040
85. Chang YC, Chen YT, Liu HW, et al. Oligonol alleviates sarcopenia by regulation of signaling pathways involved in protein turnover and mitochondrial quality. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(10):e1801102. DOI:10.1002/mnfr.201801102
86. Bahijri SM, Ajabnoor G, Hegazy GA, et al. Supplementation with oligonol, prevents weight gain and improves lipid profile in overweight and obese Saudi females. *Curr Nutr Food Sci*. 2018;14(2):164-70. DOI:10.2174/1573401313666170609101408
87. Kim JH, Lee H, Kim JM, et al. Effect of oligonol, a lychee-derived polyphenol, on skeletal muscle in ovariectomized rats by regulating body composition, protein turnover, and mitochondrial quality signaling. *Food Sci Nutr*. 2022;10(4):1184-94. DOI:10.1002/fsn3.2750
88. Yahyazadeh, R, Ghasemzadeh Rahbardo M, Razavi BM, et al. The effect of *Elettaria cardamomum* (cardamom) on the metabolic syndrome: Narrative review. *Iran J Basic Med Sci*. 2021;24(11):1462-9. DOI:10.22038/IJBMS.2021.54417.12228
89. Daneshi-Maskooni M, Keshavarz SA, Qorbani M, et al. Green cardamom supplementation improves serum irisin, glucose indices, and lipid profiles in overweight or obese non-alcoholic fatty liver disease patients: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):59. DOI:10.1186/s12906-019-2465-0
90. Sousa GM, Cazarin CBB, Marostica Junior MR, et al. The effect of alpha-terpineol enantiomers on biomarkers of rats fed a high-fat diet. *Heliyon*. 2020;6(4):e03752. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e03752
91. Soundharajan I, Kim DH, Srisesharam S, et al. Limonene promotes osteoblast differentiation and 2-deoxy-d-glucose uptake through p38MAPK and Akt signaling pathways in C2C12 skeletal muscle cells. *Phytomedicine*. 2018;45:41-8. DOI:10.1016/j.phymed.2018.03.019
92. Santos MMB, Filho LFS, De Souza JB, et al. Topical application of (S)-(-)-limonene is as effective as phonophoresis for improving oxidative parameters of injured skeletal muscle in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2020;393(12):2293-300. DOI:10.1007/s00210-020-01941-y
93. Kim J, Lee Y, Kye S, et al. Association of vegetables and fruits consumption with sarcopenia in older adults: The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age Ageing*. 2015;44(1):96-102. DOI:10.1093/ageing/afu028
94. Hong SH, Bae YJ. Association of dietary vegetable and fruit consumption with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16(11):1707. DOI:10.3390/nu16111707
95. Mazza E, Ferro Y, Maurotti S, et al. Association of dietary patterns with sarcopenia in adults aged 50 years and older. *Eur J Nutr*. 2024;63(5):1651-62. DOI:10.1007/s00394-024-03370-6
96. Liu C, Cheung WH, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393-407. DOI:10.1002/jcsm.12784
97. Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, et al. Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines. *Cells*. 2022;11(1):160. DOI:10.3390/cells11010160
98. Xu J, Hu Q, Li J, et al. Effects of non-pharmacological interventions on patients with sarcopenic obesity: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290085. DOI:10.1371/journal.pone.0290085
99. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: Myokines and adipokines as effective actors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:811751. DOI:10.3389/fendo.2022.811751
100. Ожирение. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3). Ссылка активна на 16.01.2025 [Ozhirenije. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/28_3). Accessed: 16.01.2025 (in Russian)].
101. Рекомендации ВОЗ по вопросам физической активности и малоподвижного образа жизни. Краткий обзор. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2021 [Rekomendatsii VOZ po voprosam fizicheskoi aktivnosti i malopodvizhnogo obraza zhizni. Kratkii obzor. Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia, 2021 (in Russian)].
102. Поленова Н.В., Вараева Ю.Р., Погонченкова И.В., и др. Физическая активность при саркопении: реабилитационные подходы в профилактике и лечении возрастной патологии мышечной ткани. *Вопросы куртологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2023;100(2):52-60 [Polenova NV, Varaeva YuR, Pogonchenkova IV, et al. Physical activity in sarcopenia: Rehabilitation approaches in prevention and treatment of age-related muscle disorders. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(2):52-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/kurort202310002152

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Распространенность и риск синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с розацеа: систематический обзор и метаанализ

А.Р. Хурматуллина<sup>1</sup>, Ю.А. Кучерявый<sup>2</sup>, Д.Н. Андреев<sup>3,3</sup>, О.Б. Тамразова<sup>4</sup>, И.В. Маев<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Систематизация данных о распространенности и риске синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у пациентов, страдающих розацеа.

**Материалы и методы.** Поиск исследований проводили в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE и Российском индексе научного цитирования с 1 января 1985 г. по 5 апреля 2025 г. Критерии включения: оригинальные клинические исследования на английском или русском языке с детальной описательной статистикой, описывающей распространенность СИБР у взрослых пациентов с розацеа. Анализ включал оценку распространенности СИБР, расчет относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ) с использованием модели случайных эффектов. Гетерогенность оценивали с помощью I<sup>2</sup>-статистики, а публикационное смещение – с помощью воронкообразных диаграмм и тестов Бегга–Мазумдара и Эггера.

**Результаты.** В метаанализ включено 6 исследований с общим числом участников 801 (581 человек – с розацеа, 220 – группа контроля). Суммарная распространенность СИБР у пациентов с розацеа составила 35,8% (95% ДИ 23,626–48,985) против 9,391% (95% ДИ 4,256–16,265) у группы контроля. Риск развития СИБР у пациентов с розацеа был в 3,501 раза выше (относительный риск 3,50, 95% ДИ 1,347–9,100;  $p=0,012$ ). Лечение рифаксимин (1200 мг/сут в течение 10 дней) привело к значительному улучшению или ремиссии розацеа у 57,9% (95% ДИ 49,5–66,3) пациентов, при этом наибольшую эффективность (до 85,7%) наблюдали при успешной эрадикации СИБР.

**Заключение.** Результаты систематического обзора и метаанализа подтверждают потенциальную ассоциацию между СИБР и розацеа, а также демонстрируют эффективность применения рифаксимицина в лечении кожных проявлений розацеа у этих пациентов. Необходимо рассмотреть включение диагностики СИБР в алгоритм обследования пациентов с розацеа, особенно при резистентных формах заболевания.

**Ключевые слова:** синдром избыточного бактериального роста, розацеа, рифаксимин, метаанализ

**Для цитирования:** Хурматуллина А.Р., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Тамразова О.Б., Маев И.В. Распространенность и риск синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с розацеа: систематический обзор и метаанализ. Терапевтический архив. 2025;97(7):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203297

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке (ТК) представляет собой патологическое состояние, характеризующееся значительным увеличением количества бактерий в ТК и проявляющееся симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта [1]. Клиническое значение СИБР определяется его способностью мимикрировать под симптомы ряда других заболеваний желудочно-кишечного тракта, что дифференциально усложняет диагностику в рутинной практике и нередко определяет рефрактерность

к традиционным методам лечения ассоциированных патологий [2, 3]. Истинная распространенность СИБР в популяции неизвестна, однако у лиц с гастроэнтерологическими жалобами она может составлять около 30% [4, 5].

В настоящее время имеются данные о том, что СИБР ассоциирован с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) [6], опосредующим более высокую экспозицию бактериальных и алиментарных антигенов в системном кровотоке, которые могут индуцировать как локальное высвобождение медиаторов воспаления в

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, дош., дош. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: dna-mit8@mail.ru

✉ Dmitry N. Andreev. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Хурматуллина Алу Расимовна – стажер-исследователь каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alsul R. Khurmatullina. ORCID: 0009-0000-4358-7823

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, дош., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница»

Yury A. Kucheryavy. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф. РАН, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Olga B. Tamrazova. ORCID: 0000-0003-3261-6718

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

## Prevalence and risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients with rosacea: A systematic review and meta-analysis

Alsu R. Khurmatullina<sup>1</sup>, Yury A. Kucheryavyy<sup>2</sup>, Dmitry N. Andreev<sup>3</sup>, Olga B. Tamrazova<sup>4</sup>, Igor V. Maev<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Ilyinskaya Hospital JSC, Krasnogorsk, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To systematize data on the prevalence and risk of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with rosacea.

**Materials and methods.** The search for studies was conducted in the MEDLINE/PubMed, EMBASE, and the Russian Science Citation Index from January 1, 1985, to April 5, 2025. The inclusion criteria were original clinical studies in English or Russian with detailed descriptive statistics describing the prevalence of SIBO in adults with rosacea. The analysis included an assessment of the SIBO prevalence, calculation of relative risk, and 95% confidence interval (CI) using a random effects model. Heterogeneity was assessed using I<sup>2</sup>-statistics, and publication bias was examined with funnel plots and Begg–Mazumdar and Egger tests.

**Results.** The meta-analysis included 6 studies with 801 subjects (581 subjects with rosacea, 220 controls). The overall prevalence of SIBO in patients with rosacea was 35.8% (95% CI 23.626–48.985) compared to 9.391% (95% CI 4.256–16.265) in controls. The risk of developing SIBO in patients with rosacea was 3.501 times higher (relative risk 3.50; 95% CI 1.347–9.100; *p*=0.012). Treatment with rifaximin (1200 mg/day for 10 days) resulted in significant improvement or remission of rosacea in 57.9% (95% CI 49.5–66.3) of patients, with the highest effectiveness (up to 85.7%) observed in those with successful eradication of SIBO.

**Conclusion.** The results of a systematic review and meta-analysis confirm the potential association between SIBO and rosacea and demonstrate the effectiveness of rifaximin in treating cutaneous manifestations of rosacea in these patients. It is necessary to consider SIBO diagnosis when assessing patients with rosacea, especially in resistant forms of the disease.

**Keywords:** bacterial overgrowth syndrome, rosacea, rifaximin, meta-analysis

**For citation:** Khurmatullina AR, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Tamrazova OB, Maev IV. Prevalence and risk of small intestinal bacterial overgrowth in patients with rosacea: A systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):580–586. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203297

тканях, так и системные иммунологические реакции (аутоиммунные и воспалительные процессы, формирование иммунных комплексов, индуцированных молекулярной мимикрией, и кросс-реактивных антител) [7, 8]. В клинической практике нередко специалисты отмечают связь СИБР с розацеа – хроническим воспалительным дерматозом, характеризующимся поражением кожи лица в виде эритемы и папуло-пустулезных элементов [9]. Согласно крупнейшему глобальному метаанализу, в котором обобщены результаты 32 исследований, общемировая распространенность данного дерматологического заболевания составляет 5,46% (95% доверительный интервал – ДИ 4,91–6,04) [10]. В настоящее время розацеа рассматривается как ангионевроз, проявления которого локализуются преимущественно в зоне иннервации тройничного нерва, который клинически проявляется центрально-лицевой эритемой, телеангиэктазией, папулами и пустулами [11].

Этиопатогенез розацеа остается до конца не известным. Предполагается, что патофизиологические механизмы розацеа реализуются у пациентов с генетической предрасположенностью на фоне воздействия негативных внешних факторов. В частности, известно, что розацеа чаще регистрируется в Северной Европе среди лиц с 1 и 2-м фототипами кожи [12], а также может быть ассоциирована с рядом генетических факторов, включая полиморфизмы генов *GST*, *HLA-II*, *TACR3*, *VDR*, *VEGF*, *LRRC4*, *SH3PXD2A* и *SLC26A8* [13]. Среди внешних факторов выделяют ультрафиолетовое облучение и повышение температуры окружающей среды, алкоголь, употребление в пищу горячих напитков и гистаминлибераторных продуктов, а также психоэмоциональный стресс [14]. Стоит отметить, что некоторые из перечисленных факторов играют роль в развитии СПЭП [8]. В патогенезе розацеа ключевую роль играют триггерные факторы, гиперактивирующие ваниллоидный рецептор TRPV1 (транзиторный рецепторный потенциал 1), что приводит к выбросу нейропептидов с последую-

щим развитием эритемы, ощущением жара и жгучей боли. Кроме того, у пациентов с розацеа отмечаются иммунные и нейроваскулярные нарушения, дисфункция кожного барьера, усиленная колонизация кожи клещом рода *Demodex*, желудочно-кишечные расстройства, метаболические и психоневрологические нарушения, а также системное воспаление. Приведенные факторы моно- и полигенно способствуют как манифестации, так и рецидивированию заболевания [9, 15].

Опубликованные научные данные об ассоциации СИБР и розацеа гетерогенны: от отсутствия прямой статистической связи [16, 17] до значимой ассоциации [18].

**Цель исследования** – обобщение данных о распространенности и риске СИБР у пациентов с розацеа.

### Материалы и методы

#### Поиск исследований

Поиск проводили в соответствии с принципами, рекомендованными PRISMA 2020. В MEDLINE/PubMed, EMBASE и Российском индексе научного цитирования проведен поиск исследований, опубликованных с 1 января 1985 г. по 5 апреля 2025 г. (включительно), на основе анализа названий и аннотаций статей в этих базах данных. Для поиска в базе данных MEDLINE/PubMed использовали следующие комбинации ключевых слов: (“small intestinal bacterial overgrowth [TITLE/ABSTRACT]” AND “rosacea [TITLE/ABSTRACT]”). Соответствующие термины на русском и английском языках использованы для поиска в Google Scholar и MEDLINE/PubMed.

#### Критерии отбора исследований

Критериями для проведения метаанализа стали: соответствующие публикации в рецензируемых периодических изданиях на английском или русском языках; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющие включить полученные данные в метаанализ; исследования среди

**Таблица 1. Характеристика включенных исследований**  
**Table 1. Characteristics of the included studies**

Исследование, год	Страна	Методы диагностики СИБР	Число пациентов, <i>n</i>			
			с розацеа	с СИБР в группе розацеа	в контрольной группе	с СИБР в группе контроля
A. Parodi и соавт. (2008 г.) [18]	Италия	Дыхательный тест с лактулозой и глюкозой	113	52	60	3
A. Gravina и соавт. (2015 г.) [17]	Италия	Дыхательный тест с глюкозой	90	9	90	7
L. Weinstock и соавт. (2013 г.) [19]	США	Дыхательный тест с лактулозой	63	32	30	7
F. Drago и соавт. (2016 г.) [20]	Италия	Дыхательный тест с лактулозой и глюкозой	48	20	40	2
F. Drago и соавт. (2019 г.) [21]	Италия	н/д	240	90	н/д	н/д
J. Nelson и соавт. (2024 г.) [22]	США	Дыхательный тест с глюкозой	27	9	н/д	н/д

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2: н/д – нет данных.

взрослой популяции пациентов с СИБР и розацеа. Исследования, проведенные на конкретных группах пациентов (заболевание и состояния, которые могут повлиять на объективность и сопоставимость данных), исключили из анализа. В случае дублирования результатов в двух публикациях (из разных или из одной и той же электронной базы данных) для окончательного анализа отбирали одну из них.

### Экстракция данных

Два исследователя (Х.А.Р. и А.Д.Н.) независимо друг от друга извлекли данные, используя стандартизированные формы. Анализировали год публикации, страну, методологию диагностики СИБР, критерии диагностики розацеа, общий объем выборки пациентов с розацеа, общий объем выборки контрольных групп (при наличии), число пациентов с СИБР в выборке пациентов с розацеа и число пациентов с СИБР в контрольной группе (при наличии). Любые разногласия разрешали путем обсуждения до достижения консенсуса. Программа Rayyan облегчила сбор и анализ информации, став платформой для работы с данными. Оба автора независимо друг от друга просматривали аннотацию каждой статьи, применяя критерии включения и исключения. *Критерии включения:* клинические исследования, оригинальные исследования, обзорные исследования и серии клинических случаев. *Критерии исключения:* экспериментальные статьи, систематические обзоры литературы, регистровые исследования, обзорные статьи, статьи на языках, отличных от английского и русского, исследования на животных, исследования с менее чем 10 случаями, исследования с недоступными статистическими данными.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием специализированного программного обе-

спечения MedCalc 23.1.5 (MedCalc Software, Остенде, Бельгия) в Microsoft Windows 11 (Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США). Результаты представлены в виде суммарной частоты СИБР у пациентов с розацеа/контрольной группы и 95% ДИ. Риск развития СИБР у пациентов с розацеа по сравнению с группой контроля представлен в виде относительного риска (ОР) и 95% ДИ. Гетерогенность между различными исследованиями оценивали с помощью Q-теста Кокрэна и теста  $I^2$ . Отмечали значительную гетерогенность результатов при  $p > 0,05$  и  $I^2 > 50$ . Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценивали путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчета корреляционного теста Бетта-Мазумдара, теста Эггера.

### Результаты Поиск исследований

Поиск в электронных базах данных выявил 116 научных статей для дальнейшего анализа. Из этого пула 81 исследование исключили, поскольку они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (42 нерелевантных исследования, 20 обзоров и систематических обзоров, 15 клинических наблюдений, 4 дубликатных исследования). Оставшиеся 35 исследований проанализировали детально в соответствии с критериями включения, что привело к исключению 29 работ (рис. 1). В итоге оставшиеся 7 оригинальных исследований признаны подходящими и включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [17–22].

### Характеристика включенных исследований

В финальный анализ включены 6 исследований с участием 801 человека (581 – с розацеа, 220 – контрольная группа). Среди них четыре исследования [17, 18, 20, 21] проведены в Италии, а оставшиеся 2 [19, 22] – в США. Кон-



**Рис. 1.** Диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

**Fig. 1.** Chart with details of the study selection strategy.

трольная популяция представлена в 4 исследованиях [17–20]. В 2 исследованиях [18, 20] для определения СИБР использовали дыхательный тест с лактулозой и глюкозой, в 2 [17, 22] – тест только с глюкозой, а в 1 [19] – только с лактулозой. В одном из исследований метод диагностики СИБР не конкретизирован [21].

**Распространенность СИБР у пациентов с розацеа**

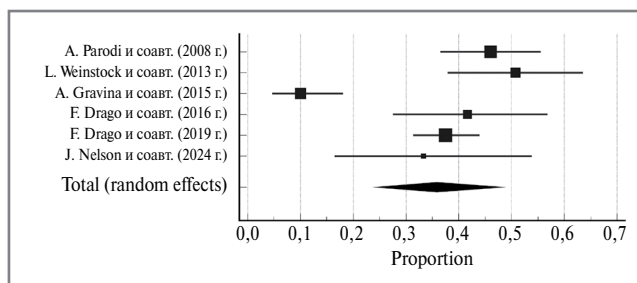
Суммарная распространенность СИБР у пациентов с розацеа составила 35,800% (95% ДИ 23,626–48,985; **рис. 2**), тогда как у пациентов группы контроля – 9,391% (95% ДИ 4,256–16,265; **рис. 3, 4**). В анализе использовали модель случайных эффектов, т.к. между обеими группами наблюдали значительную гетерогенность ( $I^2$ Розацеа=89,48%,  $I^2$ контроль=57,07%;  $p<0,0001$ ).

При анализе ассоциативной связи в общем пуле исследований выявлен значительный риск развития СИБР у пациентов с розацеа по сравнению с лицами контрольной группы (ОР 3,501, 95% ДИ 1,347–9,100;  $p=0,012$ ; **рис. 5**). При анализе использовали модель случайных эффектов, т.к. выявлена высокая гетерогенность между группами ( $I^2=72,62\%$ , 95% ДИ 22,66–90,31).

Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценивали путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчетов в соответствии с корреляционным тестом Бегга–Мазумдара и тестом Эггера. Визуальный анализ воронкообразной диаграммы рассеяния (**рис. 6**) не выявил какой-либо существенной асимметрии. Кроме того, результаты теста Бегга–Мазумдара ( $p<0,05$ ) и теста Эггера ( $p<0,05$ ) позволили исключить наличие существенной публикационной ошибки.

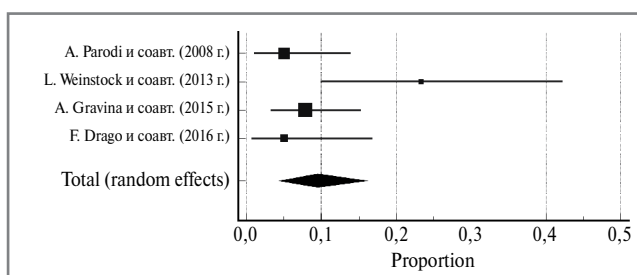
**Обсуждение**

СИБР – это патологическое состояние, характеризующееся количественным и/или качественным нарушением микробиоценоза ТК с аномальным увеличением общей



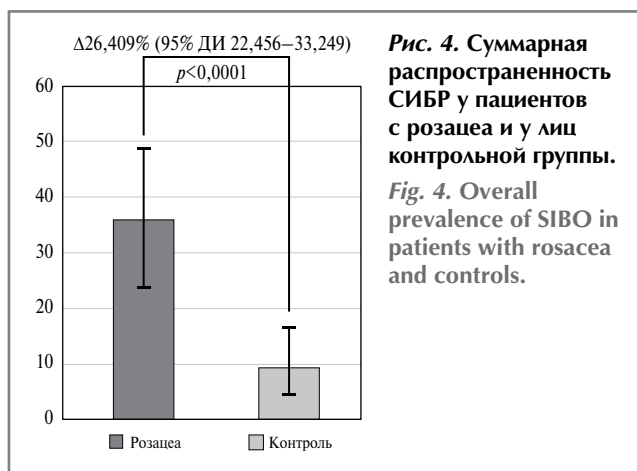
**Рис. 2.** Обобщенная распространенность СИБР у пациентов с розацеа.

**Fig. 2.** Overall prevalence of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in patients with rosacea.



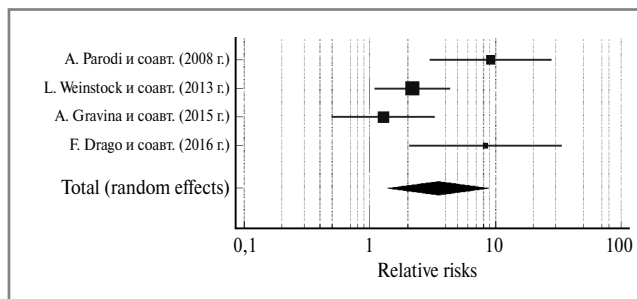
**Рис. 3.** Обобщенная распространенность СИБР у здоровых лиц (контрольные группы).

**Fig. 3.** Overall prevalence of SIBO in healthy subjects (control groups).



**Рис. 4.** Суммарная распространенность СИБР у пациентов с розацеа и у лиц контрольной группы.

**Fig. 4.** Overall prevalence of SIBO in patients with rosacea and controls.



**Рис. 5.** ОР развития СИБР у пациентов с розацеа в сравнении со здоровыми лицами (контрольные группы).

**Fig. 5.** RR of SIBO in patients with rosacea compared with healthy subjects (control groups).



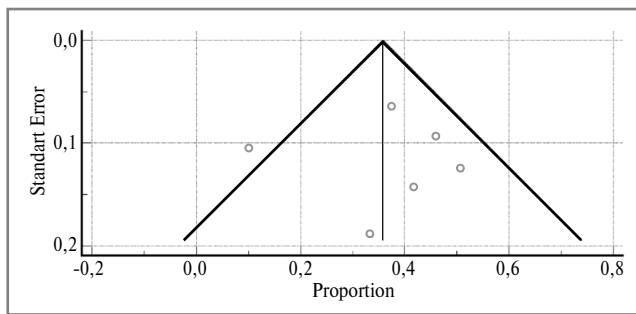


Рис. 6. Оценка вероятности наличия публикационного смещения.

Fig. 6. Assessment of the probability of publication bias.

бактериальной нагрузки ( $>10^5$  КОЕ/мл при аспирации содержимого ТК) и/или появлением микроорганизмов, в норме колонизирующих толстый кишечник [23]. Данное состояние приводит к развитию мальабсорбции, нутритивной недостаточности и системных проявлений за счет повышенной бактериальной ферментации, нарушения кишечного барьера и активации иммунных механизмов [24]. В настоящее время некоторые авторы обсуждают взаимосвязь СИБР с розацеа – широко распространенным хроническим рецидивирующим дерматозом неизвестной этиологии [18, 25]. Такая коморбидность может объясняться несколькими взаимосвязанными механизмами. Во-первых, бактериальная гиперпролиферация при СИБР индуцирует развитие СПЭП, способствуя попаданию ли-

пополисахаридов и других микробных компонентов в системный кровоток, что запускает иммунный ответ через активацию toll-подобных рецепторов и выброс провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкина- $1\beta$ , 8), которые активируют TRPV1 и контролируют высвобождение нейропептидов [26], провоцирующих кожное воспаление и вазодилатацию, характерные для розацеа [27]. Во-вторых, СИБР-ассоциированная мальабсорбция цинка и витамина  $B_{12}$  нарушает функцию кожного барьера [28]. В-третьих, важную роль может играть ось «кишечник–мозг–кожа»: дисбиоз при СИБР изменяет метаболизм триптофана и повышает уровень субстанции P, а также других нейромедиаторов и нейротрансмиттеров (вазоактивного кишечного полипептида и полипептида, связанного с геном кальцитонина – CGRP), которые провоцируют нейрогенное воспаление и усиливают эритему, телеангиэктазии и формирование папуло-пустулезных элементов у пациентов с розацеа [29]. В совокупности описанные механизмы могут играть определенную роль в патогенезе розацеа, в том числе обуславливая рецидивирующее течение данного кожного заболевания, которое может достигать около 30–50% общей популяции больных [30, 31].

В нашем метаанализе выявлена статистически значимая ассоциация между СИБР и розацеа, в частности показано, что пациенты с розацеа имеют значимо повышенный риск развития СИБР по сравнению с контрольной группой (ОР 3,501, 95% ДИ 1,347–9,100;  $p=0,012$ ). Распространенность СИБР в группе розацеа составила 35,8% (95% ДИ 23,626–48,985), что существенно превышает показатель в контрольной группе (9,391%, 95% ДИ 4,256–16,265). Такая

Таблица 2. Клинические исходы розацеа после лечения СИБР рифаксимин (сводный анализ исследований)

Table 2. Clinical outcomes of rosacea after SIBO treatment with rifaximin (summary of studies)

Исследование, год	Доля пациентов с СИБР, %	Доза и курс рифаксимина	Срок повторного наблюдения	Исход СИБР после лечения	Исход розацеа после лечения
A. Parodi и соавт. (2008 г.) [18]	46,018	1200 мг/сут, 10 дней	10 нед	85%	После эрадикации кожные поражения исчезли у 71,4% получавших терапию и значительно улучшились у 21,4% пациентов
L. Weinstock и соавт. (2013 г.) [19]	50,794	1200 мг/сут, 10 дней	н/д	н/д	46% – значительное улучшение или полное исчезновение, 25% – умеренное улучшение, 11% – легкое улучшение, 18% – без изменений. Особо отмечено: 4/4 пациентов с окулярной розацеа – значительное улучшение
A. Gravina и соавт. (2015 г.) [17]	10,000	1200 мг/сут, 10 дней	1 мес	77,8% (7/9) – успешная эрадикация	85,7% – значительное улучшение при успешной эрадикации, 50% – улучшение при неудачной эрадикации
F. Drago и соавт. (2016 г.) [20]	41,667	1200 мг/сут, 10 дней	1 мес, 3 года	Через 30 дней: у 58,3% – нормализация микрофлоры. Через 3 года у 5,7% – положительные тесты (стойкая эрадикация – у 94,3%)	Через 30 дней у 58,3% – ремиссия (отсутствие папул/пустул, минимальная эритема). Через 3 года 64,5% сохранили ремиссию

выраженная разница сохранялась даже при учете значительной гетерогенности как в исследуемой ( $I^2=89,48\%$ ), так и в контрольной группе ( $I^2=57,07\%$ ). Приведенные данные подтверждают клиническую релевантность выявленной ассоциации и согласуются с концептуальной моделью оси «кишечник–кожа» и оси «кишечник–мозг–кожа», выдвинутой зарубежными авторами [29, 32]. В этом контексте определенный интерес представляет взаимосвязь СИБР с инфекцией *Helicobacter pylori* [7]. В недавнем метаанализе продемонстрировано, что *H. pylori*-инфицированные пациенты имеют повышенный риск развития СИБР (отношение шансов 1,82, 95% ДИ 1,29–2,58) [33], что важно учитывать в клинической практике, поскольку при обследовании больных с дерматологическими заболеваниями специалисты нередко делают акцент исключительно на выявление *H. pylori*, тогда как диагностика СИБР остается без должного внимания [7].

Примечательно, что курение, по данным некоторых исследований, может оказывать протективное действие в отношении развития СИБР у пациентов с розацеа [21]. Однако этот факт требует дальнейшего изучения, т.к. его интерпретация осложняется наличием множества потенциальных конфаундеров, включая возраст, пол и сопутствующую медикаментозную терапию.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями рифаксимин остается препаратом терапии 1-й линии СИБР благодаря своему несистемному действию и благоприятному профилю безопасности [34, 35]. Метааналитические данные подтверждают высокую эффективность рифаксимицина в рамках эрадикации СИБР: общий показатель эрадикации составляет по данным ИТТ-анализа около 59–71%, а по РР-анализу – 63–73% [36, 37], что делает его оптимальным выбором для коррекции как кишечных, так и ассоциированных с СИБР внекишечных проявлений.

В нашем систематическом обзоре и метаанализе во многих работах изучали эффективность именно рифаксимицина при лечении СИБР у пациентов с розацеа, в том числе прицельно оценивая исходы кожного заболевания [17–22]. Мы обратили внимание, что, согласно обобщенным результатам исследований, в среднем 57,9% (95% ДИ 49,5–66,3) пациентов достигают значительного улучшения или стойкой ремиссии кожных проявлений после курса лечения (табл. 2). Наибольшая эффективность в отношении розацеа (до 85,7% улучшений [17]) отмечена в краткосрочной перспективе (1 мес), тогда как долгосрочные наблюдения (3 года) показывают сохранение ремиссии у 64,5% пациентов. Важно отметить, что во всех включенных исследованиях применяли стандартизованную схему терапии рифаксимицином – 1200 мг/сут в течение 10 дней, что демонстрирует воспроизводимость результатов. Все перечисленные исследования выполнены с использованием рифаксимицина в полиморфной форме альфа компании «АльфаСигма».

На наш взгляд, полученные результаты подтверждают важность включения диагностики СИБР в алгоритм обследования пациентов с розацеа, особенно при резистентных к стандартной терапии формах, и убедительно обосновывают применение рифаксимицина в качестве терапии 1-й линии у данной категории больных.

## Заключение

Полученные результаты имеют важное клиническое значение по нескольким причинам. Во-первых, они подтверждают гипотезу о возможной патогенетической связи между кишечным микробиомом и кожными проявлениями у пациентов с розацеа, что согласуется с концепцией «кишечник–кожа». Во-вторых, высокая распространенность СИБР у пациентов с розацеа (почти каждый третий случай) обосновывает необходимость скрининга на СИБР, особенно у пациентов с резистентными к стандартной терапии формами заболевания. Важно отметить, что терапия рифаксимицином более чем у 1/2 пациентов с таким состоянием приводит к ремиссии розацеа.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования.

**Disclosure of interest.** The authors declare no personal, professional, or financial relationships with any individuals, companies, or organizations that could be perceived as a conflict of interest in the context of this study.

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СПЭП – синдромом избыточной эпителиальной проницаемости

ТК – тонкая кишка

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165-78. DOI:10.14309/ajg.0000000000000501
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. *Инфекционные болезни*

- ни: *Новости. Мнения. Обучение.* 2016;3:118-25 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Ivashkina NYu. Small bowel bacterial overgrowth syndrome: clinical relevance, criteria of diagnostics and therapeutic management. *Infectious diseases: News, Opinions, Training.* 2016;3:118-25 (in Russian)].
3. Losurdo G, Salvatore D'Abramo F, Indelicati G, et al. The Influence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Digestive and Extra-Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3531. DOI:10.3390/ijms21103531
  4. Liu Chen Kiow J, Bellila R, Therrien A, et al. Predictors of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Symptomatic Patients Referred for Breath Testing. *J Clin Med Res.* 2020;12(10):655-61. DOI:10.14740/jocmr4320
  5. Efreмова I, Maslennikov R, Poluektova E, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol.* 2023;29(22):3400-41. DOI:10.3748/wjg.v29.i22.3400
  6. Cortez APB, Fisberg M, de Moraes MB. Intestinal permeability and small intestine bacterial overgrowth in excess weight adolescents. *Pediatr Obes.* 2021;16(5):e12741. DOI:10.1111/ijpo.12741
  7. Дудукчан Д.А., Саркисян Д.К., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания дерматологического профиля. *Медицинский Совет.* 2024;(8):43-9 [Dudukchyan DA, Sarkisyan DK, Andreev DN. *Helicobacter pylori* infection and dermatological diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2024;(8):43-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2024-232
  8. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
  9. Korsing S, Stieler K, Pleyer U, et al. Rosacea in childhood and adolescence: A review. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2025. DOI:10.1111/ddg.15693
  10. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):282-8. DOI:10.1111/bjd.16481
  11. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):1895-904. DOI:10.1111/jocd.14816
  12. Dall'Oglio F, Fusto C, Micali G. Intrafamilial Transmission of Rosacea Spanning Six Generations: A Retrospective Observational Study. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022;15(2):35-9.
  13. Deng Z, Chen M, Zhao Z, et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with neurogenic inflammation in rosacea. *Nat Commun.* 2023;14(1):3958. DOI:10.1038/s41467-023-39761-2
  14. Chen C, Wang P, Zhang L, et al. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines.* 2023;11(8):2153. DOI:10.3390/biomedicines11082153
  15. Nguyen C, Kuceki G, Birdsall M, et al. Rosacea: Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2024;17:175-90. DOI:10.2147/CCID.S391705
  16. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2017;176(1):100. DOI:10.1111/bjd.14930
  17. Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. *Helicobacter pylori* infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(1):17-24. DOI:10.1177/2050640614559262
  18. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):759-64. DOI:10.1016/j.cgh.2008.02.054
  19. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):875-6. DOI:10.1016/j.jaad.2012.11.038
  20. Drago F, De Col E, Agnoletti AF, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: A 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):e113-15. DOI:10.1016/j.jaad.2016.01.059
  21. Drago F, Ciccarese G, Herzum A, et al. The association between cigarettes smoke, small intestine bacterial overgrowth and rosacea. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(6):727-2. DOI:10.23736/S0392-0488.18.05919-9
  22. Nelson JM, Rizzo JM, Greene RK, et al. Evaluation of *Helicobacter pylori* and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Subjects With Rosacea. *Cureus.* 2024;16(10):e72363. DOI:10.7759/cureus.72363
  23. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. *Cureus.* 2020;12(6):e8860. DOI:10.7759/cureus.8860
  24. Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology.* 2022;163(3):593-607. DOI:10.1053/j.gastro.2022.04.002
  25. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;11(1):1-12. DOI:10.1007/s13555-020-00460-1
  26. Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol.* 2012;166(2):510-21. DOI:10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x
  27. Xue Q, Pan JP, Qian D, et al. Exploring the Impact of Systemic Inflammatory Regulators on Rosacea Risk: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2025;18:191-200. DOI:10.2147/CCID.S495773
  28. Montoro-Huguet MA, Belloc B, Dominguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients.* 2021;13(4):1254. DOI:10.3390/nu13041254
  29. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2011;15(1):53-62. DOI:10.1038/jidsymp.2011.6
  30. Del Rosso JQ, Brantman S, Baldwin H. Long-term inflammatory rosacea management with subantibiotic dose oral doxycycline 40 mg modified-release capsules once daily. *Dermatol Ther.* 2022;35(1):e15180. DOI:10.1111/dth.15180
  31. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol.* 2016;136(6):1124-219. DOI:10.1016/j.jid.2016.01.025
  32. Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther.* 2021;38(3):1415-44. DOI:10.1007/s12325-021-01624-x
  33. Liao L, Su BB, Xu SP. *Helicobacter pylori* infection and small intestinal bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):386. DOI:10.1186/s12866-023-03063-w
  34. Silva BCD, Ramos GP, Barros LL, et al. Diagnosis and treatment of small intestinal bacterial overgrowth: an official position paper from the Brazilian Federation of Gastroenterology. *Arq Gastroenterol.* 2025;62:e24107. DOI:10.1590/S0004-2803.24612024-107
  35. Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(2):14-34 [Ivashkin VT, Fomin VV, Tkacheva ON, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Various Specialties of Medical Practice (Literature Review and Expert Council Resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(2):14-34 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-954
  36. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):604-16. DOI:10.1111/apt.13928
  37. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(12):1385-439. DOI:10.1080/17474124.2021.2005579

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай применения экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентки с рефрактерным течением артериальной гипертензии

А.А. Агаджанян<sup>✉</sup>, Н.Т. Хачатрян, О.А. Сивакова, А.А. Соколов, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время особый интерес научного сообщества и врачей-клиницистов привлекает группа пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией, при которой 5 препаратов и более, включающие диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов, не позволяют снизить артериальное давление менее чем 140 и 90 мм рт. ст. Неэффективность рекомендуемых методов лечения требует поиска новых терапевтических подходов у данной категории пациентов. В 1980–90-е годы активно изучали эффективность и механизмы лечебного действия экстракорпоральных методов лечения, в том числе для снижения артериального давления у больных со злокачественным течением гипертонической болезни. Данный клинический случай посвящен эффективности применения процедур экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рефрактерная артериальная гипертензия, плазмаферез, гемосорбция, экстракорпоральная гемокоррекция

**Для цитирования:** Агаджанян А.А., Хачатрян Н.Т., Сивакова О.А., Соколов А.А., Чазова И.Е. Клинический случай применения экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентки с рефрактерным течением артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2025;97(7):587–592. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203278

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

## The clinical case of use of extracorporeal hemocorrection methods in a female patient with refractory arterial hypertension. Case report

Anna A. Agadzhanian<sup>✉</sup>, Narine T. Khachatryan, Olga A. Sivakova, Alexey A. Sokolov, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

The particular focus of the modern scientific community and practical medicine is concentrated on patients with refractory arterial hypertension when appropriate lifestyle measures and treatment with optimal or best tolerated doses of 5 or more drugs with diuretic and mineralocorticoid receptor antagonist fail to lower office blood pressure to <140/90 mmHg. Inefficiency of recommended treatment methods requires new therapeutic approaches for these patients. The efficiency and mechanisms of extracorporeal treatment for blood pressure reduction in patients with malignant hypertension were first studied in the 1980s and 1990s. This clinical case study demonstrates the use of extracorporeal hemocorrection procedures as part of the complex treatment of patients with refractory arterial hypertension.

**Keywords:** arterial hypertension, refractory arterial hypertension, plasmapheresis, hemosorption, extracorporeal hemocorrection

**For citation:** Agadzhanian AA, Khachatryan NT, Sivakova OA, Sokolov AA, Chazova IE. The clinical case of use of extracorporeal hemocorrection methods in a female patient with refractory arterial hypertension. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):587–592. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203278

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой смертности. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 1,28 млрд взрослых (в возрасте 30–79 лет) имеют повышен-

ный уровень артериального давления (АД) [1], при этом, по прогнозам, их число увеличится примерно до 1,56 млрд к 2025 г. [2]. В Российской Федерации среди всех пациентов с АГ только 38,2% женщин и 49,2% мужчин эффективно контролируют АД на фоне проводимой медикаментозной

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> Агаджанян Анна Артуровна – клинический ординатор отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. E-mail: AnnaAgadzhanian1999@gmail.com

Хачатрян Нарине Тиграновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд.-нием Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Соколов Алексей Альбертович – д-р мед. наук, проф., рук. кабинета экстракорпоральной гемокоррекции

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии

<sup>✉</sup> Anna A. Agadzhanian. E-mail: AnnaAgadzhanian1999@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4324-9143

Narine T. Khachatryan. ORCID: 0000-0002-0945-9665

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Alexey A. Sokolov. ORCID: 0000-0001-7004-0903

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

терапии [3]. Это особенно важно с учетом того, что повышение пульсового давления на 10 мм рт. ст. ассоциировано с увеличением риска внезапной сердечной смерти на 35% [4]. Особый интерес привлекает группа пациентов с резистентной АГ (РАГ), которая ассоциирована с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Согласно современным рекомендациям, при РАГ соответствующие меры по изменению образа жизни и назначение 3 антигипертензивных препаратов (АГП), включая диуретик, не приводят к снижению показателей АД менее чем 140 и 90 мм рт. ст. [6]. Для определения истинной РАГ требуются доказательства приверженности терапии и исключение вторичных причин АГ, в противном случае РАГ называется псевдорезистентной АГ. Особой группой РАГ являются рефрактерная, при которой 5 препаратов и более, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов, не приводят к снижению АД, а также device-резистентная, когда 3 АГП и более в сочетании с выполнением инвазивного вмешательства не позволяют снизить показатели АД менее чем 140 и 90 мм рт. ст. [7]. Группа пациентов с рефрактерной АГ немногочисленна и, согласно исследованиям, составляет 0,5% [8] и 0,8% [9] соответственно. Тем не менее РАГ ассоциирована со множественными сопутствующими заболеваниями и необходимостью применения сложных схем лекарственной терапии, что требует экспертного подхода в лечении таких пациентов [10]. Для терапии пациентов с РАГ в мировой клинической практике возможно применение новых интервенционных методов лечения (радиочастотной денервации – РДН – почечных артерий, стимуляции каротидного синуса) и новых лекарственных препаратов (баксдростата, финеренона, эзаксеренона и др.) [10]. В настоящее время в Российской Федерации из интервенционных методов доступно только применение РДН почечных артерий, а лекарственные средства находятся на стадии разработки. Отсутствие рандомизированных клинических исследований и неэффективность известных методов лечения требуют поиска новых терапевтических возможностей. В 1980–90-е годы одним из подходов к лечению рефрактерного течения АГ являлось использование методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК). Применение данных методов подробно описывается в исследованиях, где впервые в клинической практике использованы экстракорпоральные методы очистки крови (гемосорбция, плазмаферез и гемофильтрация) для лечения больных тяжелой и злокачественной АГ [11–13]. В данном клиническом случае мы рассмотрим возможность применения ЭГК в преодолении рефрактерного течения АГ.

### Описание клинического случая

В ноябре 2023 г. в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» обратилась пациентка 36 лет с жалобами на выраженные головные боли в затылочной, височной и лобных областях при повышении АД до 280 и 180 мм рт. ст.

Известно, что впервые повышение АД до 140 и 90 мм рт. ст. зарегистрировано в возрасте 29 лет на 4-м месяце беременности и в последующем – во время 2-й беременности в 31 год. В период обеих беременностей проводили терапию метилдопой 250 мг 2 раза в сутки, родоразрешение проведено методом кесарева сечения. В промежутке между беременностями АД пациентка не контролировала, жалоб не предъявляла. С 2015 г. (после 2-й беременности) впервые стали беспокоить головные боли тензионного характера, при ручном измерении АД фиксированы значения 150–160 и 90 мм рт. ст. Проведено

обследование по месту жительства, исключены вторичные формы АГ (лабораторные исследования: альдостерон – 152 пг/мл, ренин – 56,8 мкМЕд/мл, метанефрин – 247 мкг/сут, норметанефрин – 304 мкг/сут, тироксин – 10,8 пмоль/л, кортизол – 517 нмоль/л; мультиспиральная компьютерная томография забрюшинного пространства – объемной патологии надпочечников и стенозов почечной артерии не выявлено, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга – данных, свидетельствующих об образованиях гипофиза, не получено). Назначена 2-компонентная антигипертензивная терапия (АГТ) – метопрололом 50 мг/сут, моксонидином 0,6 мг/сут. По эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) 65%, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ): толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) составляла 1,3–1,4 см. В январе 2017 г. – 3-я беременность, которая была искусственно прервана на сроке 5 нед в связи с высокими цифрами АД (подъемы АД до 200 и 100 мм рт. ст.). В 2018 г. появились жалобы на одышку при физических нагрузках. В октябре 2019 г. госпитализирована в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» в связи с неконтролируемым течением АГ. По ЭхоКГ зарегистрировано снижение ФВ ЛЖ до 32–33%, эксцентрическая ГЛЖ, толщина МЖП и ЗСЛЖ – 1,15 см, относительная толщина стенок – 0,36, индекс массы миокарда ЛЖ – 173 г/м<sup>2</sup>. Средние значения АД по офисному измерению и суточному мониторингованию АД (СМАД) составляли 180–200 и 100 мм рт. ст. (индекс времени систолического АД – САД – 95%, индекс времени диастолического АД – ДАД – 97%, степень ночного снижения АД 13% – диппер). Проведено комплексное инструментальное обследование (МРТ, мультиспиральная компьютерная томография): данных, свидетельствующих в пользу вторичной АГ, не получено. Назначена 6-компонентная терапия: телмисартан – 160 мг/сут, нифедипин – 120 мг/сут, фуросемид – 40 мг/сут, бисопролол – 5 мг/сут, моксонидин – 0,4 мг/сут, спиронолактон – 50 мг/сут, на фоне которой АД составило 170–160 и 110–100 мм рт. ст. В целях преодоления рефрактерности в октябре 2019 г. проведена РДН почечных артерий устройством Symplicity Sprual, после которой отмечалось снижение АД до 120–130 и 80 мм рт. ст. Отмечалось улучшение общего самочувствия, АД при самоконтроле составило 120–130 и 80 мм рт. ст., в связи с чем спустя несколько месяцев пациентка самостоятельно отменила прием гипотензивных средств. В 2020 г. – 4-я беременность, сопровождалась повышением АД до 190 и 90 мм рт. ст. и родоразрешением путем кесарева сечения на 38-й неделе. Повторная госпитализация – в 2022 г. с повышением уровня АД до 218 и 119 мм рт. ст. (на фоне приема телмисартана – 40 мг, нифедипина – 60 мг, гидрохлортиазида – 12,5 мг, моксонидина – 0,8 мг, торасемида – 20 мг, метилдопы – 500 мг). По ЭхоКГ зарегистрированы прирост ФВ ЛЖ до 50%, уменьшение размеров полостей сердца, скорректирована АГТ: валсартан/сакубитрил – 400 мг/сут, спиронолактон – 100 мг/сут, торасемид – 10 мг/сут, ретардированная форма нифедипина – 90 мг/сут, моксонидин – 0,4 мг/сут, бисопролол – 5 мг/сут. В последующем пациентка придерживалась строгой диеты с низким содержанием натрия, не имела вредных привычек и была привержена терапии. Однако сохранялись высокие цифры АД, в связи с чем она в ноябре 2023 г. повторно поступила в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова».

Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет отягощенную наследственность – гипертоническая болезнь у матери. Вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Из сопутствующих заболеваний имеет хро-



**Таблица 1. Лабораторные данные пациентки на момент поступления в стационар (17.11.2023)**

**Table 1. Patient's laboratory data at the time of admission to the hospital (17.11.2023)**

Показатель	Значение	Норма
Гемоглобин, г/дл	8,95	12,00–16,00
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,33	4,20–5,40
Среднее содержание гемоглобина, пг	20,7	27,0–31,0
Средний объем эритроцита, фл	68,3	81,0–99,0
Лейкоциты, $10^9/л$	6,2	4,8–10,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,83	3,50–5,20
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,8	0,08–3,40
Триглицериды, ммоль/л	1,67	0,50–1,75
Железо, мкмоль/л	3,9	9,0–30,4

ническую железodefицитную анемию средней степени тяжести, дисциркуляторную энцефалопатию, органическое эмоционально-лабильное расстройство с инсомническими нарушениями, ожирение.

При осмотре – состояние средней тяжести. Рост 160 см, масса тела 88 кг. Индекс массы тела составлял  $34,37 \text{ кг}/\text{м}^2$ . Кожные покровы без патологических высыпаний, отеков нет. Частота дыхания – 16 в минуту, при аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 88 уд/мин. АД на левой руке – 200 и 120 мм рт. ст., на правой – 206 и 124 мм рт. ст.

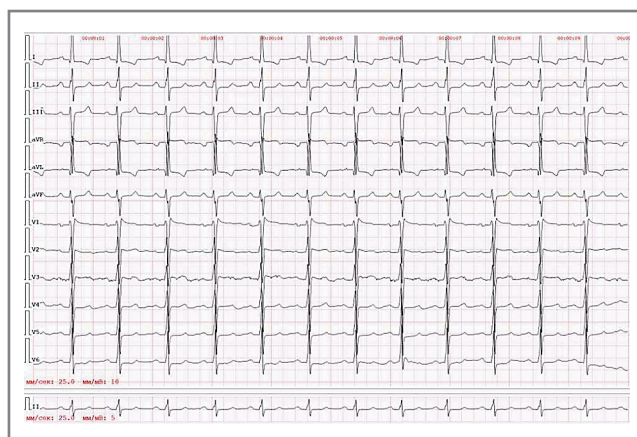
### Результаты обследования

При исследовании в 2023 г. (табл. 1) отмечалась гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести, гиперлипидемия 2а-типа, высокий уровень волчаночного антикоагулянта (44,8 с), протеинурия не регистрировалась. В остальных показателях клинически значимых отклонений не отмечено.

На электрокардиограмме: синусовая тахикардия – 91 уд/мин, гипертрофия миокарда ЛЖ (рис. 1).

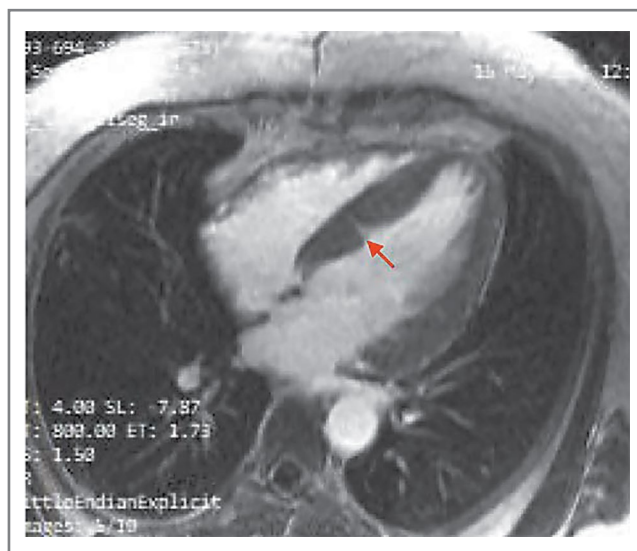
При ЭхоКГ выявлена ГЛЖ (толщина МЖП – 1,3 см, ЗСЛЖ – 1,3 см). Масса миокарда ЛЖ – 309 г, индекс массы миокарда ЛЖ –  $155 \text{ г}/\text{м}^2$ . Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ 1-й степени. Зон нарушения локальной сократимости не обнаружено, ФВ ЛЖ составила 55%. По данным МРТ сердца с внутривенным контрастированием исключены болезни накопления и кардиомиопатии, зон фиброза не выявлено, ГЛЖ (толщина МЖП – 1,5–1,6 см, ЗСЛЖ – 1,2–1,3 см), ФВ ЛЖ составила 53% (рис. 2).

В отношении оценки поражения органов-мишеней проведено ультразвуковое исследование почек: органической патологии не обнаружено, креатинин –  $77,7 \text{ мкмоль}/\text{л}$ , скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) –  $86 \text{ мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2$ , микроальбуминурии не выявлено. Офтальмоскопическая картина характеризовалась изменением сосудов глазного дна по типу гипертонической ангиопатии, Salus II. При ультразвуковом исследовании выявлен стеноз правой наружной сонной артерии до 25%.



**Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении.**

**Fig. 1. Patient's electrocardiogram at admission.**

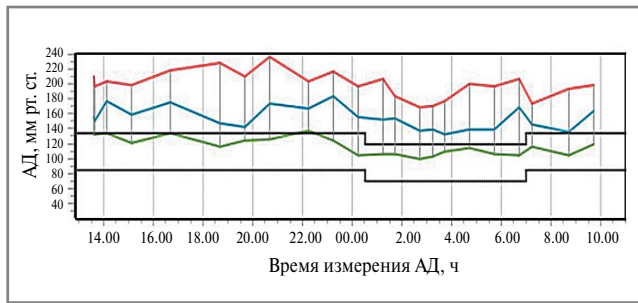


**Рис. 2. МРТ сердца с внутривенным контрастированием. Стрелкой указано локальное углубление в миокарде среднего сегмента МЖП.**

**Fig. 2. Cardiac MRI with intravenous contrast enhancement. The arrow indicates a local notch in the myocardium of the middle segment of the interventricular septum.**

В связи с молодым возрастом пациентке также проведено полное секвенирование генома: данных, подтверждающих наличие моногенных форм АГ, не получено. По результатам кардиореспираторного мониторинга выявлено обструктивное апноэ во время сна легкой степени (индекс апноэ/гипопноэ – 12 соб/ч). Даны рекомендации по коррекции образа жизни.

Таким образом, пациентке установлен диагноз: «Гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемого течения (3-й степени). Риск ССО очень высокий. Катетерная радиочастотная симпатическая денервация почечных артерий от 18.10.2019. Сочетанное заболевание: гиперлипидемия 2а-типа. Атеросклероз правой наружной сонной артерии. Осложнения основного заболевания: концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с развитием гипертонического сердца. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной ФВ ЛЖ I стадии, 2-го функционального класса по



**Рис. 3. Данные СМАД, ноябрь 2023 г. (до процедур ЭГК).** Среднесуточное значение АД 200 и 117 мм рт. ст.

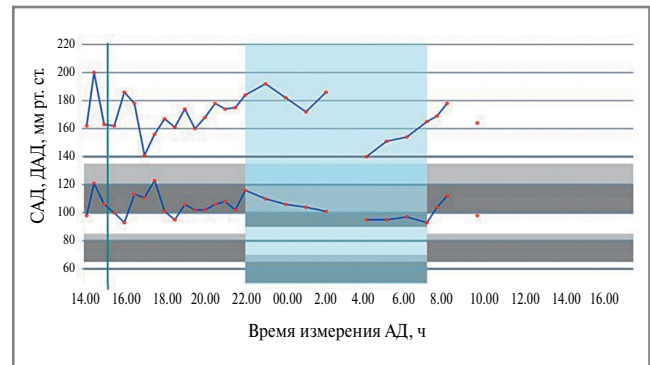
*Примечание.* Цветовое обозначение кривых: красная – САД; синяя – среднее АД; зеленая – ДАД.

**Fig. 3. Data of the 24-hour blood pressure monitoring, November 2023 (before extracorporeal hemocorrection procedures).** The average daily blood pressure was 200/117 mmHg.

New York Heart Association. Сопутствующие заболевания: ожирение 1-й степени. Синдром обструктивного апноэ во время сна легкой степени тяжести. Хроническая железодефицитная гипохромная анемия, средняя степень. Дисциркуляторная энцефалопатия. Головные боли напряжения».

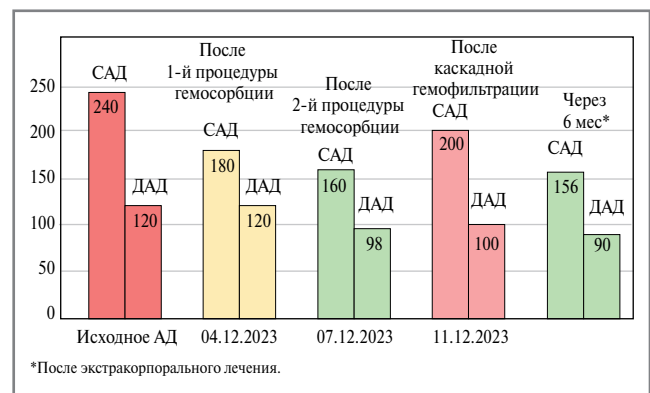
Учитывая неконтролируемое кризовое течение гипертонической болезни на фоне многокомпонентной терапии (валсартан/сакубитрил – 400 мг/сут, спиронолактон – 100 мг/сут, торасемид – 10 мг/сут, ретардированная форма нифедипина – 90 мг/сут, моксонидин – 0,4 мг/сут, бисопролол – 5 мг/сут), усилена диуретическая терапия – назначен 3-й диуретический препарат хлорталидон – 25 мг/сут, увеличена доза нифедипина до 120 мг/сут и назначен α-адреноблокатор – урапидил – 120 мг/сут. Однако на фоне высокой приверженности немедикаментозным методам лечения АГ и приема 8-компонентной АГТ сохранялись высокие цифры АД (по СМАД среднесуточное АД – 200 и 117 мм рт. ст., среднее АД днем – 206 и 123 мм рт. ст., среднее АД ночью – 189 и 106 мм рт. ст., степень ночного снижения САД 8% – нондиппер, степень ночного снижения ДАД 14% – диппер; **рис. 3**). С целью преодоления рефрактерности к медикаментозной терапии отменен прием АГТ и налажена инфузия нитратов, однако пациентка предъявила жалобы на выраженные головные боли, в связи с чем данная терапия прекращена.

Учитывая наличие у пациентки показаний к ЭГК в связи с гиперлипидемией 2а-типа и высоким уровнем волчаночного антикоагулянта, а также многочисленные данные в литературе об эффективности процедур ЭГК у больных со злокачественным течением АГ [10], мультидисциплинарной командой принято решение о применении методики в данном клиническом случае. За время госпитализации последовательно с интервалом 3 дня проведены 2 процедуры гемосорбции (04.12.2023 и 07.12.2023) с использованием мезопористого углеродного гемосорбента СКН-2К (объем перфузии крови – 2,0 объема циркулирующей крови) и через 4 дня от последней процедуры гемосорбции (11.12.2023) – 1 процедура каскадной плазмофильтрации с применением фракционатора плазмы Evaflux 4A20 в варианте реофереза (объем перфузии плазмы – 1,0 объема циркулирующей крови). Неселективная гемосорбция выбрана как процедура с максимальным воздействием на рецепторы клеток крови (адренергические, дофаминовые, мускариновые, никоти-



**Рис. 4. Данные СМАД, апрель 2024 г. (через 6 мес после процедур ЭГК).** Среднесуточное значение АД 170 и 104 мм рт. ст.

**Fig. 4. Data of the 24-hour blood pressure monitoring, April 2024 (6 months after extracorporeal hemocorrection procedures).** The average daily blood pressure was 170/104 mmHg.



**Рис. 5. Динамика клинического АД на фоне процедур ЭГК у пациентки.**

**Fig. 5. Change of clinical blood pressure during extracorporeal hemocorrection procedures in the patient.**

новые, ацетилхолиновые, серотониновые, ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат). Каскадная плазмофильтрация в варианте реофереза – процедура с максимальным реокорректирующим эффектом (снижение уровня крупноглобулярных белков, обуславливающих вязкость плазмы крови: иммуноглобулина класса М, фибриногена, атерогенных липопротеидов), который после процедуры составляет более 50%. Так, 1 каскадная плазмофильтрация по удалению крупноглобулярных белков равнозначна 3–4 процедурам плазмафереза. Коррекцию медикаментозной терапии во время данных процедур не проводили. Непосредственно после процедур гемосорбции отмечалось снижение АД до 160–180 и 98–120 мм рт. ст., которое сохранялось в течение 3–7 дней, однако после процедуры каскадной гемофильтрации вновь отмечено повышение АД до 200 и 100 мм рт. ст. В декабре 2023 г. пациентка выписана с рекомендациями применения 8-компонентной медикаментозной терапии под диспансерное наблюдение. Через 1 мес после выписки из стационара в ходе контрольного телефонного опроса отмечалось улучшение общего самочувствия пациентки и снижение цифр АД. По дневнику самоконтроля достигнуты цифры АД 150–160 и 90–

100 мм рт. ст. По данным СМАД к апрелю 2024 г. (через 6 мес после экстракорпорального лечения) среднесуточное значение АД составило 170 и 104 мм рт. ст. (рис. 4, 5). Пациентке рекомендовано продолжение назначенной терапии под динамическим наблюдением кардиолога.

### Обсуждение

Особенностью данного клинического случая является неконтролируемый рефрактерный характер течения АГ, несмотря на проведенную в 2019 г. радиочастотную денервацию почечных артерий и назначенную 8-компонентную АГТ. Именно такая категория пациентов требует более детального разбора с определением всех возможных подходов к преодолению рефрактерности, достижению целевых значений АД и снижению риска ССО. В отечественной литературе имеются ограниченные данные о гипотензивном эффекте процедур ЭГК, а у зарубежных коллег аналогичный опыт отсутствует. Возможные патогенетические механизмы снижения АД на фоне экстракорпоральных методов лечения заключаются в повышении чувствительности рецепторов к лекарственным препаратам и непосредственном удалении из кровотока циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов, антител, пресорных и коагуляторных агентов, улучшении микроциркуляции [14].

Результаты исследований, опубликованные в 1988 [11] и 2003 г. [14], показали эффективное снижение АД. Так, в исследовании G. Arabidze и соавт. применение плазмафереза с эксфузией 2 л плазмы крови за процедуру (2–4 процедуры) у больных рефрактерной АГ вызывало снижение АД на 24%, а 3–6 сеансов с удалением 30 мл/кг плазмы крови за 1 сеанс снижали АД на 24% и повышали чувствительность к АГП [11]. Н.А. Стрепетова и соавт. показали, что применение 3–4 процедур плазмафереза с эксфузией 600–700 мл плазмы за 1 процедуру приводило к снижению среднесуточного САД/ДАД от исходного сразу после курса плазмафереза на -5,7/-7,6% ( $p<0,05$ ), оставалось сниженным через 1 мес на -3,2/-3,8% и через 3 мес – на -3,8/-5,2% в группе пациентов, находящихся на медикаментозной терапии [14].

В рассмотренном клиническом случае нами проведены 2 процедуры гемосорбции и 1 процедура плазмофильтрации, которые в долгосрочной перспективе в сочетании с лекарственной терапией показали положительный гипо-

тензивный эффект, что согласуется с данными немногочисленных исследований, имеющихся на эту тему.

### Заключение

В практике врача пациенты с рефрактерной АГ встречаются редко, и каждый конкретный клинический случай требует индивидуального подхода и коллективного обсуждения. Известные данные научных исследований и наше клиническое наблюдение демонстрируют возможную эффективность процедур ЭГК в отношении снижения АД у больных с рефрактерным течением АГ. Следует продолжить изучение эффективности и безопасности данных методов лечения у указанной категории пациентов.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АГП – антигипертензивный препарат  
АГТ – антигипертензивная терапия  
АД – артериальное давление  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка  
ЛЖ – левый желудочек  
МЖП – межжелудочковая перегородка

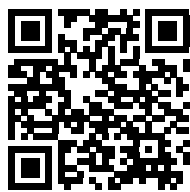
МРТ – магнитно-резонансная томография  
РАГ – резистентная артериальная гипертензия  
РДН – радиочастотная денервация  
САД – систолическое артериальное давление  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
ССО – сердечно-сосудистое осложнение  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ЭГК – экстракорпоральная гемокоррекция  
ЭхоКГ – эхокардиография

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Farhadi F, Salehi-Pourmehr H, Arasteh A, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension and its associated factors in 50–74 years old Iranian adults: A population-based study. *BMC Ophthalmol.* 2025;25(1):238. DOI:10.1186/s12886-025-04038-3
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217–23. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1
3. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(8S):3785 [Balanova YuA, Drapkina OM, Kutsenko VA, 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 Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3785
4. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Sudden cardiac death in hypertensive patients. *Hypertension*. 2019;73(5):1071-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12684
  5. Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Зарманбетова А.С., и др. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):94-9 [Denisova AR, Solntseva TD, Zarmanbetova AS, et al. The incidence of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):94-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201395
  6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
  7. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-29 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: Detection and management. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1018-29 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201007
  8. Calhoun DA, Booth JN 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: Determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014;63(3):451-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026
  9. Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, et al. An update on refractory hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(7):225-34. DOI:10.1007/s11906-022-01185-6
  10. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480
  11. Arabidze GG, Kukharchuk VV, Kutsenko AI, et al. Extracorporeal methods in the management of severe and malignant arterial hypertension. *Health Psychol*. 1988;7(Suppl.):113-25. PMID:3243217
  12. Легконогов А.В., Куценко А.И., Заруба А.Ю. Применение плазмафереза для лечения больных с высокой артериальной гипертензией, рефракторной к медикаментозной терапии. *Терапевтический архив*. 1988;6:60 [Legkonogov AV, Kutsenko AI, Zaruba AYU. The use of plasmapheresis for the treatment of patients with high arterial hypertension refractory to drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1988;6:60 (in Russian)].
  13. Легконогов А.В., Хеймец Г.И., Кухарчук В.В., и др. Клиническая и гемодинамическая оценка эффективности плазмафереза при высокой артериальной гипертензии, рефрактерной к медикаментозным средствам лечения. *Терапевтический архив*. 1988;60(5):80-5 [Legkonogov AV, Kheimets GI, Kukharchuk VV, et al. Clinical and hemodynamic assessment of the effectiveness of plasmapheresis in high arterial hypertension refractory to drug treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1988;60(5):80-5 (in Russian)].
  14. Стрепетова Н.А., Бритов А.Н., Самотолкин А.К., Олферьев А.М. Эффект плазмафереза на уровне артериального давления и липидов крови у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003;2(5):20-6 [Strepetova NA, Britov AN, Samotolkin AK, Olferiev AM. The plasmapheresis effect on the blood pressure level and lipid profile in patients with mild and moderate hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2003;2(5):20-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

## Немного о сфинголипидозах в кардиологии: клинический случай болезни Фабри

А.А. Ведерников<sup>✉1</sup>, Е.М. Межонов<sup>1,2</sup>, Н.Е. Широков<sup>3</sup>, А.М. Адамчук<sup>1</sup>, В.А. Балина<sup>1</sup>, О.М. Рейтблат<sup>1</sup>,  
В.И. Ларионова<sup>4</sup>, С.В. Шалаев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

<sup>3</sup>Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБУН «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Тюмень, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

В статье приведен клинический случай болезни Фабри у женщины, характеризующийся мультисистемным поражением, поздним дебютом и превалирующей клиникой сердечной недостаточности. Подробно описаны особенности данной патологии с акцентом на инструментальные исследования сердечно-сосудистой системы, а также проанализировано прогрессивное течение болезни Фабри. Данное клиническое наблюдение иллюстрирует важность семейного скрининга и детального сбора анамнеза, показывает процесс курирования врачом-кардиологом областной больницы пациента с орфанным заболеванием в реальной клинической практике, тем самым повышает информированность российского медицинского сообщества о данной патологии.

**Ключевые слова:** болезнь Фабри, лизосомные болезни накопления, ферментозаместительная терапия, гипертрофия миокарда левого желудочка,  $\alpha$ -галактозидаза, Lyso-Gb3, клинический случай

**Для цитирования:** Ведерников А.А., Межонов Е.М., Широков Н.Е., Адамчук А.М., Балина В.А., Рейтблат О.М., Ларионова В.И., Шалаев С.В. Немного о сфинголипидозах в кардиологии: клинический случай болезни Фабри. Терапевтический архив. 2025;97(7):593–599.

DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203352

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

## A little bit about sphingolipidoses in cardiology: a clinical case of Fabry disease

Artyom A. Vedernikov<sup>✉1</sup>, Evgeny M. Mezhanov<sup>1,2</sup>, Nikita E. Shirokov<sup>3</sup>, Alexandra M. Adamchuk<sup>1</sup>,  
Valentina A. Balina<sup>1</sup>, Oleg M. Reitblat<sup>1</sup>, Valentina I. Larionova<sup>4</sup>, Sergei V. Shalaev<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

<sup>3</sup>Tyumen Cardiology Research Center – branch of the Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation;

<sup>4</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

### Abstract

The article presents a clinical case of Fabry disease in a woman, characterized by multisystemic lesions, late onset and predominant clinical picture of heart failure. The features of this pathology are described in detail with an emphasis on instrumental studies of the cardiovascular system, and the progressive course of Fabry disease is analyzed. This clinical observation illustrates the importance of family screening and detailed anamnesis, shows the process of supervision of a patient with an orphan disease by a cardiologist of a regional hospital in real clinical practice, thereby increasing awareness of the Russian medical community about this pathology.

**Keywords:** Fabry disease, lysosomal storage diseases, enzyme replacement therapy, left ventricular myocardial hypertrophy,  $\alpha$ -galactosidase, Lyso-Gb3, clinical case

**For citation:** Vedernikov AA, Mezhanov EM, Shirokov NE, Adamchuk AM, Balina VA, Reitblat OM, Larionova VI, Shalaev SV. A little bit about sphingolipidoses in cardiology: a clinical case of Fabry disease. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(7):593–599.

DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203352

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ведерников Артем Андреевич – врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ГБУЗ ТО «ОКБ №1». E-mail: barterer55@yandex.ru

<sup>✉</sup>Artyom A. Vedernikov. E-mail: barterer55@yandex.ru; ORCID: 0009-0002-1297-5035

Межонов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ ТО «ОКБ №1», проф. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Evgeny M. Mezhanov. ORCID: 0000-0002-6086-4578

Широков Никита Евгеньевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, науч. сотр. лаб. инструментальной диагностики научного отд. инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБУН «Томский НИМЦ»

Nikita E. Shirokov. ORCID: 0000-0002-4325-2633

Адамчук Александра Михайловна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ ТО «ОКБ №1»

Alexandra M. Adamchuk. ORCID: 0009-0008-6056-2183

Балина Валентина Александровна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением №2 ГБУЗ ТО «ОКБ №1»

Valentina A. Balina. ORCID: 0009-0005-2586-9217



## Введение

Болезнь Фабри (БФ) – наследственное X-сцепленное полиэтническое заболевание с доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью у женщин, входящее в перечень орфанных, относящееся к лизосомным болезням накопления, обусловленное нарушением метаболизма сфинголипидов. Основной характеристикой БФ является дефицит активности  $\alpha$ -галактозидазы А, отщепляющей терминальные остатки галактозы.

Недостаточность этого фермента, обусловленная одной из сотен разных по значимости мутаций в гене *GLA*, вызывает накопление сфинголипидов в плазме крови и лизосомах различных тканей человеческого организма. Основным накапливаемым сфинголипидом является глоботриозилцерамид (Gb3), называемый также церамидтригексотидом, и глоботриаозилсфингозин (Lyso-Gb3). В организме здорового человека Gb3, являющийся одним из продуктов деградации эритроцитов, расщепляется  $\alpha$ -галактозидазой А на лактозу и лактазилцерамид. У человека, страдающего БФ, Gb3 накапливается в большинстве клеток организма, что приводит к нарушениям функций сердечно-сосудистой системы, почек, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, кожи, органов зрения, слуха.

Мутации *GLA*, вызывающие практически нулевую ферментативную активность (<5% от нормального среднего значения), связаны с тяжелыми и ранними классическими фенотипами, более характерными для мужского пола, которые характеризуются развитием симптомов в детском или подростковом возрасте, а именно – акропарестезий, нейропатических болей, гипо- и ацидоза, непереносимости жары, холода и физической нагрузки, вихревидной кератопатии, ангиокератомы, желудочно-кишечных нарушений и протеинурии. В зрелом возрасте пациенты могут страдать от кардиомиопатии, сердечной недостаточности, стенокардии (преимущественно микроваскулярной и вазоспастической) [1], аритмий, блокад сердечной проводимости, почечной недостаточности, поражения белого вещества головного мозга (ГМ), цереброваскулярных нарушений и нейросенсорной глухоты. Мутации *GLA*, приводящие к остаточной ферментативной активности, связаны с поздними фенотипами, которые встречаются в основном у женщин и характеризуются развитием изолированных сердечных, почечных и/или цереброваскулярных проявлений.

Проведенный в США анализ, включающий 5491 пациента с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и/или гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), прошедших скрининг на БФ, выявил распространенность патогенных вариантов *GLA* на уровне 0,9% [2]. По данным С.В. Моисеева и соавт., ГЛЖ неясного происхождения диагностирована у 16 (8,6%) из 187 пациентов с БФ (у 4,3% мужчин и 15,3% женщин) [3]. Недавно наши соотечественники привели данные о взрослых пациентах, обследованных

в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2010 по 2024 г., кардиальный фенотип упоминается как редко встречающийся вариант БФ – 16 (7,3%) из 219 пациентов [4].

## Описание клинического случая

Женщина, 62 года, получает ферментозаместительную терапию (ФЗТ) каждые 2 нед в условиях кардиологического отделения №2 ГБУЗ ТО «ОКБ №1».

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Несколько увеличены подбородок и губы, высокая линия роста волос. Индекс массы тела – 33,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, ангиокератомы не визуализируются. Периферических отеков нет. Число дыхательных движений – 16 в минуту. Сатурация – 97%. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторно левая граница относительной сердечной тупости смещена на 2 см влево от срединно-ключичной линии. Пульс ритмичный – 72 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, ясные, несколько усилен первый тон на верхушке. Шумы сердца не выслушиваются. Печень – по краю реберной дуги, безболезненная.

*Из анамнеза болезни пациентки.* Тонзиллэктомия в 1979 г. на фоне появившихся неангинозных болей в грудной клетке, выставлялась ревматическая болезнь сердца, проводилась антибиотикопрофилактика в последующие 7 лет. В дальнейшем не обследовалась. В возрасте 42 лет отмечался однократный эпизод нарушения речи, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ признаков инсульта не выявлено, со слов пациентки, обнаружены очаги в белом веществе без уточнения их характера. В 2009 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции выявлено повышение скорости оседания эритроцитов до 70 мм/ч, изменения других лабораторных показателей отрицает, специфических жалоб не предъявляла. Выставлялись диагнозы системной красной волчанки, ревматоидного васкулита; назначалась терапия преднизолоном. Даны рекомендации обратиться в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (г. Москва), где диагнозы аутоиммунных заболеваний сняты, отменена терапия глюкокортикостероидами. В 2009 г. отмечает несколько эпизодов выраженных болей в ступнях («горели огнем»). Пациентка всегда страдала метеочувствительностью, данные боли также может связать с переменной погоды. Боли в дистальных отделах конечностей вплоть до настоящего времени не повторялись. С 2011 г. в возрасте 50 лет начали беспокоить одышка и неангинозные боли в грудной клетке. В 2022 г. на фоне диагностированной БФ у сына проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация с.88A>T, повышение Lyso-Gb3 до 10,9 нг/мл (референс – 0,05–3 нг/мл),  $\alpha$ -галактозидаза в норме – 5,2 (референс – 0,8–15). С 18.07.2022 по 28.08.2022 находи-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Рейтлат Олег Маркович** – канд. мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГБУЗ ТО «ОКБ №1»

**Ларионова Валентина Ильинична** – д-р мед. наук, проф. каф. мед. генетики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

**Шалаев Сергей Васильевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., начальник Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО «ОКБ №1», зав. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

**Oleg M. Reitlat.** ORCID: 0000-0002-9407-5497

**Valentina I. Lariova.** ORCID: 0000-0002-3128-8102

**Sergei V. Shalaev.** ORCID: 0000-0003-2724-4016

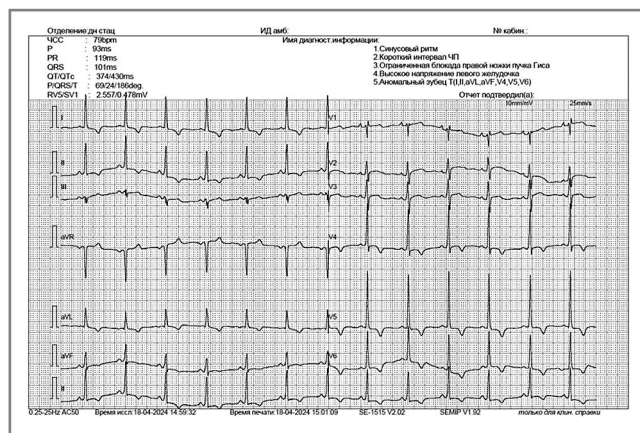


Рис. 1. ЭКГ от 18.04.2024, впервые зафиксировано укорочение интервала PQ/PR <120 мс.

Fig. 1. ECG from 04/18/2024, shortening of the PQ/PR interval <120 ms was recorded for the first time.

лась на стационарном лечении в Клинике ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). МРТ ГМ от 24.07.2022: микроангиопатия, умеренное количество очагов; болезнь мелких сосудов ГМ; Fazekas 1; компрессия правых вентро-латеральных отделов ствола правой позвоночной артерии. Осмотрена врачом-офтальмологом, верифицирована вихревидная кератопатия. Диагноз БФ сомнений не вызывал, а учитывая клинические проявления болезни, рекомендовано начать терапию агалсидазой-β с частотой введения 1 раз в 2 нед по жизненным показаниям. Артериальная гипертензия отмечается длительно. Постоянно принимает лозартан 50 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, эплеренон 50 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут.

Выполнена коронароангиография от 15.11.2022: атеросклероз коронарных артерий без значимых стенозов. С 21.11.2022 в условиях кардиологического отделения №2 ГБУЗ ТО «ОКБ №1» инициирована ФЗТ. Все последующие инфузии ферментозаместительного препарата, вводимого через инфузомат и систему с фильтром, переносила удовлетворительно. Во время очередной госпитализации 13.10.2023 пациентка предъявила жалобы на прогрессирование одышки при физической активности, появление отеков лица в утренние часы. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) от 16.10.2023: ритм синусовый 52–129–64 уд/мин, полиморфная желудочковая эктопическая активность в виде 2458 одиночных и 9 парных экстрасистол и неустойчивая желудочковая тахикардия с высокой частотой сердечных сокращений (2 эпизода) до 130 уд/мин и общей длительностью 6 с, 4 пробежки предсердной тахикардии, удлинение корригированного QT-интервала. МРТ сердца с внутривенным контрастированием от 21.10.2023: межжелудочковая перегородка (МЖП) – до 20 мм, боковая стенка – 27 мм. Толщина стенок правого желудочка (ПЖ) – до 9 мм. Поперечный размер ПЖ в диастолу – 79×32 мм. Продольный размер ПЖ – 63 мм. Фракция выброса (ФВ) – 64%, масса миокарда ЛЖ – 235 г. На постконтрастных изображениях участков замедленного вымывания контрастного вещества (КВ) не выявлено. Заключение: МР-картина симметричной гипертрофии миокарда ЛЖ; стеноз аортального клапана; средняя степень аортальной регургитации; экта-

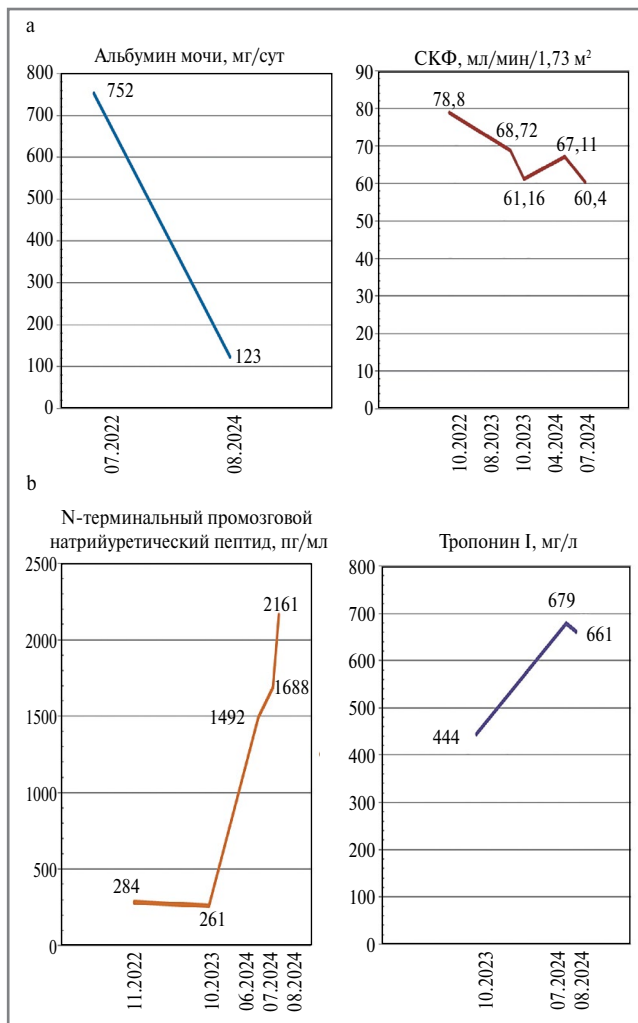
Таблица 1. Эхокардиографическая динамика у пациентки  
Table 1. Echocardiographic dynamics in the patient

Показатель	12.04.2022	16.10.2023	09.08.2024
ЛП М/В-режим, мм	43	45	48
МЖП, мм	13	15	19
ЗС ЛЖ, мм	12	13	20
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	113,6	167,0	209,72
GLS, %	–	–	12,2
СДЛА, мм рт. ст.	28	27	44
Пиковый градиент ВТЛЖ в покое, мм рт. ст.	43	36	50,5

Примечание. ЗС ЛЖ – задняя стенка ЛЖ, СДЛА – систолическое давление в ЛА, ВТЛЖ – выходной тракт ЛЖ.

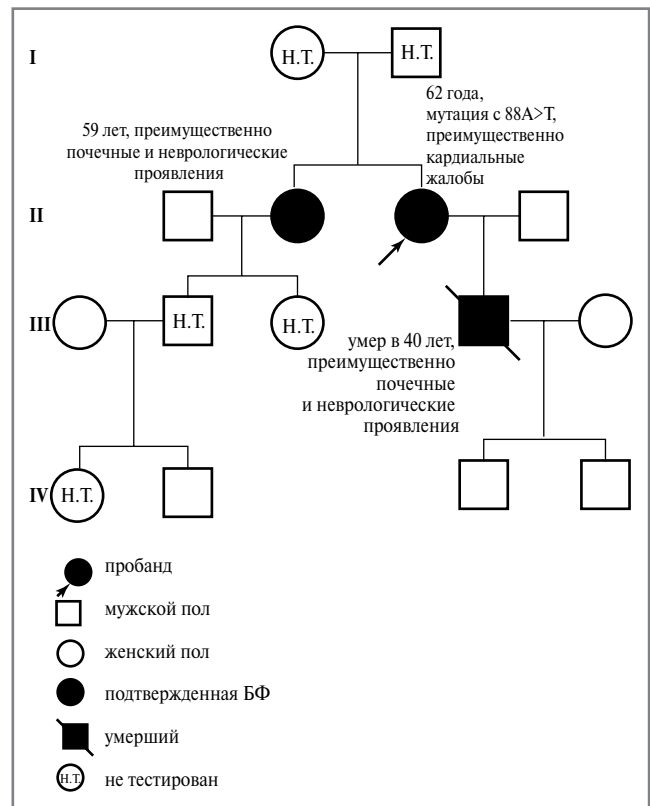
зия ствола легочной артерии (ЛА), расширение ветвей ЛА; интрамиокардиального фиброза на момент исследования не получено. Пациентка консультирована сердечно-сосудистым хирургом, документы направлены в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» для определения дальнейшей тактики ведения и лечения. Получен ответ 24.10.2023: показания к операции миоэктомии пути оттока ЛЖ сомнительны, продолжить специфическую терапию заболевания. Получены результаты из ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» 26.10.2023: Lyso-Gb3 повышена – 5,04 нг/мл (норма – 0,05–3 нг/мл); 18.04.2024 впервые зафиксирован PQ/PR менее 120 мс (рис. 1). МРТ сердца с внутривенным контрастированием от 19.05.2024: МЖП – до 20 мм, боковая стенка – 10–12 мм. Конечно-диастолический размер ЛЖ – 45 мм, конечно-систолический размер ЛЖ – 26 мм, продольный размер ЛЖ – 97 мм. Толщина стенок ПЖ – до 4–5 мм, ФВ – 74%, масса миокарда ЛЖ – 287 г. На постконтрастных изображениях определяются интрамиокардиальные участки замедленного вымывания КВ по боковой стенке ЛЖ на уровне среднего и апикального сегмента, МЖП апикально соответствует зонам фиброзных изменений. Заключение: МР-картина асимметричной гипертрофии миокарда ЛЖ с признаками фиброзных изменений. Стеноз аортального клапана, аортальная регургитация 1-й степени. Эктазия ствола ЛА, расширение ветвей ЛА. В ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» 30.07.2024 определена концентрация Lyso-Gb3 – 4,27 нг/мл (норма – 0,05–3 нг/мл). Динамика лабораторных исследований представлена в виде графиков (рис. 2, a, b). Данные эхокардиографии (ЭхоКГ) за 2 года наблюдения представлены в табл. 1.

Осмотрена офтальмологом 15.08.2024, помимо вихревидной кератопатии выявлена начальная субкапсулярная катаракта Фабри. В плановом порядке осмотрена 16.08.2024 неврологом, выявлен некоторый гиперкинез лицевых мышц и логоневроз. МРТ ГМ: МР-картина острого лакунарного инфаркта ГМ в бассейне центральных ветвей задней мозговой артерии слева (левый таламус). Очаги в белом веществе, вероятнее, сосудистого генеза (микроангиопатия), Fazekas 2. Выставлен диагноз: перивентрикулярная лейкодистрофия; умеренная кортикальная атрофия; лакунарный ишемический инсульт в бассейне левой задней мозговой артерии (асимптомный), неуточненной давности. Назначена двойная антиагрегантная терапия.



**Рис. 2. Динамика лабораторных показателей у пациентки:**  
*a* – динамика почечных показателей у пациентки;  
*b* – динамика сердечных маркеров у пациентки.  
**Fig. 2. Dynamics of laboratory parameters in the patient:**  
*a* – dynamics of renal parameters in the patient; *b* – dynamics of cardiac markers in a patient.

*Из семейного анамнеза.* Мать умерла в возрасте 82 лет, отец – в 37 лет в связи с онкологическим заболеванием. **Сын пациентки:** в 1989 г. в возрасте 5 лет манифестировали боли в нижних конечностях, преимущественно стопы, на фоне эпизодов повышения температуры тела. С каждым годом взросления эпизоды болей учащались, дистальные отделы ног «горели огнем, выворачивало от боли». Выставлялся диагноз «плоскостопие». Анализы крови не имели особенностей. В 2017 г. в возрасте 33 лет выявлена массивная протеинурия. За помощью не обращался. Стойкий эпизод повышения артериального давления 08.03.2020, 17.03.2020 креатинин составил 1500 мкмоль/л. С мая 2020 г. – программный гемодиализ (г. Ноябрьск), в 2022 г. проведен селективный скрининг на БФ, мутация подтверждена. Начата инфузионная терапия агалсидазой-β с частотой введения 1 раз в 2 нед. Проведена трансплантация почки от умершего донора 14.02.2023, а 15.04.2024 на фоне присоединившегося септического процесса сын пациентки умер. Есть данные, что на аутопсии имелась гипертрофия миокарда. Пациентка категорически отри-



**Рис. 3. Генеалогическое древо пациентки.**  
**Fig. 3. Genealogical tree of the patient.**

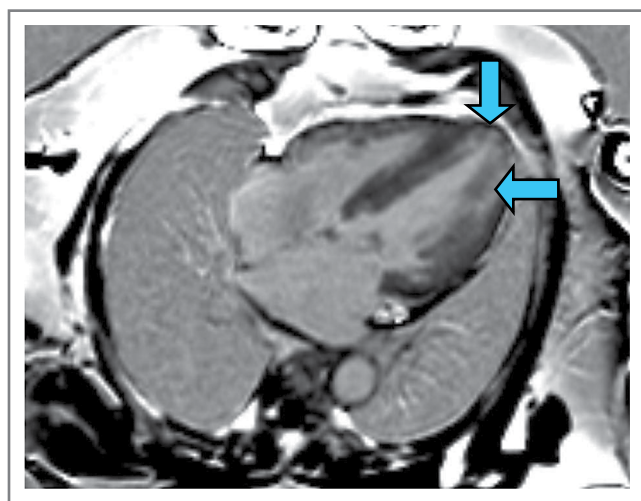
цает наличие ангиокератом у сына, возможно, имеют место единичные кожные элементы в прикрытых одеждой местах. Сын пациентки имел двух сыновей 2007 и 2011 г. рождения, что исключает возможность носительства гена X-сцепленного заболевания у мальчиков. **Младшая сестра пациентки:** пациентка помнит выраженные боли в ногах у своей младшей сестры, которые манифестировали примерно в возрасте 5 лет. В 2003 г. в возрасте 38 лет перенесла первый инсульт, в возрасте 48 лет – повторный. В 2022 г. на фоне диагностированной БФ у родной старшей сестры и племянника проведен генетический тест на БФ, мутация подтверждена. Учитывая клинические проявления болезни, начата регулярная ФЗТ. Имеет двух детей (сын 1987 и дочь 1995 г. рождения), сын сестры – двух детей (дочь 2012 и сын 2019 г. рождения). О состоянии здоровья детей и внуков сестра пациентки не сообщает. На данный момент БФ у сестры проявляется массивной протеинурией, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по цистатину С от 23.07.2024 – 29,1 мл/мин/1,73 м². Генеалогическое древо пациентки представлено на рис. 3.

**Обсуждение**

Диагноз БФ устанавливается на основании наличия патогенной мутации гена *GLA* в сочетании со снижением активности α-галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания Lyso-Gb3 в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одного типичного проявления заболевания (нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопатия).

В настоящее время для диагностики поражения сердца при БФ широко используется МРТ. ГЛЖ является наиболее распространенным структурным изменением, заре-



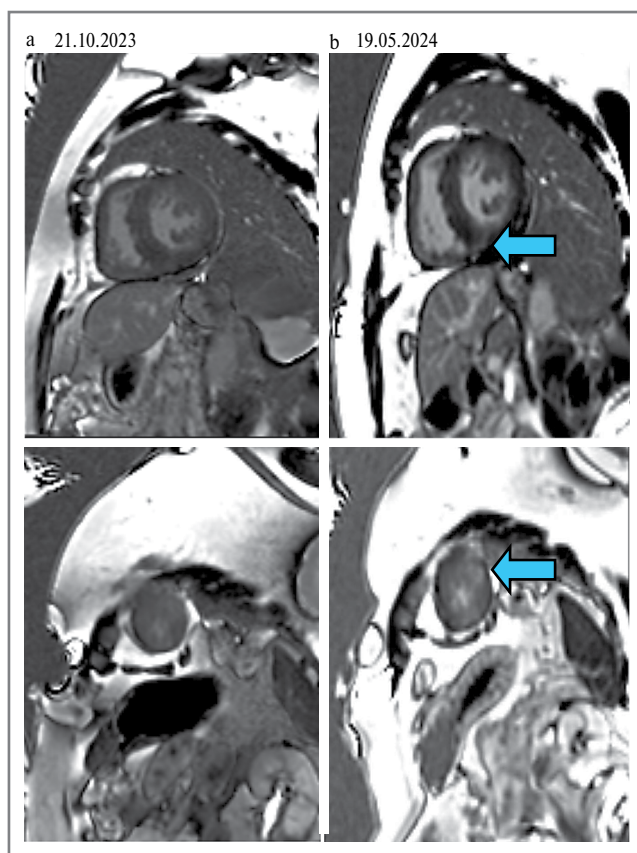


**Рис. 4. МРТ сердца пациентки.** Четырехкамерное сердце по длинной оси. Позднее усиление гадолиния отражает заместительный фиброз и помогает дифференцировать кардиомиопатию БФ от ишемической и других ГКМП. На постконтрастных изображениях стрелками показаны интрамиокардиальные участки замедленного вымывания КВ.

**Fig. 4. Cardiac MRI of the patient.** Four-chambered heart in long axis. Late gadolinium enhancement reflects substitution fibrosis and helps differentiate FD cardiomyopathy from ischemic and other hypertrophic cardiomyopathies. In post-contrast images, arrows indicate intramyocardial areas of delayed contrast washout.

гистрированным при БФ. У пациентов преимущественно наблюдается концентрическая ГЛЖ с гипертрофией папиллярных мышц в начале, а асимметричная гипертрофия с грубо утолщенной перегородкой по сравнению с нижнебоковой стенкой развивается на поздних стадиях – заместительный фиброз вызывает истончение стенки последней. До 50% пациентов с БФ при МРТ будут иметь признаки контрастирования миокарда базального сегмента заднебоковой стенки ЛЖ в отсроченную фазу [5]. У нашей пациентки наблюдается замедленное вымывание контраста по боковой стенке ЛЖ на уровне среднего и апикального сегментов, МЖП апикально (рис. 4, 5, a, b). Также в случае нативного T1-картирования при БФ отмечается значимое снижение глобального T1-времени релаксации, что обусловлено накоплением гликофинголипидов в кардиомиоцитах. При T2-картировании повышение T2-времени релаксации отмечается изолированно в заднебоковом сегменте ЛЖ, где чаще всего при БФ выявляется отсроченное накопление гадолинийсодержащего контрастного препарата. Повышение T2 в данном сегменте объясняется очаговым отеком миокарда, а он, в свою очередь, связан с аномалиями на ЭКГ, которые могут провоцировать аритмии, включая измененный интервал PQ/PR, блокаду ножек пучка Гиса и удлинение интервала QTc. Данный отек и выброс высокочувствительного тропонина у пациентов с БФ связаны именно с локальным воспалением миокарда [6].

Изменение длительности интервала PQ/PR наряду с гипертрофией миокарда является одним из патогномичных признаков болезней накопления в целом, в частности при БФ происходит ускорение проведения по АВ-соединению в связи с аккумуляцией сфинголипидов в проводящей системе сердца. Укорочение времени проведения импульса



**Рис. 5. МРТ сердца пациентки. Двухкамерное сердце по короткой оси:** a – на постконтрастных изображениях отсутствуют очаги замедленного вымывания КВ; b – на постконтрастных изображениях в динамике определяются интрамиокардиальные очаги замедленного вымывания КВ (указан стрелкой).

**Fig. 5. MRI of the patient's heart. Two-chambered heart along the short axis:** a – post-contrast images show absence of delayed contrast washout foci; b – the dynamic post-contrast images show the appearance of an intramyocardial focus of delayed contrast agent washout (indicated by the arrow).

способно имитировать под синдромы Вольфа–Паркинсона–Уайта и Клерка–Леви–Кристеско, что может привести к неверной тактике ведения пациента [7].

Наиболее содержательная морфофункциональная характеристика БФ при проведении ЭхоКГ, на наш взгляд, представлена R. Lillo и соавт. Часто ввиду концентрической ГЛЖ в сочетании с гипертрофией папиллярных мышц встречается динамическая обструкция выводного тракта и средней части полости ЛЖ. Избыточному накоплению сфинголипидов подвержены корень и восходящая часть аорты, что приводит к ее дилатации [8]. Подвержены утолщению створки аортального и митрального клапана, однако гемодинамически значимые пороки формируются только у 15% больных [9]. При оценке региональной деформации миокарда ЛЖ наиболее часто выявляется угнетение контрактильности базальных заднебоковых отделов ЛЖ. Обнаружены корреляции с локализацией и степенью фиброза ЛЖ, выявленными при помощи МРТ [10]. Диастолическая дисфункция, повышение давления заполнения ЛЖ, снижение деформации фазы резервуара левого предсердия (ЛП), дилатация ЛП встречаются наиболее часто.

Указанные изменения связаны как с неспособностью миокарда ЛЖ к адекватному растяжению, так и с накоплением гликолипидов в миокарде ЛП [8].

В представленном нами случае выраженная циркулярная ГЛЖ приводит к динамической обструкции выводящего тракта, средней и апикальной частей ЛЖ. Обращает на себя внимание сочетание сложных пороков аортального и митрального клапана, отсутствие дилатации аорты. Вероятно, приобретенные пороки значимо влияют на морфофункциональное ремоделирование левых отделов, поэтому указание на характерные для БФ особенности по данным ЭхоКГ затруднено.

К экстракардиальным «красным флагом» у пациентки можно отнести: в 2003 г. на фоне однократного нарушения речи (предположительно, транзиторная ишемическая атака) обнаружены очаги в ГМ, вероятно, носящие вторичный характер и связанные, возможно, с «тихими» инфарктами; нетипичный эпизод нейропатической боли в 2009 г.; вихревидная кератопатия в 2022 г., катаракта Фабри в 2024 г.; протеинурия в 2022 г.; в 2024 г. верифицирован лакунарный ишемический инсульт; отягощенный семейный анамнез.

К сердечным «красным флагом» БФ отнесем: гипертрофию миокарда ЛЖ с нормальной систолической функцией, утолщение митрального и аортального клапана с легкой и умеренной регургитацией, имеющиеся у пациентки еще в 2022 г.; укорочение интервала PQ/PR и снижение глобальной продольной деформации, расширение корня аорты (до 37 мм), обнаруженные в 2024 г.

Вероятно, заподозрить БФ было возможно еще в 2003 г. при внимательном сборе семейного анамнеза и должной осведомленности врачей, когда пациентка перенесла транзиторную ишемическую атаку, а у ее младшей сестры незадолго до этого впервые развился инсульт в еще более раннем возрасте. Вариант постановки диагноза и инициации лечения, когда у сына пациентки в возрасте 5 лет манифестировали акропарестезии, невозможен, так как данная симптоматика началась в 1989 г., а первой в гене *GLA* человека описана мутация 1066С-Т также в 1989 г., специфической терапии не существовало. Трудности в дифференциальной диагностике ревматологического характера при БФ отражены в публикации наших коллег [11]. Последующее постепенное появление клинических симптомов и характерный анамнез могли быть рассмотрены на предмет БФ в более ранние сроки.

Прогноз БФ в отношении перспективы выздоровления неблагоприятный. S. Waldek и соавт. приводят данные, в соответствии с которыми предполагаемая продолжительность жизни у пациентов мужского пола составляет 40–60 лет, у женщин – 40–70 лет [12]. Прогноз для жизни во многом зависит от своевременности верификации диагноза и назначения лечения.

Создано медикаментозное лечение БФ, а именно агалсидаза- $\alpha$  и  $\beta$ , а также новая шаперонная терапия (Мигаластат), пока не одобренная на территории Российской Федерации. Находится в разработке не менее четырех других препаратов на разных фазах клинических исследований, в том числе пероральный ингибитор глюкозилцерамидсинтазы, предлагающий потенциально новый подход к лечению БФ [13].

Опыт применения давно представленных на мировом рынке агалсидазы- $\alpha$  и  $\beta$  есть и в нашей стране. По данным А.С. Моисеева и соавт., по выборке из 29 пациентов с БФ, получающих длительно ФЗТ (медиана 5 лет), индекс мас-

сы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) снизился с 96,0 до 77,0 г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) [14].

У нашей пациентки мы видим положительный нефропротективный эффект (снижение уровня микроальбуминурии, стабильный уровень СКФ); см. рис. 2, а; но, несмотря на это, происходит увеличение ИММЛЖ, а также натрийуретического пептида и тропонина I (см. рис. 2, б), что, предположительно, говорит о продолжении накопления сфинголипидов и воспаления в миокарде, которые ведут к прогрессированию сердечной недостаточности с сохраненной ФВ. Повышенный ИММЛЖ – один из достоверных предикторов летального исхода и комбинированной конечной точки, по данным С.В. Моисеева и соавт. [15]. Прогрессия утолщения МЖП с формированием значимой обструкции выносящего тракта, а также сомнения специалистов федерального центра в целесообразности септальной миоэктомии подтолкнули лечащего врача к мультидисциплинарному консилиуму, на котором решено провести спиртовую септальную абляцию.

### Заключение

БФ относится к редким заболеваниям из группы болезней накопления, характеризуется гетерогенностью клинических проявлений даже в рамках одной семьи, дебютирует в разных возрастных периодах, характеризуется неспецифичностью ранних признаков, а также неуклонным прогрессированием болезни и при отсутствии специфического лечения – значительным сокращением продолжительности жизни. Своевременная генетическая диагностика и скрининг на БФ у пациентов с критериями ГКМП имеют ряд трудностей и усугубляются малой информированностью врачей разных специальностей о данном заболевании. Ранняя диагностика БФ приведет к назначению генотип-специфической терапии с целью снижения скорости прогрессирования заболевания.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.



**Список сокращений**

БФ – болезнь Фабри  
 ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ГМ – головной мозг  
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
 КВ – контрастное вещество  
 ЛА – легочная артерия  
 ЛЖ – левый желудочек  
 ЛП – левое предсердие  
 МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография  
 ПЖ – правый желудочек  
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ФВ – фракция выброса  
 ФЭТ – ферментозаместительная терапия  
 ЭКГ – электрокардиограмма  
 ЭхоКГ – эхокардиография  
 Gb3 – глоботриозилцерамид  
 Lyso-Gb3 – глоботриаозилсфингозин

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Kitani Y, Nakagawa N, Sakamoto N, et al. Unexpectedly High Prevalence of Coronary Spastic Angina in Patients With Anderson-Fabry Disease. *Circ J*. 2019;83(2):481-4. DOI:10.1253/circj.CJ-18-0734
- Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995–2017. *J Med Genet*. 2018;55(4):261-8. DOI:10.1136/jmedgenet-2017-105080
- Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С., и др. Болезнь Фабри как причина гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2023;32(1):36-41 [Moiseev SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Fabry disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2023;32(1):36-41 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2023-1-36-41
- Тао Е.А., Моисеев А.С., Буланов Н.М., и др. Клинические фенотипы болезни Фабри у 219 взрослых пациентов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2024;33(2):56-62 [Tao EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. Clinical phenotypes of Fabry disease in 219 adult patients. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2024;33(2):56-62 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2024-2-56-62
- Caredda G, Bassareo PP, Cherchi MV, et al. Anderson-fabry disease: role of traditional and new cardiac MRI techniques. *Br J Radiol*. 2021;94(1124):20210020. DOI:10.1259/bjr.20210020
- Roy A, Cumberland MJ, O'Shea C, et al. Arrhythmogenesis in Fabry Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2024;26(6):545-60. DOI:10.1007/s11886-024-02053-2
- Злобина П.Д., Калемберг А.А., Мясников Р.П., и др. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5123 [Zlobina PD, Kalemberg AA, Myasnikov RP, et al. Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5123 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5123
- Lillo R, Pieroni M, Camporeale A, et al. Echocardiography in Anderson-Fabry Disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(6):201. DOI:10.31083/j.rcm2306201
- Linhardt A, Kampmann C, Zamorano JL, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228-35. DOI:10.1093/eurheartj/ehm153
- Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96. DOI:10.1093/eurheartj/eht098
- Машкунова О.В., Исабекова А.Х., Ботабекова А.Ж., и др. Поражения при орфанных заболеваниях: ревматологические аспекты болезни Фабри. *Терапевтический архив*. 2023;95(6):505-10 [Mashkunova OV, Isabekova AH, Botabekova AZ, et al. Multisystem lesions in orphan diseases: rheumatological aspects of Fabry's disease. Case report. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):505-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.06.202244
- Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11(11):790-6. DOI:10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb
- Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36. DOI:10.1016/j.jacc.2020.12.024
- Моисеев А.С., Буланов Н.М., Тао Е.А., и др. Эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа и агалсидазой бета у взрослых пациентов с болезнью Фабри. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(4):28-34 [Moiseev AS, Bulanov NM, Tao EA, et al. Efficacy and safety of long-term enzyme replacement therapy with agalsidase alfa or agalsidase beta in adult patients with Fabry disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(4):28-34 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2022-4-28-34
- Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М., и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(6):40-4 [Moiseev SV, Karovaikina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical outcomes in Fabry disease: the role of chronic kidney disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(6):40-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.06.000251

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

# История клинических лекций по факультетской терапии от Боткина и Захарьина до наших дней

А.С. Панферов, Н.С. Морозова, О.Ю. Трушина<sup>✉</sup>

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

## Аннотация

Клиническая лекция долгое время занимала центральное место в преподавании курса факультетской терапии и формировании клинического мышления будущих врачей. Со времен Захарьина и Боткина форма и содержание клинических лекций претерпели существенные изменения. Акцент с разбора больного постепенно сместился на болезнь, что отчасти противоречит принципам преподавания в факультетских клиниках, заложенным при их создании. В статье эти тенденции прослеживаются по опубликованным в различные периоды развития медицины материалам.

**Ключевые слова:** факультетская терапия, клиническая лекция, клинический разбор, лекция, медицинское обучение, методология обучения, традиционное медицинское образование

**Для цитирования:** Панферов А.С., Морозова Н.С., Трушина О.Ю. История клинических лекций по факультетской терапии от Боткина и Захарьина до наших дней. Терапевтический архив. 2025;97(7):600–604. DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203267

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

## History of clinical lectures on faculty therapy from Botkin and Zakharyin to the present day

Alexandr S. Panferov, Natalia S. Morozova, Olga Iu. Trushina<sup>✉</sup>

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

For a long time, the clinical lecture occupied a central place in teaching the course of faculty therapy and shaping the clinical thinking of future doctors. Since the time of Zakharyin and Botkin, the form and content of clinical lectures have undergone significant changes. The focus has gradually shifted from the analysis of the patient to the disease, which partly contradicts the principles of teaching in faculty clinics, laid down at their creation. The article traces these trends based on materials published in various periods of medical science development.

**Keywords:** faculty therapy, clinical lecture, clinical analysis, lecture, medical education, teaching methodology, traditional medical education

**For citation:** Panferov AS, Morozova NS, Trushina OIu. History of clinical lectures on faculty therapy from Botkin and Zakharyin to the present day. *Terapevticheskii Arkhiv. (Ter. Arkh.)*. 2025;97(7):600–604.

DOI: 10.26442/00403660.2025.07.203267

## Введение

Задуманное еще в середине 40-х гг. XIX в. разделение клинических дисциплин на факультетские и госпитальные не потеряло своей актуальности и в наши дни, претерпев, впрочем, довольно значительные изменения под влиянием колоссального прогресса медицинской науки, экономических и социальных причин. Общеизвестно, что именно факультетские клиники, в особенности терапевтическая, закладывают основу клинического мышления будущих врачей. Объектом преподавания на старших курсах становится не болезнь, а больной человек, и постепенно происходит «перестройка» мышления студентов на врачебный лад. Процесс этот довольно длительный, и лучшие результаты

достигаются, если он идет поступательно и постепенно. Изначально задумывалось, что в факультетских клиниках со студентами разбирается небольшое количество больных с типичными формами заболеваний, при этом объясняется диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение всех выявленных при исследовании пациента субъективных и объективных симптомов, далее выводится диагностическое и прогностическое заключение, назначается индивидуальное лечение, учитывающее все особенности этого случая. Со временем процесс идет быстрее, поскольку многие навыки уже усвоены студентами, и появляется возможность демонстрации большего числа пациентов со схожими болезненными проявлениями, изучения сложных

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.  
E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Морозова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

<sup>✉</sup>Olga Iu. Trushina. E-mail: mironova\_o\_yu@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5820-1759

Alexandr S. Panferov. ORCID: 0000-0002-4324-7615

Natalia S. Morozova. ORCID: 0000-0002-4262-5020

случаев, проведения полноценной дифференциальной диагностики, но это уже задача госпитального курса. Долгое время центральное место в преподавании в факультетских терапевтических клиниках занимала клиническая лекция [1]. Г.А. Захарьин считал ее «образцом правильной, методической и индивидуализирующей клиники, т.е. врачебной практики» [2], а профессор В.И. Глинчиков – «мыслями вслух думающего врача» [3], поэтому клиническая лекция и имеет такое значение в формировании клинического мышления.

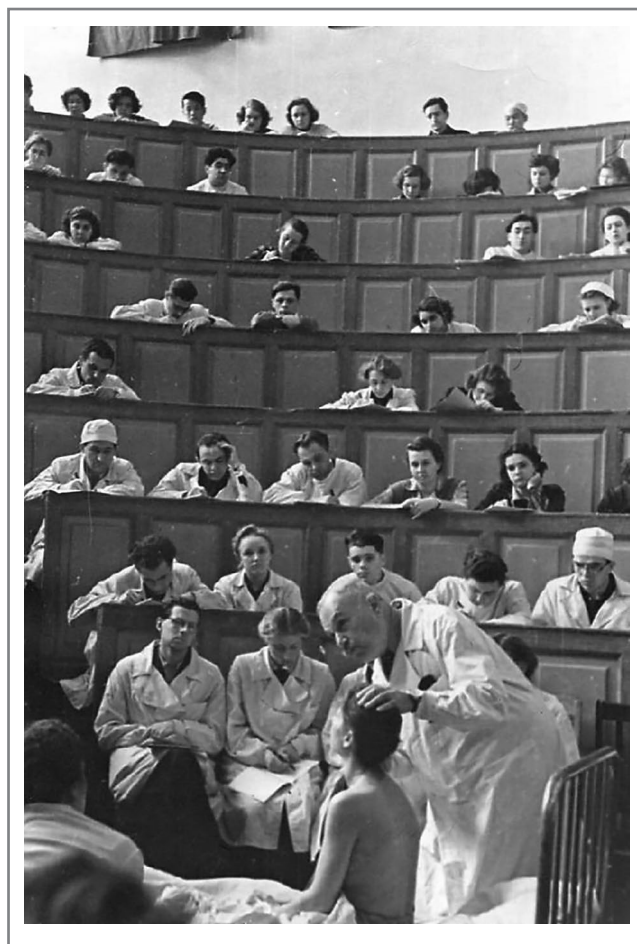
Мы попытались проследить, как менялись форма и содержание клинических лекций, которые читались студентам, обучавшимся в факультетских терапевтических клиниках (т.е. в VII и VIII семестрах) в разное время, известными клиницистами. Разумеется, мы можем судить лишь по опубликованным лекциям и обнаруженным в архивах конспектам, которые далеко не в полной мере отражают устные оригиналы. Здесь вместо набившей оскомину цитаты А.П. Чехова о впечатлении, которое на него произвели печатные лекции Захарьина, приведем менее известное высказывание профессора В.Г. Вогралика: «Между прочитанной и написанной лекцией такая же разница, как между живым человеком и его фотографией. Фотография, правда, позволяет кое-что рассмотреть детальнее, но она никогда не оживет» [4]. Многие выдающиеся терапевты, возглавлявшие кафедры факультетской терапии (назовем лишь Д.Д. Плетнева, Г.Ф. Ланга, В.Н. Виногоградова), к огромному сожалению, не опубликовали своих клинических лекций (рис. 1). Многие из опубликованных клинических лекций несправедливо забыты и никогда не переиздавались.

### История клинических лекций

Отправной точкой для нас стали лекции С.П. Боткина и Г.А. Захарьина, которые читали курсы факультетской терапии и заложили принципы преподавания этой дисциплины. Воздержимся от сравнения лекций корифеев. Они изданы, давно стали библиографической редкостью, но все же вполне доступны для прочтения и оценок, не замутненных идеологией, завистью, злобой и обожанием. Интереснее другое: как изменились клинические лекции по факультетской терапии более чем за 150 лет?

В тени великого предшественника остались клинические лекции Л.В. Попова, который сменил на кафедре С.П. Боткина. Они построены по образцу боткинских лекций, но несколько уступают им в ясности мысли и содержат разборы случаев, не вполне отвечающих целям преподавания факультетского курса (например, случай сочетания недостаточности аортальных клапанов, базедовой болезни и стенокардии) [5]. Вероятно, эти клинические разборы прежде были опубликованы в периодической печати как интересные наблюдения автора и лишь потом объединены в 2 выпуска, увидевших свет в 1895 и 1896 г. Возможно, еще и потому, что они вышли в свет одновременно с лекциями Г.А. Захарьина, популярными они не стали.

Клинические лекции В.Ф. Зеленина (тогда приват-доцента) опубликованы в 1916 г. Они посвящены преимущественно кардиологической тематике, много места уделяется современным на тот момент инструментальным методам исследования (рентгенографии, электрокардиографии), но при этом четко соблюдается план изложения клинического материала, свойственный лекциям Г.А. Захарьина. Хотя автор указывает в предисловии, что порядок разбора больных строится по госпитальному типу (т.е. демонстрируются несколько больных со схожими болезнями) [6], во многом лек-



**Рис. 1.** Клиническую лекцию в аудитории Факультетской терапевтической клиники 1-го МОЛМИ читает В.Н. Виногорадов. Конец 50-х – начало 60-х гг. XX в.

**Fig. 1.** V.N. Vinogradov gives a clinical lecture in the auditorium of the Faculty Therapy Clinic of the First Moscow Order of Lenin Medical Institute. From late 1950s to early 1960s.

ции В.Ф. Зеленина (в части разбора больных и индивидуализации) близки к лекциям Г.А. Захарьина, которые читались в той же аудитории более чем за 20 лет до этого.

Лекции профессора В.И. Глинчикова вышли в свет тремя выпусками – в 1923, 1926 и 1930 г. Так же, как в лекциях С.П. Боткина и Г.А. Захарьина, разбору больного посвящено несколько (4–6) лекций, в первой лекции излагаются все имеющиеся о больном сведения (субъективные и объективные, включая лабораторные и иногда инструментальные данные), во второй лекции все эти сведения анализируются, формируется диагностическое заключение, в последующих лекциях освещается патогенез и общие принципы лечения, в заключение обычно говорится о лечении больного, разбор которого производился на первых лекциях. Здесь уже больше 1/2 времени уделяется общим вопросам патогенеза и терапии. По мнению автора, при такой системе изложения лекции, «не отступая от идеи факультетского преподавания, будут наиболее полезны как для студентов, так и для врачей, ищущих в книге и широких теоретических обоснований, и определенных утилитарных целей» [7], т.е. здесь делается попытка объединить текст клинических лекций с руководством или учебником по терапии. От такого подхода предостерегал Г.А. Захарьин,

излагая свое видение сути и смысла печатных клинических лекций так: «Имея предметом больного, одержимого известным недугом, печатная клиническая лекция касается того же предмета, что и глава учебника частной патологии и терапии, трактующая об этом недуге; но тогда как систематическое изложение болезни идет от определения болезни к изображению ее картины, <...> клиника идет от встреченной картины болезни к определению последней <...> Печатная клиническая лекция должна также отличаться от главы учебника <...> чем строже и полнее проведено это отличие, тем более изложение имеет право называться клинической лекцией <...>» [2]. Но процесс совмещения больного и болезни в качестве субъекта клинической лекции было уже не остановить.

В 1925 г. увидели свет клинические лекции М.Г. Курлова (они были дополнены и переизданы в 1927 г.). В этих лекциях много внимания уделяется разбору пациентов, восхищает виртуозность автора при физическом обследовании и тщательнейший анализ открытых фактов. Хотя лекции читались студентам VII и VIII семестров, в них очень много из курса пропедевтической клиники. Так, разбирая пациентку с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, профессор демонстрирует не менее 10 признаков этого заболевания, выявленных только при осмотре и пальпации. Кто сейчас вспомнит признаки Филиппи и Кути (изменения ключиц), ла Кампа, Сиракова и Франка (расширение капилляров на лице, виске и задней поверхности шеи с пораженной стороны), Хоффмана (смещение трахеи в больную сторону), Бурри (болезненность при пальпации над ключицей при свежих процессах в верхушке), Поттенгера (утолщение кожной складки на стороне поражения), – и это профессор еще не приступал к перкуссии и аускультации. Разборы пациентов дополняются рассуждениями об этиологии и патогенезе рассматриваемых болезней, но наименее освещенный вопрос – лечение больных. Терапия болезней сердца излагается отдельной лекцией безотносительно к представленным пациентам, в других лекциях, за редким исключением, преобладают указания о лечении разбираемых болезней, с общими указаниями, что существенно отличается от лекций Г.А. Захарьина, где вопросам индивидуализации терапии уделено очень много места. Другая особенность лекций М.Г. Курлова – удивительно трудные судьбы и жизненные обстоятельства разбираемых пациентов [8].

В 1935–1937 гг. увидели свет 4 выпуска клинических лекций М.П. Кончаловского. Они построены уже несколько иначе. «Прежде, чем разбирать больного, – поясняет автор в предисловии, – я даю краткий патофизиологический очерк данной темы <...> Мы подходим к истории больного с уже несколько подготовленным материалом, и тогда <...> клинический образ вырисовывается рельефнее» [9], т.е. тут разбор больного уже служит иллюстрацией излагаемого теоретического материала.

К концу 50-х гг. сложилось определенное представление о структуре клинической лекции по факультетской терапии, которое профессор В.Г. Вогралик сформулировал так: «В факультетских клиниках лекции должны исходить из клинического разбора конкретных больных типичными формами различного рода заболеваний с последующим отвлечением от них для рассмотрения общих вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики данного заболевания вообще; при этом на протяжении всего изложения лектор должен не терять связи с больным <...>» [4].

По этому принципу построены лекции профессоров В.А. Бейера (1957, 1960 г.) и З.А. Бондарь (1967, 1973 г.). Они



**Рис. 2.** Комплексную лекцию в аудитории Факультетской терапевтической клиники 1-го МОАМИ читают зав. каф. факультетской терапии проф. З.А. Бондарь (у постели больного), в президиуме зав. каф. лучевой диагностики проф. Л.Д. Линденбратен и зав. каф. факультетской хирургии проф. М.И. Кузин. 70-е гг. XX в.

**Fig. 2.** A comprehensive lecture in the auditorium of the Faculty Therapeutic Clinic of the First Moscow Order of Lenin Medical Institute is given by the Head of the Department of Faculty Therapy, Professor Z.A. Bondar (at the patient's bedside); the presidium is attended by the head of the Radiology Department, Professor L.D. Lindenbraten, and the head of the Faculty Surgery Department, Professor M.I. Kuzin. 1970s.

уже не охватывают всех разделов внутренней медицины: разбор больного предшествует довольно значительной по объему теоретической части лекции. Особенность лекций В.А. Бейера – обсуждение военно-медицинских аспектов разбираемых клинических случаев. З.А. Бондарь практиковала в преподавании курса факультетской терапии так называемые комплексные лекции, на которых в разборе пациента принимали участие смежные специалисты (хирург, рентгенолог) (рис. 2). Такой подход, безусловно, позволял всесторонне освещать некоторые нозологические формы. Эти лекции не были опубликованы, и судить об их содержании сложно.

В середине 70-х гг. XX в. развернулась активная дискуссия о месте и роли клинической лекции в системе медицинского образования, и в частности в преподавании факультетской терапии, обсуждалась роль демонстрации пациентов в лекционном курсе и его содержание. Звучали даже предложения отказаться от демонстрации пациентов на лекциях. К этому времени стало очевидным (хотя тенденции наметились еще в циклах лекций В.И. Глинчикова и М.П. Кончаловского), что задача курса факультетской терапии не ограничивается лишь формированием клинического мышления у студентов. Параллельно студенты должны получать актуальные сведения об отдельных нозологических формах. (По сути, эта задача должна была решаться на кафедрах частной патологии и терапии, но при упразднении этих кафедр их функции лишь частично перешли на кафедры пропедевтики.) Совмещение этих задач в одном лекционном курсе (при наметившейся тенденции к сокращению выделяемого на лекции времени) стало очень серьезной проблемой, которая, по сути, не решена и сейчас. Академик А.И. Нестеров, в частности, предлагал для сохранения возможности чтения полной клинической лекции по классическому образцу сократить количество нозологий, преподаваемых в курсе факультетской тера-



пии [10]. Обсуждалась возможность сочетания в одном цикле лекций разного типа, перераспределение учебного материала между лекционными и семинарскими занятиями [11, 12].

Хотя клинические лекции по факультетской терапии с начала 80-х гг. XX в. практически не издавались, чтение их, безусловно, продолжалось. Активно обсуждались вопросы методологии [13–15]. Последний из опубликованных к настоящему времени сборников клинических лекций по факультетской терапии – коллективный труд кафедры факультетской терапии Тихоокеанского государственного медицинского университета, увидевший свет в 2015 г. Лекционный курс охватывает весь спектр нозологий, традиционно преподаваемых кафедрами факультетской терапии. В каждой лекции имеется клинический пример, к которому лектор впоследствии возвращается при изложении материала [16]. Такой подход в целом отражает тенденцию сокращения времени, выделяемого разбору пациента, в пользу теоретического материала. Еще одна особенность этого курса в том, что лекции читаются разными специалистами в своей области. Эта тенденция тоже не нова – еще в 1925 г. М.Г. Курлов констатировал, что «профессор-философ, обнимавший своим умом всю медицинскую науку, это своего рода божество, постепенно уступает свое место более узкому профессору-специалисту» [7]. Помимо постепенного изменения структуры лекций и места, уделяемого разбору больного, заметно менялось и содержание всего лекционного курса, который должен соответствовать учебным планам и программам. Демонстрация пациента на лекции с заранее объявленной темой, помимо сложности подбора пациентов, имеет еще один важный недостаток, о котором говорил еще Г.А. Захарьин: студенты, следя за ходом рассуждений лектора, зная уже, о какой нозологии пойдет речь, не открывают неизвестное, а доказывают известное или, как о том же выразился В.Г. Вогралик, читают книгу с заключения, что, очевидно, затрудняет формирование клинического мышления. Ближе всего по форме изложения материала к классической клинической лекции стоят клинические разборы, практикуемые на многих кафедрах и в крупных больницах и изредка публикуемые (Е.И. Чазов, Н.А. Мухин, В.А. Сулимов и др.), но, строго говоря, клинический разбор как форма коллегиального обсуждения пациента [17] не вполне соответствует методам преподавания факультетского курса, в первую очередь из-за выбора больных (сложные, нетипичные, редкие случаи), и поэтому не может заменить полноценной клинической лекции [18, 19].

## Заключение

Таким образом, за более чем полуторавековую историю чтения клинических лекций на факультетских терапевтических кафедрах объектом лекции наряду с больным стало и его заболевание, что привело к неизбежному изменению методики чтения этих лекций: во-первых, полноценный разбор пациента стал по многим, в том числе организационным, причинам практически невозможным, и демонстрация пациента на лекции сводится к обеспечению «наглядности» излагаемого теоретического материала. Во-вторых, роль лектора в преподавании факультетского курса значительно уменьшилась: с одной стороны, весь курс лекций уже давно не читается одним профессором (руководителем клиники), а с другой – собственно разбор пациента обычно производится преподавателями на практических занятиях (или в иной форме, поиски которой продолжаются: мастер-классы, школы мастерства и прочие педагогические эксперименты). При этом основная задача факультетского курса – «переворот» в мышлении студента, формирование клинического мышления – осталась неизменной. Отсюда возникают противоречия, которые еще потребуют своего разрешения.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

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

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

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

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сточик А.М., Пальцев М.А., Затравкин М.А. Как и чему обучали студентов медицинского факультета Московского университета в факультетских клиниках во второй половине 19 века. *Исторический вестник Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова*. 2001;14:113-26 [Stochik AM, Paltsev MA, Zatravkin MA. Kaki chemu obuchali studentov meditsinskogo fakulteta Moskovskogo universiteta v fakultetskikh klinikakh vo второй polovine 19 veka. *Istoricheskii Vestnik Moskovskoi Meditsinskoi Akademii im. I.M. Sechenova*. 2001;14:113-26 (in Russian)]. EDN: UBNOER
2. Захарьин Г.А. Клинические лекции и избранные статьи / под ред. и с предисл. В.Ф. Снегирева. 2-е изд. М.: изд. Е.П. Захарьиной, 1910. 557 с. [Zakharin GA. *Klinicheskie lektzii i izbrannye stati*. 2nd ed. Moscow: izd. E.P. Zakharinnoi, 1910 (in Russian)].
3. Глинчиков В.И. Клинические лекции: Курс факультетской терапевтической клиники. Петроград: Практическая медицина. Ч. 1. 1923 [Glinchikov VI. *Klinicheskie lektzii: Kurs fakultetskoj terapevticheskoj kliniki*. Petrograd: Prakticheskaja meditsina. Ch. 1. 1923 (in Russian)].
4. Вогралик В.Г. Клинические лекции по внутренним болезням. Горький; 1958 [Vogralik VG. *Klinicheskie lektzii po vnutrennim bolezniam*. Gorkii; 1958 (in Russian)].
5. Попов Л.В. Клинические лекции. Выпуск 1. СПб.: Типография Штаба Отд. Корп. Жанд. 1895 [Popov LV. *Klinicheskie lektzii*. Vypusk 1. Saint Petersburg: Tipografija Shtaba Otd. Korp. Zhand. 1895 (in Russian)].
6. Зеленин В.Ф. Клинические лекции. М.: Т-во тип. А.И. Мамонтова; 1916 [Zelenin VF. *Klinicheskie lektzii*. Moscow: T-vo tip. A.I. Mamontova, 1916 (in Russian)].
7. Глинчиков В.И. Клинические лекции: Курс факультетской терапевтической клиники, Ч. 2. Ленинград: Кубуч; 1926 [Glinchikov VI. *Klinicheskie lektzii: Kurs fakultetskoj terapevticheskoj kliniki*, Ch. 2. Leningrad: Kubuch; 1926 (in Russian)].



- Klinicheskie lektzii: Kurs fakultetskoi terapevticheskoi kliniki, Ch. 2. Leningrad: Kubuch; 1926 (in Russian)].
8. Курлов М.Г. Клинические лекции, читанные студентам VII-VIII семестров в 1924-25 учеб. г. Томск, 1925 [Kurlov MG. Klinicheskie lektzii, chitannye studentam VII-VIII semestrov v 1924-25 ucheb. g. Tomsk; 1925 (in Russian)].
  9. Кончаловский М.П. Клинические лекции. Вып. 1. М.-Ленинград: Биомедгиз, 1935 [Konchalovskii M.P. Klinicheskie lektzii. Vyp. 1. Moscow-Leningrad: Biomedgiz, 1935 (in Russian)].
  10. Нестеров А.И., Сперанская И.Е. К вопросу о преподавании терапевтической специальности на IV курсе медицинского ВУЗа. *Терапевтический архив*. 1974;46(3):143-9 [Nesterov AI, Speranskaia IE. K voprosu o prepodavanii terapevticheskoi spetsialnosti na IV kurse meditsinskogo VUZa. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1974;46(3):143-9 (in Russian)].
  11. Германов В.А., Сидоренков М.И. В редакцию журнала «Терапевтический архив» (Дискуссия по статье А.И. Нестерова и И.Е. Сперанской). *Терапевтический архив*. 1975;47(7):148-9 [Germanov VA, Sidorenkov MI. V redaktsiiu zhurnala "Terapevticheskii arkhiv" (Diskussiiia po state A.I. Nesterova i I.E. Speranskoi). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1975;47(7):148-9 (in Russian)].
  12. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Жаворонкова Л.Ю. Значение лекций в формировании клинического мышления на кафедре факультетской терапии. *Терапевтический архив*. 1983;55(11):120-3 [Makolkin VI, Ovcharenko SI, Zhavoronkova LIu. Znachenie lektsii v formirovanii klinicheskogo myshleniia na kafedre fakultetskoi terapii. *Terapevticheskii arkhiv. (Ter. Arkh.)*. 1983;55(11):120-3 (in Russian)].
  13. Кондурцев В.А. Клиническая лекция в медицинском институте: Метод. указания для проф.-преподават. состава и слушателей фак. повышения квалификации. М.: МЗ РСФСР, 1989 [Kondurtsev VA. Klinicheskaia lektsiia v meditsinskom institute: Metod. ukazaniia dlia prof.-prepodavat. sostava i slushatelei fak. povysheniia kvalifikatsii. Moscow: MZ RSFSR, 1989 (in Russian)].
  14. Березуцкий В.И. Режиссирование клинической лекции, или 10 условий эффективности. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2016;2:95-106 [Berezutsky VI. Clinical lecture acting techniques or 10 conditions of effectiveness. *Meditsinskoe Obrazovanie i Professionalnoe Razvitie*. 2016;2:95-106 (in Russian)].
  15. Калягин А.Н. Клиническая лекция сегодня: традиции, новации, перспективы. *Байкальский медицинский журнал*. 2010;98(7):51-4 [Kalyagin AN. Clinical lecture today: traditions, innovations, perspectives. *Baikalskii meditsinskii zhurnal*. 2010;98(7):51-4 (in Russian)].
  16. Клинические лекции по факультетской терапии / под ред. А.И. Дубикова. Владивосток: Дальнаука, 2015. Ч. 1. С. 5 [Klinicheskie lektzii po fakultetskoi terapii. Pod red. AI. Dubikova. Vladivostok: Dalnauka, 2015. Ch. 1. P. 5 (in Russian)].
  17. Дворецкий Л.И. Клинический разбор во врачебной практике и медицинском образовании: истоки и современное состояние. *Терапевтический архив*. 2022;94(11):1340-4 [Dvoretckii LI. Clinical case conference in medical practice and education: Origins and current status. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1340-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.11.201940
  18. Чазов Е.И. Сегодня и завтра кардиологии. *Терапевтический архив*. 2003;75(9):11-8 [Chazov EI. Cardiology: today and tomorrow trends. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2003;75(9):11-8 (in Russian)]. EDN: OJZQVJ
  19. Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее. *Терапевтический архив*. 2004;76(6):8-15 [Chazov EI. Outlook from the past to the future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2004;76(6):8-15 (in Russian)]. EDN: OJZTHT

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU