

CONSILIUM MEDICUM

Том 27, №8, 2025

VOL. 27, No. 8, 2025

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Поликлинические вопросы

Outpatient issues

Взаимосвязь гормонально-метаболического
и когнитивного статуса у российских долгожителей



Миокардиальная цитопротекция в лечении
больных с ишемической болезнью сердца:
сложные клинические случаи



Сердечно-сосудистые заболевания
в отдаленные сроки после перенесенного
злокачественного новообразования



Влияние метформина пролонгированного
высвобождения на МРТ-параметры
ремоделирования левого желудочка
у пациентов с предиабетом и ХСНсФВ



Современные аспекты предоперационного
обследования при плановых внесердечных
вмешательствах



Актуальность применения ингибиторов
5 α -редуктазы при консервативном лечении
доброкачественной гиперплазии
предстательной железы

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

академик РАН, д.м.н.,
профессор, и.о. ректора, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования,
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2025, том 27, №8

Насонов Евгений Львович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В.А. Насоновой,
Москва, Россия

Яхно Николай Николаевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Авдеев Сергей Николаевич,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский
институт пульмонологии,
Москва, Россия

Маев Игорь Вениаминович,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский университет медицины,
Москва, Россия

Ткачева Ольга Николаевна,

д.м.н., профессор,
Российский геронтологический
научно-клинический центр,
Москва, Россия

Жиров Игорь Витальевич,

д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии
им. акад. Е.И. Чазова,
Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 28 100 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научные редакторы:

Мария Зубова, Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 27, NO. 8, 2025

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education,
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2025, Volume 27, No. 8

Evgenii L. Nasonov,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Nasonova Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia

Nikolai N. Iakhno,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University),
Moscow, Russia

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Research Institute of Pulmonology,
Moscow, Russia

Igor V. Maev,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Russian University of Medicine,
Moscow, Russia

Olga N. Tkacheva,

M.D., Ph.D., Professor,
Russian Clinical and Research Center
of Gerontology,
Moscow, Russia

Igor V. Zhirov,

M.D., Ph.D., Professor,
Chazov National Medical Research Center
of Cardiology,
Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 28 100 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editors:

Maria Zubova, Yulia Astrakhantseva

Literary Editor-Proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin, Mariia Vasilieva

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор (Москва)
Кузнецова И.В., профессор (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор (Москва)
Прилепская В.Н., профессор (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор (Самара)
Верткин А.Л., профессор (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор (Москва)
Заборовский А.В., профессор (Москва)
Козловская Н.Л., профессор (Москва)
Леонова М.В., профессор (Москва)
Морозова Т.Е., профессор (Москва)
Сыркин А.Л., профессор (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор (Москва)
Трухан Д.И., профессор (Омск)
Ших Е.В., профессор (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., доцент (Москва)
Бордин Д.С., профессор (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Минушкин О.Н., профессор (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, (Москва)
Пиманов С.И., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор (Москва)
Колядина И.В., профессор (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор (Москва)
Секачева М.И., профессор (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор (Санкт-Петербург)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Лопатин А.С., профессор (Москва)
Морозова С.В., профессор (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор (Москва)
Рязанцев С.В., профессор (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор (Москва)

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забириков К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Zhirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Valentin E. Sinit syn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobe va, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, MD, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alena I. Zagrebneva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Взаимосвязь гормонально-метаболического и когнитивного статуса у российских долгожителей

Л.В. Мачехина, О.Н. Ткачева, Е.М. Шелли, Н.Г. Дудченко, А.А. Мамчур, Е.Д. Спектор, Л.Е. Артемьева, В.В. Даниэль, Д.А. Каштанова, А.М. Румянцева, В.С. Юдин, В.В. Макаров, А.А. Кескинов, С.А. Краевой, С.М. Юдин, И.Д. Стражеско

425

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Миокардиальная цитопroteкция в лечении больных с ишемической болезнью сердца: сложные клинические случаи

Д.И. Даренский

433

ОБЗОР

Сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования

М.Г. Полтавская, А.И. Новикова, А.Л. Безлюдский

438

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на МРТ-параметры ремоделирования левого желудочка у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

О.В. Цыганкова, Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева, Н.А. Никитин

446

ОБЗОР

Современные аспекты предоперационного обследования при плановых внесердечных вмешательствах

П.Ш. Чомахидзе, Н.К. Курбаналиева, А.А. Небежев, В.П. Седов, А.Л. Сыркин

455

ОБЗОР

Актуальность применения ингибиторов 5 α -редуктазы при консервативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

А.С. Аль-Шукри

461

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Факторы риска заболеваемости туберкулезом в России и Северо-Кавказском федеральном округе на современном этапе

Н.В. Кобесов, М.В. Синицин, З.М. Загдын, М.К. Пагиева

469

ОБЗОР

Взаимосвязь состава микробиоты кишечника и респираторной инфекции COVID-19

Е.А. Капустина, Д.В. Соколов, Д.А. Жаренков, У.А. Шушунина, К.П. Раевский

477

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Динамика эндолимфатического гидропса по данным магнитно-резонансной томографии внутреннего уха после дренирования эндолимфатического мешка

В.М. Свистушкин, С.В. Старостина, И.Т. Мухамедов, Е.А. Степанова, Д.Б. Биданова

483

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Качество жизни пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в реальной клинической практике

О.А. Суворова, Н.В. Трушенко, Б.Б. Лавгинова, Ю.А. Левина, З.М. Мержоева, С.Н. Авдеев

488

Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
The interplay between hormonal, metabolic status and cognitive functions in long-living individuals		
Lubov V. Matchekhina, Olga N. Tkacheva, Eva M. Shelley, Nadezhda G. Dudchenko, Alexandra A. Mamchur, Ekaterina D. Spektor, Liliya E. Artemyeva, Veronika V. Daniel, Daria A. Kashtanova, Antonina M. Rumyantseva, Vladimir S. Yudin, Valentin V. Makarov, Anton A. Keskinov, Sergey A. Kraevoy, Sergey M. Yudin, Irina D. Strazhesko		425
	CASE REPORT	
Myocardial cytoprotection in the treatment of patients with coronary artery disease: Complex clinical cases		
Dmitry I. Darenskiy		433
	REVIEW	
Cardiovascular diseases in the long-term after surviving malignant neoplasms		
Maria G. Poltavskaya, Alena I. Novikova, Artem L. Bezlyudskiy		438
	ORIGINAL ARTICLE	
The effect of extended release metformin on MRI parameters of left ventricular remodeling in patients with prediabetes and heart failure with preserved ejection fraction		
Oksana V. Tsygankova, Natalia E. Apartseva, Lydmila D. Latyntseva, Nikita A. Nikitin		446
	REVIEW	
Actual aspects of preoperative examination in planned extracardiac interventions		
Petr Sh. Chomakhidze, Naida K. Kurbanalieva, Alim A. Nebezhev, Vsevolod P. Sedov, Abram L. Syrkin		455
	REVIEW	
The relevance of using 5α-reductase inhibitors in the conservative management of benign prostatic hyperplasia		
Adel S. Al-Shukri		461
	ORIGINAL ARTICLE	
Risk factors for tuberculosis incidence in Russia and the North Caucasus federal district at the current stage		
Nikolai V. Kobesov, Mikhail V. Sinitsyn, Zinaida M. Zagdyn, Madina K. Pagieva 		469
	REVIEW	
The relationship between the composition of the gut microbiota and respiratory infection COVID-19		
Elizaveta A. Kapustina, Danila V. Sokolov, Daniil A. Zharenkov, Ulyana A. Shushunina, Kirill P. Raevskii		477
	ORIGINAL ARTICLE	
Dynamics of endolymphatic hydrops according to magnetic resonance imaging of the inner ear after drainage of the endolymphatic sac		
Valery M. Svistushkin, Svetlana V. Starostina, Isa T. Muhamedov, Elena A. Stepanova, Darima B. Bidanova		483
	ORIGINAL ARTICLE	
Quality of life in patients with hypersensitivity pneumonitis in real clinical practice		
Olga A. Suvorova, Natalia V. Trushenko, Baina B. Lavginova, Iuliia A. Levina, Zamira M. Merzhoeva, Sergey N. Avdeev 		488

Взаимосвязь гормонально-метаболического и когнитивного статуса у российских долгожителей

Л.В. Мачехина^{✉1}, О.Н. Ткачева¹, Е.М. Шелли¹, Н.Г. Дудченко¹, А.А. Мамчур², Е.Д. Спектор², Л.Е. Артемьева², В.В. Даниэль², Д.А. Каштанова², А.М. Румянцева², В.С. Юдин², В.В. Макаров², А.А. Кескинов², С.А. Краевой², С.М. Юдин², И.Д. Стражеско¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Когнитивные расстройства (КР) – один из наиболее часто встречающихся гериатрических синдромов, который оказывает значимое негативное влияние на автономность и качество жизни пожилых пациентов. Перспективным представляется изучение ассоциации состояния нейропсихологического статуса лиц старше 90 лет с параметрами их соматического и гериатрического статуса с целью выявления потенциальных модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования КР в данной возрастной группе.

Цель. Оценить взаимосвязь гормонально-метаболических показателей с нейропсихологическим статусом долгожителей.

Материалы и методы. В исследование включены 3494 человека в возрасте от 90 лет. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка, а также анализ крови с определением ряда метаболических и гормональных показателей. Когнитивные функции оценивали с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса, а также Батареи тестов для оценки лобной дисфункции, а симптомы депрессии – с использованием Гериатрической шкалы депрессии. Статистический анализ данных осуществляли с помощью языков программирования R версии 4.2.2 и Python версии 3.9.12.

Результаты. Несмотря на корреляцию между результатами тестирования по описанным выше шкалам, различные типы деменции имеют свои гормонально-метаболические маркеры. Так, именно нейродегенеративные состояния, диагностируемые с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса, оказываются связанными с холестерином липопротеинов высокой плотности и аполипопротеином А1, тогда как лобная дисфункция, диагностируемая с помощью Батареи тестов для оценки лобной дисфункции, в большей степени связана с адипонектином. Для депрессии уникальных маркеров, не связанных с прогрессированием КР, не обнаружено.

Заключение. Значимый вклад в определение степени выраженности когнитивных нарушений у долгожителей вносят разные гормональные и метаболические параметры в зависимости от конкретного типа неврологических нарушений. Полученные данные требуют подтверждения в проспективных исследованиях и в дальнейшем могут быть многообещающими для оптимизации алгоритмов диагностики, лечения и профилактики КР у долгожителей.

Ключевые слова: долгожители, когнитивные нарушения, лобная дисфункция, витамин D, липидный обмен

Для цитирования: Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Дудченко Н.Г., Мамчур А.А., Спектор Е.Д., Артемьева Л.Е., Даниэль В.В., Каштанова Д.А., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Краевой С.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д. Взаимосвязь гормонально-метаболического и когнитивного статуса у российских долгожителей. Consilium Medicum. 2025;27(8):425–432. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203380

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мачехина Любовь Викторовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru

✉ **Lubov V. Matchekhina** – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-2028-3939

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Шелли Ева Мария – исследователь-лаборант лаб. биомаркеров старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Eva M. Shelley – Research Assistant, Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0394-4245

Дудченко Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нейрогеронтологии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Nadezhda G. Dudchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8852-8587

Мамчур Александра Александровна – аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Alexandra A. Mamchur – Medical Genomics Dept Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-6025-7663

Спектор Екатерина Дмитриевна – канд. мед. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Ekaterina D. Spektor – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-0714-9476

Артемьева Лилия Евгеньевна – канд. биол. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Liliya E. Artemyeva – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-0807-7403

Даниэль Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Veronika V. Daniel – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-0547-3280

Каштанова Дарья Андреевна – канд. мед. наук, зам. начальника отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Daria A. Kashtanova – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-8977-4384

Румянцева Антонина Михайловна – аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Antonina M. Rumyantseva – Medical Genomics Dept Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0009-0006-4830-8057

The interplay between hormonal, metabolic status and cognitive functions in long-living individuals

Lubov V. Matchekhina^{✉1}, Olga N. Tkacheva¹, Eva M. Shelley¹, Nadezhda G. Dudchenko¹, Alexandra A. Mamchur², Ekaterina D. Spektor², Liliya E. Artemyeva², Veronika V. Daniel², Daria A. Kashtanova², Antonina M. Rummyantseva², Vladimir S. Yudin², Valentin V. Makarov², Anton A. Keskinov², Sergey A. Kraevoy², Sergey M. Yudin², Irina D. Strazhesko¹

¹Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

Background. Cognitive impairment (CI) is one of the most common geriatric syndromes, which has a significant negative impact on the autonomy and quality of life of older patients. It seems promising to study the association of the neuropsychological status of individuals over 90 years old with the parameters of their clinical and geriatric status in order to identify potential modifiable risk factors for the occurrence and progression of CI in this age group.

Aim. To assess the relationship between hormonal and metabolic parameters and the neuropsychological status of long-livers.

Materials and methods. The study included 3494 people aged 90 years and older. During a medical team visit, the study participants underwent a comprehensive geriatric assessment, as well as blood sampling to determine a number of metabolic and hormonal parameters. Cognitive functions were assessed using the Mini Mental State Examination, as well as the Frontal Assessment Battery. Depression symptoms were assessed using the Geriatric Depression Scale. Statistical analysis of the data was performed using the R programming languages version 4.2.2. and Python version 3.9.12.

Results. Despite the correlation between the test results on the scales described above, different types of dementia have their own hormonal and metabolic markers. Thus, it is neurodegenerative conditions diagnosed with Mini Mental State Examination, that are associated with HDL-cholesterol and apolipoprotein A1. Whereas frontal dysfunction diagnosed with Frontal Assessment Battery is more associated with adiponectin. For depression, no unique markers not associated with the progression of CI were found.

Conclusion. Different hormonal and metabolic parameters make a significant contribution to determining the severity of cognitive impairment in long-livers, depending on the specific type of neurological disorders. The obtained data require confirmation in prospective studies and may further be promising for optimizing guidelines for diagnosis, treatment and prevention of CI in long-livers.

Keywords: long-living individuals, cognitive impairment, frontal dysfunction, vitamin D, lipid metabolism

For citation: Matchekhina LV, Tkacheva ON, Shelley EM, Dudchenko NG, Mamchur AA, Spektor ED, Artemyeva LE, Daniel VV, Kashtanova DA, Rummyantseva AM, Yudin VS, Makarov VV, Keskinov AA, Kraevoy SA, Yudin SM, Strazhesko ID. The interplay between hormonal, metabolic status and cognitive functions in long-living individuals. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):425–432. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203380

Введение

Под термином «когнитивные расстройства» (КР) понимают приобретенное снижение когнитивных функций (внимания, памяти, речи, восприятия, праксиса и управляющих функций) относительно исходного уровня [1]. Распространенность КР прогрессирует с возрастом. Согласно результатам метаанализа данных стран Западной и Восточной Европы (2021 г.) среди лиц в возрасте 65 лет и старше распространенность выраженных КР или деменции составляет от 5,7 до 10,1% (в среднем деменция выявляется у 7,1% лиц старше 65 лет), значение этого показателя, как правило, выше в более старших возрастных группах [2]. Данные о распространенности КР в популяции долгожителей варьируют в зависимости от изучаемой когорты и метода оценки КР от 24 до 85% [3–5]. Например, по данным Т. Perls, доля когнитивно сохранных лиц старше 100 лет составляет всего 15–25% [6]. В российском исследовании Р.И. Исаева и соавт.

продемонстрировано, что у 69% институционализированных долгожителей отмечаются когнитивные нарушения, достигающие степени деменции [7]. КР могут возникать вследствие различных причин и приводят к снижению автономности и увеличению зависимости в повседневной жизни, оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников, создают дополнительную нагрузку на систему здравоохранения и на всю экономику в целом. В связи с этим становятся особенно актуальными исследования, целью которых является изучение потенциальных диагностических и терапевтических подходов к КР.

Самой частой причиной КР и деменции у долгожителей, как и у всех пациентов старше 60 лет, является болезнь Альцгеймера (БА): на ее долю приходится не менее 40–70% случаев этого заболевания, второе место по распространенности занимают сосудистая и смешанная деменция (сочетание БА и сосудистой деменции) [8]. Нозологическая диагности-

Юдин Владимир Сергеевич – канд. биол. наук, дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ ЦСП ФМБА России

Макаров Валентин Владимирович – канд. биол. наук, зам. дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии по научно-экспериментальной работе ФГБУ ЦСП ФМБА России

Кескинов Антон Артурович – канд. мед. наук, канд. экон. наук, зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Краевой Сергей Александрович – канд. мед. наук, первый зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Стражеско Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ОСП РГНЦ ФГАОУ ВО «РНПМ» им. Н.И. Пирогова»

Vladimir S. Yudin – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-7831-4734

Valentin V. Makarov – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-9495-0266

Anton A. Keskinov – Cand. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Econ.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-7378-983X

Sergey A. Kraevoy – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-1775-9235

Sergey M. Yudin – D. Sci. (Med.), Prof., Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-7942-8004

Irina D. Strazhesko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3657-0676

ка деменции крайне важна для определения тактики лечения, она осуществляется на основании комплексного анализа жалоб пациента, информации от родственников или ухаживающих лиц, изучении нейрокогнитивного и психоэмоционального статуса, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования [9].

Для оценки состояния познавательной и аффективной сферы у пожилых пациентов широко применяются специализированные шкалы и опросники. Они позволяют подтвердить наличие когнитивных нарушений, помогают определить их профиль и косвенно оценить степень выраженности, а также выявить расстройства эмоциональной сферы, такие как симптомы депрессии, что крайне важно для диагностики и дифференциальной диагностики деменции. Одной из наиболее часто используемых как в клинической практике, так и в научных исследованиях скрининговых шкал является Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС). Т. Neeren и соавт. продемонстрировано, что данный тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления деменции в популяции лиц старше 90 лет [10].

В ряде работ показано, что использование Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) может быть полезно для дифференциальной диагностики БА и деменции, связанной с цереброваскулярными заболеваниями [11]. Данный тест с большей чувствительностью, чем КШОПС, выявляет нарушение исполнительных функций, что наиболее характерно для сосудистой деменции в отличие от БА, при которой, особенно на ранних этапах, преимущественно отмечается снижение памяти. Данные литературы по применению БТЛД у долгожителей крайне ограничены. Однако в работе А. Iavagone и соавт. продемонстрировано, что БТЛД является надежным инструментом для оценки исполнительных функций, в том числе у людей старше 90 лет [12]. Несмотря на потенциальную ценность в качестве инструментов для дифференциальной диагностики деменции, результаты по шкалам КШОПС и БТЛД часто коррелируют между собой.

Другим состоянием, имеющим высокую степень коморбидности с деменцией, является депрессия, которая диагностируется у долгожителей с помощью Гериатрической шкалы депрессии (ГШД-5).

В настоящее время все более широко изучаются взаимосвязи когнитивного статуса долгожителей с социально-экономическими факторами образа жизни, а также с особенностями их соматического и гериатрического статуса. Одной из важнейших задач таких работ является поиск модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования КР, воздействуя на которые, потенциально возможно снизить частоту нарушений когнитивных функций в данной группе пациентов. Так, в исследовании В.В. Еремы и соавт. [13] продемонстрировано, что основными среднесрочными социально-экономическими факторами, ассоциированными с сохранным когнитивным статусом долгожителей, являются наличие хобби, физическая активность, забота о домашнем животном, высшее образование, работа преимущественного умственного характера и высокий уровень дохода на пике профессиональной деятельности, а также приверженность религии.

Среди гормонально-метаболических показателей наиболее известными являются ассоциации КР с витамином D и показателями липидного обмена, которые наблюдаются и в выборке долгожителей. Ранее нами выявлена стойкая ассоциация между КР и уровнем витамина D у лиц старше 90 лет [14]. Показано, что долгожители с низким уровнем витамина D имели более высокий риск развития когнитивных нарушений. При этом важно отметить, что распространенность дефицита витамина D в данной выборке оказалась крайне высокой и составила 86,7%. Также для долгожителей продемонстрирована ассоциация КР с низкими значениями

ями общего холестерина (ОХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и высокими значениями ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [15]. В китайском исследовании с участием 549 пациентов в возрасте от 65 до 97 лет показано, что низкий уровень АпоА-1 связан с более высоким риском развития когнитивных нарушений. В работе австралийских авторов изучались показатели различных аполипопротеинов у лиц возрасте от 70 до 90 лет с умеренным КР и без когнитивных нарушений, период наблюдения составил 2 года. Показано, что низкий уровень АпоА-1 являлся наиболее значимым предиктором когнитивного снижения в обеих группах пациентов [16]. Также с наличием КР у долгожителей ранее оказались связаны низкие значения уровня глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [17].

Однако с учетом коморбидности состояний, диагностируемых с помощью упомянутых шкал КШОПС, БТЛД и ГШД-5, невозможно сказать однозначно, с каким из них связаны найденные ассоциации. Остается открытым вопрос о существовании гормонально-метаболических маркеров, которые связаны только с определенным проявлением нарушений когнитивного статуса. В этом исследовании мы попытались расширить представления о взаимосвязи гормонально-метаболических показателей с когнитивным и аффективным статусом за счет попытки провести стратификацию долгожителей, основанную на совместном использовании всех трех перечисленных шкал.

Материалы и методы

Набор участников

В исследование включены 3494 человека в возрасте от 90 лет. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка. У всех участников забраны образцы крови для дальнейшей оценки следующих биохимических показателей: глюкоза (фотометрический метод), альбумин, общий белок и его фракции, С-реактивный белок (биуретовый метод), гликированный гемоглобин – HbA_{1c} (капиллярный электрофорез), АпоА-1, аполипопротеин В – АпоВ (иммунотурбидиметрический метод), а также следующих гормональных показателей: тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин (свТ₃), ИФР-1, кортизол, тестостерон, эстрадиол, витамин 25(ОН)D, адипонектин, лептин, инсулин (хемилюминесцентный анализ).

Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ФГБУ ЦСП ФМБА России, одобрено локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 30 от 24.12.2019).

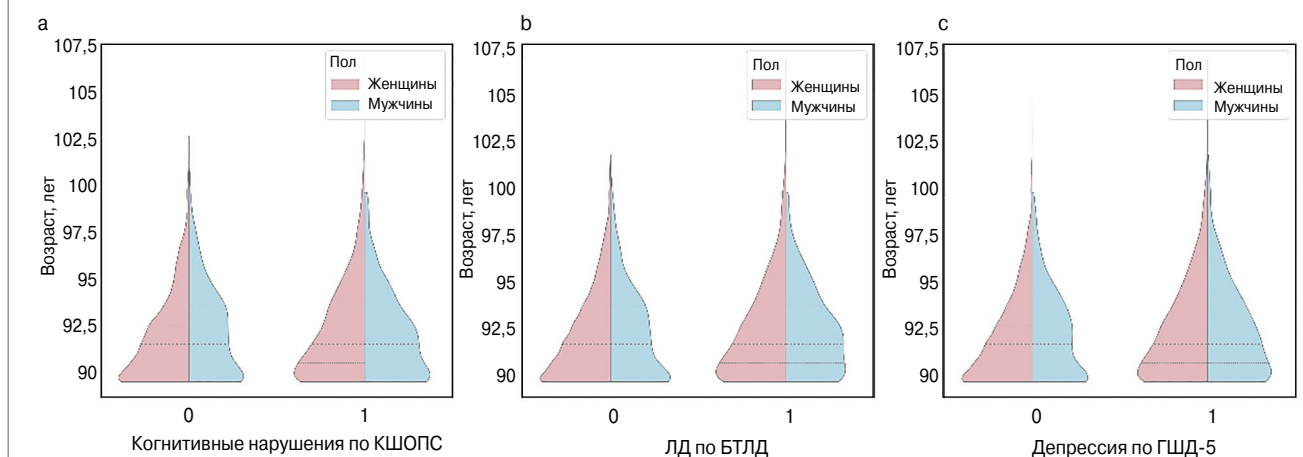
Оценка когнитивного и психического статуса

Для оценки когнитивного и психического статуса проводили анализ анамнестических данных, а также скрининговое нейропсихологическое тестирование с использованием КШОПС, БТЛД, ГШД-5.

Наличие и степень выраженности КР оценивали по шкале КШОПС. В соответствии со степенью выраженности КР участники разделены на 2 группы: 0 – нет нарушений когнитивных функций или додементные когнитивные нарушения (КШОПС≥24), 1 – выраженные когнитивные нарушения, достигающие деменции легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности (КШОПС<24).

Наличие лобной дисфункции (ЛД) определялось по шкале БТЛД. В соответствии со степенью выраженности ЛД участники разделены на 2 группы: 0 – нет нарушений (БТЛД≥11), 1 – ЛД (БТЛД<11). Отсечка в 11 баллов выбрана на основании исследования А. Slachevsky и соавт. как наиболее подходящая для дифференцировки разных типов деменции на основе совокупной оценки с помощью шкал КШОПС и БТЛД [11].

Рис. 1. Половозрастное распределение участников в группах, определенных по каждой из шкал, используемых для оценки когнитивного и психического статуса.



Симптомы депрессии оценивались с использованием ГШД-5. Участники разделены на 2 группы в соответствии со степенью выраженности депрессивных симптомов: 0 – нет нарушений (ГШД-5<2), 1 – вероятная депрессия (ГШД-5≥2).

Статистический анализ

Для статистического анализа и визуализации данных использовался язык программирования R версии 4.2.2 с применением специализированного программного обеспечения Rstudio, а также язык программирования Python версии 3.9.12. Значения $p \geq 0,001$ репортировались с 3 десятичными знаками; значения $p < 0,001$ репортировались как «<0,001». Количественные переменные описаны следующим образом: Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

Для анализа взаимосвязи гормонально-метаболического статуса участника и его когнитивного статуса использовались следующие переменные: ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП (по Фридвальду), глюкоза, HbA_{1c} , инсулин, АпоА-1, АпоВ, ИФР-1, свT_3 , тестостерон, эстрадиол, тиреотропный гормон, кортизол, витамин D, адипонектин, лептин.

Все рассчитанные p -value представлены в статье с учетом поправки Бонферрони–Холма на множественную проверку гипотез. Уровень значимости для поправленного p -value установлен на уровне 0,05. Межгрупповое сравнение для непрерывных показателей проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Для введения поправки на пол и возраст строились многофакторные логистические модели, где целевой переменной выступало наличие или отсутствие исследуемого состояния, а предикторами – пол, возраст и изучаемый параметр. Величина эффекта (d) рассчитывалась по Коэну. Значение $d < 0,2$ рассматривалось как небольшая величина эффекта, от 0,2 до 0,8 – средняя, $d > 0,8$ – большая.

Для кластеризации долгожителей по их когнитивному и психическому статусу использовался алгоритм Agglomerative Clustering библиотеки scikit-learn языка программирования Python 3.9.12. В качестве переменных, на которых строилась кластеризация, выбраны значения по шкалам КШОПС, БТЛД, ГШД-5. Оптимальное количество кластеров определялось визуально на основе иерархического дерева. Итоговое количество кластеров – 5. Межгрупповое сравнение кластеров по непрерывным показателям проводилось с использованием критерия Краскала–Уоллиса.

Результаты

Описание выборки

В исследование включены 3494 человека. Медиана возраста составила 92 [90, 94] года, 75,5% (2639) участников – женщины. Для оценки нейропсихического статуса использовались три шкалы: КШОПС, БТЛД и ГШД-5.

Их медианные значения составили 24,00 [20,00; 26,00], 13,00 [9,00; 15,00] и 1,00 [0,00; 3,00] соответственно. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции по КШОПС, выявлены у 49% участников, ЛД по шкале отмечалась у 35% пациентов, симптомы депрессии по ГШД-5 – у 45% обследованных долгожителей.

По каждой шкале проведено бинарное разделение в соответствии с отсечками, описанными в разделе «Материалы и методы». Половозрастной состав групп, полученных в каждом случае, представлен на рис. 1.

Когнитивные нарушения по шкале КШОПС

Для анализа использовали 2 группы участников, разделенные по наличию когнитивных нарушений следующим образом: группа 0 включала участников с нормальным когнитивным статусом или додементными когнитивными нарушениями (КШОПС≥24), группа 1 – участников с деменцией легкой, умеренной и тяжелой степени (КШОПС<24). Половозрастной состав групп представлен на рис. 1, а. Группы сравнивались по перечню метаболических параметров. Результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 1 (перечислены только те параметры, ассоциация которых со степенью выраженности когнитивных нарушений оказалась статистически значимой).

С когнитивными нарушениями значимо ассоциированы индекс массы тела (ИМТ), ОХС, ХС ЛПВП, АпоА-1, инсулин, ИФР-1, свT_3 , витамин D и эстрадиол (рассматривался только среди женщин). Однако при введении поправки на пол и возраст ассоциация инсулина с когнитивными нарушениями теряет свою значимость. Более того, исходя из величины эффекта по Коэну, мы видим, что для большинства параметров различия в группах незначительны ($d < 0,2$). Средняя величина эффекта наблюдается для ХС ЛПВП ($d = 0,23$), АпоА-1 ($d = 0,3$), свT_3 ($d = 0,2$) и витамина D ($d = 0,28$). Все четыре перечисленных фактора оказались протективными – более высокие значения наблюдались в группе участников без когнитивных нарушений.

ЛД по шкале БТЛД

В этом случае для анализа использовали группы участников, разделенные в зависимости от ЛД. Группа 0 включала участников без ЛД (БТЛД≥11), группа 1 – участников с ЛД (БТЛД<11). Половозрастной состав групп представлен на рис. 1, б. Группы сравнивались по перечню метаболических параметров. Результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 2 (перечислены только те параметры, ассоциация которых со степенью выраженности ЛД оказалась статистически значимой).

По результатам анализа обнаружены ассоциации с некоторыми параметрами, ставшими общими для ЛД и КР

Таблица 1. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием когнитивных нарушений по шкале КШОПС (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным когнитивным статусом или додементными когнитивными нарушениями (КШОПС $\geq$ 24); N=1714 (49%)	Участники с когнитивными нарушениями легкой, умеренной и тяжелой степени (КШОПС<24); N=1780 (51%)	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта по Коэну (d)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ИМТ, кг/м ²	25,70 [23,40; 28,60]	25,10 [22,80; 28,00]	<0,001	0,14	0,968	0,001
ХС, ммоль/л	4,79 [3,92; 5,55]	4,60 [3,79; 5,41]	0,024	0,09	0,914	0,015
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 [1,00; 1,54]	1,13 [1,00; 1,42]	<0,001	0,23	0,555	<0,001
АпоА-1, мг/дл	136,00 [116,00; 157,00]	127,00 [110,00; 147,00]		0,3	0,989	
Инсулин, мкЕд/мл	6,80 [4,70; 10,60]	6,10 [4,00; 10,60]	0,004	0,03	0,998	1
ИФР-1, нг/мл	105,00 [81,40; 135,40]	95,95 [73,78; 128,78]	<0,001	0,17	0,996	<0,001
свТ ₃ , пмоль/л	3,60 [3,00; 4,00]	3,40 [3,00; 3,90]		0,2	0,770	
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [7,00; 15,00]	8,00 [5,00; 12,00]		0,28	0,969	
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	46,00 [36,00; 68,00]	50,00 [36,00; 73,00]	0,002	-0,12	1,003	0,043*

Примечание. ОШ – отношение шансов; *здесь и далее в табл. 3: с поправкой только на возраст.

Таблица 2. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием ЛД по шкале БТЛД (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным когнитивным статусом (БТЛД $\geq$ 11); N=2265	Участники с ЛД (БТЛД<11); N=1229	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта по Коэну (d)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ИМТ, кг/м ²	25,60 [23,50; 28,30]	25,00 [22,30; 28,30]	<0,001	0,12	0,970	0,009
ХС, ммоль/л	4,62 [3,78; 5,45]	4,81 [3,98; 5,55]	0,014	-0,11	1,070	0,215
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,75 [2,00; 3,45]	2,90 [2,18; 3,56]	<0,001	-0,15	1,126	0,008
АпоА-1, мг/дл	133,00 [114,00; 153,00]	129,00 [112,00; 149,00]	0,034	0,14	0,994	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,50; 5,60]	5,00 [4,60; 5,90]	0,007	-0,09	1,062	0,118
НbA _{1c} , %	5,70 [5,40; 6,00]	5,60 [5,30; 5,90]	0,027	0,10	0,880	0,167
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [6,00; 14,00]	8,00 [5,00; 11,00]	<0,001	0,23	0,973	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	26,15 [8,95; 61,10]	32,60 [11,06; 72,05]		-0,13	1,002	0,075

Таблица 3. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием депрессии по шкале ГШД-5 (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным психическим статусом (ГШД-5<2); N=1914	Участники с депрессией (ГШД-5 $\geq$ 2); N=1580	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта (по Коэну)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ХС, ммоль/л	4,57 [3,73; 5,44]	4,80 [3,98; 5,55]	0,003	-0,14	1,084	0,06
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,74 [2,00; 3,44]	2,90 [2,13; 3,57]	<0,001	-0,15	1,123	0,008
АпоВ, мг/дл	87,00 [70,00; 105,00]	89,00 [72,00; 109,00]	0,029	-0,10	1,003	0,461
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,40; 5,60]	5,00 [4,60; 5,90]	<0,001	-0,13	1,089	0,003
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [6,00; 15,00]	8,00 [6,00; 12,00]	<0,001	0,15	0,985	0,004
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	47,00 [36,00; 68,00]	50,00 [36,00; 73,00]	0,032	-0,10	1,003	0,182*

по КШОПС: ИМТ, ХС, АпоА-1 и витамином D. Однако при введении поправки на пол и возраст ассоциация ОХС с ЛД теряла свою статистическую значимость. Уникально с ЛД оказались связанными ХС ЛПНП, глюкоза, НbA_{1c} и адипонектин, однако из этих параметров после поправки на пол и возраст сохранился только ХС ЛПНП. Наибольшей величиной эффекта в данном случае обладал витамин D (d=0,23).

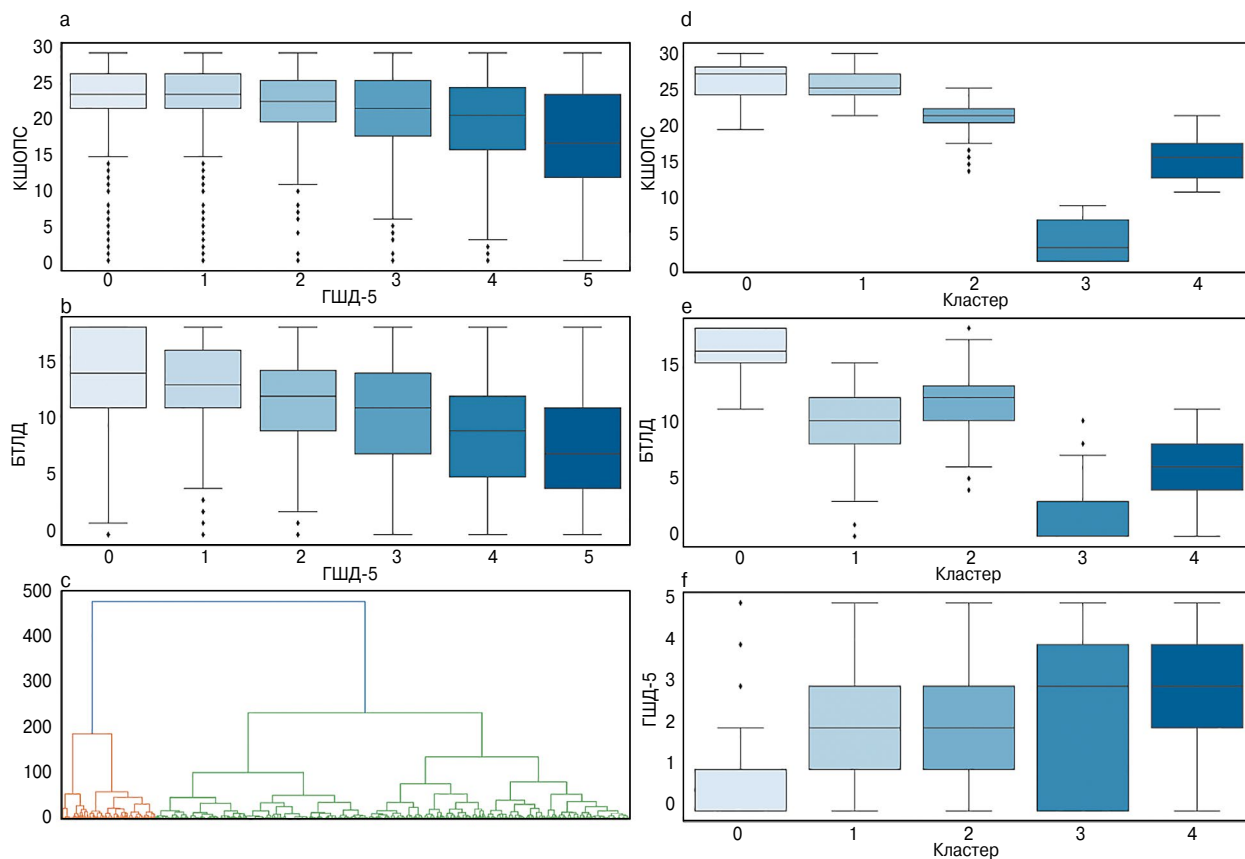
Симптомы депрессии по шкале ГШД-5 и ее взаимосвязь с когнитивным статусом

Дополнительно проанализированы симптомы депрессии по шкале ГШД-5 у представителей данной выборки долгожителей. Половозрастной состав групп, выделенных

по наличию вероятной депрессии, представлен на рис. 1, с, межгрупповое сравнение по метаболическим параметрам – в табл. 3.

С наличием депрессии оказались связаны ОХС, ХС ЛПНП, АпоВ, глюкоза, витамин D, эстрадиол для женщин. При введении поправок на пол и возраст статистическую значимость сохраняют только ХС ЛПНП, глюкоза и витамин D. Интересно, что по набору значимых ассоциаций депрессия по шкале ГШД-5 имеет больше пересечения с ЛД по БТЛД, чем с когнитивными нарушениями по КШОПС. Аналогичную картину мы наблюдаем и при рассмотрении корреляции между самими показателями шкал: ГШД-5 оказывается сильнее скоррелированной с БТЛД (рис. 2, b), чем с КШОПС (рис. 2, a).

Рис. 2. Взаимосвязь между тремя шкалами для оценки когнитивного и психического статуса: *a* – взаимосвязь между шкалами КШОПС и ГШД-5; *b* – взаимосвязь между шкалами БТЛД и ГШД-5; *c* – иерархическая кластеризация участников исследования на основе результатов трех шкал; *d* – результаты тестирования по шкале КШОПС участников из разных кластеров; *e* – результаты тестирования по шкале БТЛД участников из разных кластеров; *f* – результаты тестирования по шкале ГШД-5 участников из разных кластеров.



Для определения паттернов в когнитивном и психическом статусе долгожителей и рассмотрения коморбидности рассматриваемых состояний проведен кластерный анализ (рис. 2, *c*), по результатам которого исследуемая выборка долгожителей разделена на 5 групп. Интересно, что обнаруженные кластеры не отличаются по возрасту – медиана составила 92 года во всех пяти группах. Межгрупповое сравнение кластеров по метаболическим показателям представлено в табл. 4, значения шкал КШОПС, БТЛД и ГШД-5 для участников в каждом кластере представлены на рис. 2, *d-f* соответственно.

Кластер 0 включает в себя участников с нормальным когнитивным и психическим статусом (высокие баллы по шкалам КШОПС и БТЛД и низкие баллы по шкале ГШД-5). Именно в этом кластере наблюдаются участники с самым высоким уровнем витамина D, ИФР-1, лептина. Кластер 1 соотносится с группой с ЛД и высокими баллами по шкале КШОПС, кластер 2 – с группой с выраженными когнитивными нарушениями по КШОПС без ЛД. Интересно, что для этих двух кластеров характерно одинаковое распределение баллов по ГШД-5 с медианой в 2 балла. Кластеры 3 и 4 характеризуются наличием как ЛД, так и КР по КШОПС. При этом кластер 3 содержит наблюдения с наименьшими показателями по КШОПС, а в кластере 4 по обеим шкалам наблюдаются средние по выборке, но соответствующие снижению когнитивных функций значения. Медианы ГШД-5 в обоих кластерах находятся на уровне 3 баллов, однако нижний квартиль в кластере 4 находится выше, что свидетельствует о наличии в этом кластере самых высоких значений по шкале депрессии, что, по всей видимости, объясняется низкой чувствительностью ГШД-5 для оценки депрессивных симптомов у пациентов с тяжелой деменцией. Важно отметить, что кластер 3 отличается метаболически-

ми маркерами, характерными для недостаточного питания, относительно других групп долгожителей (табл. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование имело целью разграничить гормонально-метаболические маркеры, ассоциированные с различными типами КР. Исходя из полученных результатов удалось установить, что баллы по шкале ГШД-5 имеют более сильную корреляцию с баллами по шкале БТЛД, чем по шкале КШОПС, в связи с чем наборы параметров, значимо ассоциированных с депрессией и ЛД, во многом совпадают. При переходе к анализу кластеров, полученных на основании показателей каждой из трех шкал, интересным наблюдением является отсутствие параметров, которые являлись бы строго скоррелированы с результатами по шкале ГШД-5 (см. табл. 4) – все они имеют более очевидную связь с одной из других шкал (исходя из сравнения медианных уровней в группах), т.е. гормонально-метаболические маркеры, которые отмечены как ассоциированные с депрессией, на самом деле связаны с когнитивной дисфункцией. Также интересно отметить, что наибольшие значения по шкале ГШД-5 наблюдались не в том кластере, который характеризовался самыми низкими значениями по КШОПС и БТЛД, а в том, который демонстрировал чуть более высокие значения, которые тем не менее соответствуют наличию заболевания, что может означать большую подверженность аффективным нарушениям у долгожителей с начальными проявлениями КР, а также быть обусловленным низкой чувствительностью ГШД-5 в отношении выявления депрессивной симптоматики у пациентов с грубым когнитивным дефектом.

При этом оценки когнитивного статуса по КШОПС и по БТЛД имели как общие, так и различные ассоциации с по-

Таблица 4. Сравнение кластеров по различным параметрам (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Кластер					p-value (тест Краскела- Уоллиса)
	0 (N=1309)	1 (N=723)	2 (N=881)	3 (N=172)	4 (N=409)	
ИМТ, кг/м ²	25,70 [23,75; 28,65]	25,40 [23,30; 28,40]	25,40 [23,10; 28,10]	23,40 [20,70; 27,20]	24,80 [22,00; 27,70]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,00; 1,50]	1,22 [1,00; 1,52]	1,10 [0,99; 1,41]	1,19 [1,00; 1,49]	1,17 [1,00; 1,42]	
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,80 [2,04; 3,45]	2,77 [2,00; 3,54]	2,70 [2,00; 3,50]	2,98 [2,35; 3,50]	2,93 [2,24; 3,51]	0,038
АпоА-1, мг/дл	133,00 [114,00; 155,00]	136,00 [118,00; 155,00]	130,00 [112,00; 149,00]	120,00 [105,75; 143,00]	125,00 [109,50; 145,50]	<0,001
НbA _{1c} , %	5,70 [5,40; 6,00]	5,60 [5,40; 6,00]	5,70 [5,40; 6,00]	5,50 [5,20; 5,80]	5,60 [5,30; 5,90]	
Инсулин, мкМЕ/мл	6,60 [4,60; 10,05]	7,00 [4,70; 11,30]	6,40 [4,30; 10,75]	5,10 [3,52; 8,30]	6,30 [4,00; 11,90]	
ИФР-1, нг/мл	104,50 [80,60; 136,20]	103,95 [80,15; 133,20]	97,30 [75,70; 127,50]	88,00 [62,45; 121,05]	96,50 [75,00; 128,40]	
свТ ₃ , пмоль/л	3,60 [3,10; 4,00]	3,50 [3,00; 3,90]	3,40 [3,00; 3,90]	3,30 [2,80; 3,70]	3,50 [3,00; 3,90]	
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	10,00 [7,00; 15,00]	9,00 [6,00; 13,00]	8,00 [6,00; 12,00]	5,00 [4,00; 8,75]	7,00 [5,00; 11,00]	
Адипонектин, мкг/мл	32,70 [9,77; 67,05]	25,00 [9,07; 63,75]	20,05 [8,00; 55,98]	33,75 [10,95; 71,75]	38,65 [11,24; 78,25]	0,001
Лептин, нг/мл	14,70 [5,27; 34,20]	13,00 [5,13; 33,62]	14,20 [5,16; 33,75]	8,50 [2,79; 16,00]	10,30 [4,55; 30,25]	
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	46,00 [36,00; 68,00]	47,00 [36,00; 67,25]	48,00 [36,00; 71,50]	57,00 [36,00; 88,00]	53,00 [36,00; 73,00]	0,004

казателями метаболического статуса. Среди общих имелся витамин D, для которого наблюдалось снижение как в группах КР и ЛД при бинарном сравнении, так и по мере ухудшения когнитивного статуса при сравнении кластеров. При проведении кластерного анализа самые низкие показатели витамина D выявлены в кластере пациентов с минимальными баллами по шкалам КШОПС и БТЛД и высокими – по шкале ГШД-5 (кластер 3), а наиболее высокие – в кластере 1 без когнитивных нарушений, ЛД и симптомов депрессии. Таким образом, результаты проведенного нами исследования в очередной раз продемонстрировали связь между уровнем витамина D и состоянием когнитивной и аффективной сфер у долгожителей, описанную ранее в ряде отечественных и зарубежных работ [14, 18]. Механизмы, за счет которых реализуется связь между уровнем витамина D и психоневрологическим статусом долгожителей, а также характер этой связи продолжают оставаться предметом дискуссий. Установлено, что рецепторы к витамину D имеются в коре головного мозга и гиппокампе человека, также известно, что 25(ОН)D способствует выработке факторов роста нервов [19]. Имеются данные, что витамин D обладает также антиоксидантными свойствами, однако попытки применения препаратов 25(ОН)D с антиоксидантной целью не увенчались успехом [20]. Не исключено также, что ассоциация уровня витамина D с КР обусловлена тем, что пациенты с деменцией часто потребляют меньше продуктов, содержащих витамин D, и реже подвергаются инсоляции.

Полученные нами результаты исследования демонстрируют, что у долгожителей как с выраженными когнитивными нарушениями по КШОПС, так и с ЛД по БТЛД отмечаются более низкие показатели ХС ЛПВП и АпоА-1, чем у лиц без КР. Однако наибольшую корреляцию эти параметры показывают со значением по шкале КШОПС. Это особенно отчетливо заметно при сравнении кластера 0 (нормальный когнитивный статус) с кластером 1 (ЛД с нормальными показателями КШОПС). Здесь можно заметить, что, несмотря на снижение по шкале БТЛД, уровень АпоА-1 и ХС ЛПВП остается стабильно высоким, тогда как в других кластерах, для которых характерны более низкие значения по баллам КШОПС, наблюдается снижение уровня обоих параметров. Проведенное ранее французское исследование с участием 98 пациентов с БА (средний возраст – 75,7±5,27 года) также продемонстрировало корреляцию АпоА-1 не только с наличием, но и с тяжестью деменции [21, 22]. Таким образом, по всей видимости, протективный эффект АпоА-1 в отношении когнитивных функций имеет наибольшее значение

при нейродегенеративных деменциях и потенциально реализуется через механизмы подавления нейровоспаления и амилоидогенеза [23].

Адипонектин – это белок плазмы, секретируемый жировой тканью, обладающий антидиабетическими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Первоначально считалось, что его основная роль заключается только в контроле обмена веществ [24]. Позже рецепторы адипонектина обнаружены также в различных областях головного мозга, включая гипоталамус, гиппокамп и кору головного мозга [25]. По данным нашего исследования, уровень адипонектина является ведущим фактором для разделения участников на группы по наличию ЛД. С прогрессированием ЛД по баллам БТЛД также связан уровень лептина. По мере усугубления тяжести когнитивного дефицита и эмоциональных нарушений отмечается тенденция к снижению концентрации ИФР-1 и уровня инсулина. Такие изменения могут быть связаны в том числе с особенностями диеты пациентов с деменцией и депрессией (уменьшение количества приемов пищи, потребление пищи с низкой калорийностью и низким гликемическим индексом).

Помимо этого ИФР-1 может влиять на морфофункциональную организацию синапсов [26], обладает нейропротективным эффектом за счет подавления процессов перекисного окисления и иммунного воспаления, а также участвует в регуляции процессов апоптоза [27]. В нашем исследовании наиболее высокие уровни ИФР-1 отмечались у пациентов без когнитивных и аффективных расстройств (кластер 1), а наиболее низкие – у пациентов с тяжелыми нарушениями когнитивных функций и выраженными депрессивными симптомами (кластер 3), что соотносится с данными ранее проведенных работ [17] и служит подтверждением протективной роли ИФР-1 в отношении когнитивного статуса.

Важно отметить, что выявленные ассоциации между когнитивными нарушениями и гормонально-метаболическими факторами могут быть как прямыми, так и косвенными. Более того, исследования с одномоментным дизайном не позволяют оценить направление причинно-следственных связей. Для решения этой задачи необходима проверка полученных результатов в будущих исследованиях, в том числе с проспективным дизайном.

Закключение

Таким образом, нам удалось подтвердить многие ранее найденные ассоциации с КР на выборке российских дол-

гожителей. Более того, в работе показано, что с ЛД и КР диагностируемыми с помощью КШОПС, могут быть связаны различные гормонально-метаболические маркеры. Эти результаты могут быть в дальнейшем использованы для проведения проспективных и интервенционных исследований, нацеленных на поиск терапевтических мишеней и методов дифференциальной диагностики.

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.

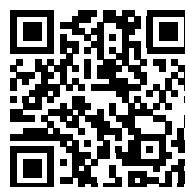
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 30 от 24.12.2019). 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 Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №30 dated 24.12.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137 [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20211211036
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-25. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Nybo H, Petersen HC, Gaist D, et al. Predictors of mortality in 2,249 nonagenarians – the Danish 1905-Cohort Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1365-73. DOI:10.1046/j.1532-5415.2003.51453.x
- Molino-Lova R, Sofi F, Pasquini G, et al. The Mugello study, a survey of nonagenarians living in Tuscany: design, methods and participants' general characteristics. *European J Intern Med*. 2013;24(8):745-9. DOI:10.1016/j.ejim.2013.09.008
- Herr M, Arvieu JJ, Robine JM, et al. Health, frailty and disability after ninety: Results of an observational study in France. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;66:166-75. DOI:10.1016/j.archger.2016.06.002
- Perls T. Dementia-free centenarians. *Exper Gerontol*. 2004;39(11-12):1587-93. DOI:10.1016/j.exger.2004.08.015
- Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Стражеско И.Д., и др. Когнитивный статус институционализированных долгожителей. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(6):63-9 [Isaev RI, Mkhitarian EA, Strazhesko ID, et al. Cognitive status in institutionalized oldest old. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(6):63-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2022-27-6-63-69
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Res Int*. 2014;3:1-8. DOI:10.1155/2014/908915
- Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *РМЖ*. 2017;25:1880-3 [Tkacheva ON, Cherdak MA, Mkhitarian EA Examination of patients with cognitive impairments. *RMJ*. 2017;25:1880-3 (in Russian)].
- Heeren TJ, Lagaay AM, von Beek WC, et al. Reference values for the Mini-Mental State Examination (MMSE) in octo- and nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(10):1093-6. DOI:10.1111/j.1532-5415.1990.tb01371.x
- Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, et al. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1104-7. DOI:10.1001/archneur.61.7.1104
- Iavarone A, Lorè E, De Falco C, et al. Dysexecutive performance of healthy oldest old subjects on the Frontal Assessment Battery. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(5-6):351-6. DOI:10.1007/BF03337760
- Ерема В.В., Мамчур А.А., Каштанова Д.А., и др. Связь между когнитивным статусом долгожителей Центрального федерального округа Российской Федерации и социально-экономическими факторами: анализ ассоциаций. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(2):303-19 [Erema VV, Mamchur AA, Kashtanova DA, et al. Relationship between the cognitive status of the long-living adults of the Central Federal District of the Russian Federation and socioeconomic factors: analysis of associations. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):303-19 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2024-10-2-1-0
- Мачехина Л.В., Балашова А.В., Ткачева О.Н., и др. Витамин D и герiatricкий статус: когортное исследование долгожителей центрального региона Российской Федерации. *Российский журнал герiatricкой медицины*. 2024;1(17):21-9 [Machekhina LV, Balashova AV, Tkacheva ON, et al. Vitamin D and Geriatric Assessment: A Cross-Sectional Study on the Cohort of Centenarians in the Central Region of Russian Federation. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;1(17):21-9 (in Russian)].
- Mamchur A, Zelenova E, Dzhumaniazova I, et al. Cognitive Impairment in Nonagenarians: Potential Metabolic Mechanisms Revealed by the Synergy of In Silico Gene Expression Modeling and Pathway Enrichment Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3344. DOI:10.3390/ijms25063344
- Song F, Poljak A, Crawford J, et al. Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals. *PLoS One*. 2012;7(6):e34078. DOI:10.1371/journal.pone.0034078
- Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17:305-23. DOI:10.1016/j.cytogr.2006.02.002
- Ly Y, Mao C, Yin Z, et al. Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS): a cohort profile. *BMJ Open*. 2019;9(10). DOI:10.1136/bmjopen-2018-026513
- Jeong SP, Sharma N, An SSA. Role of Calcitriol and Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4806. DOI:10.3390/ijms25094806
- Russo C, Valle MS, D'Angeli F, et al. Resveratrol and Vitamin D: Eclectic Molecules Promoting Mitochondrial Health in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7503. DOI:10.3390/ijms25147503
- Merched A, Xia Y, Visvikis S, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;21(1):27-30.
- Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, et al. Human apolipoprotein A-I binds 676 amyloid-beta and prevents Abeta-induced neurotoxicity. *J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1361-70.
- Zhang X, Geng T, Li N, et al. Associations of Lipids and Lipid-Lowering Drugs with Risk of Vascular Dementia: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;15(1):69. DOI:10.3390/nu15010069
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100. DOI:10.1093/jmcb/mjw011
- Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
- Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):149-57 [Ilyushchenko AK, Machekhina LV, Strazhesko ID, Tkacheva ON. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):149-57 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12934
- Frater J, Lie D, Bartlett P, McGrath JJ. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review. *Ageing Res. Rev*. 2018;42:14-27. DOI:10.1016/j.arr.2017.12.002



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
03.02.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
25.08.2025

Миокардиальная цитопротекция в лечении больных с ишемической болезнью сердца: сложные клинические случаи

Д.И. Даренский✉

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

Аннотация

Подбор адекватной и эффективной медикаментозной терапии пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) является одной из актуальных задач современной кардиологии. Несмотря на широкий спектр препаратов, у многих пациентов с хроническими формами ИБС возникают трудности подбора антиангинальной терапии. Использование триметазидина позволяет достичь желаемого клинического антиангинального эффекта на фоне его высокой безопасности и хорошей переносимости. В статье разобраны три клинических случая больных с хроническими формами ИБС, в которых показано эффективное присоединение к антиангинальной терапии триметазидина.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ишемия миокарда, антиангинальная терапия, триметазидин

Для цитирования: Даренский Д.И. Миокардиальная цитопротекция в лечении больных с ишемической болезнью сердца: сложные клинические случаи. Consilium Medicum. 2025;27(8):433–437. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203384

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

Myocardial cytoprotection in the treatment of patients with coronary artery disease: Complex clinical cases

Dmitry I. Darenskiy✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

The need to select appropriate and effective drug therapy for patients with coronary artery disease (CAD) is one of the urgent tasks of modern cardiology. Despite the wide range of drugs available, selecting antianginal therapy is challenging for many patients with chronic types of CAD. Trimetazidine provides the desired clinical antianginal effect with high safety and good tolerability. The article presents three clinical cases of patients with chronic types of CAD, demonstrating effective use of trimetazidine in combined antianginal therapy.

Keywords: coronary heart disease, stable angina, myocardial ischemia, antianginal therapy, trimetazidine

For citation: Darenskiy DI. Myocardial cytoprotection in the treatment of patients with coronary artery disease: Complex clinical cases. Consilium Medicum. 2025;27(8):433–437. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203384

Введение

Будущей причиной смертности в Российской Федерации остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. Несмотря на проводимый комплекс профилактических мероприятий, повышение доступности хирургических методов реваскуляризации миокарда и появление централизованных алгоритмов реабилитации для пациентов с ИБС, остается ряд нерешенных проблем, одной из которых является подбор адекватной и полноценной медикаментозной антиангинальной терапии (ААТ) [2]. Результаты двух крупных многоцентровых исследований COURAGE и ISCHEMIA продемонстрировали, что у пациентов со стабильными формами ИБС применение хирургических методов (коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) реваскуляризации миокарда в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией не приводит к достоверному улучшению долгосрочного прогноза [3, 4]. При этом непосредственно клинический эффект и рост качества жизни в период 3- и 5-летнего наблюдения приближаются к группе медикаментозной терапии [5]. Отдельно стоит подчеркнуть неадекватно частое использование именно хирургических

методов лечения, прежде всего в случаях со стенозами пограничной степени тяжести, функциональная значимость которых предварительно не оценена [6].

Говоря об оптимальной медикаментозной терапии ИБС, необходимо подчеркнуть, что она является многокомпонентной терапией, учитывающей индивидуальные особенности пациента и эффективность самого лечения, которая по общепринятым критериям включает в себя хотя бы один антиангинальный препарат, а также антитромботические и липидснижающие препараты. Кроме того, в данный список включаются иные препараты, необходимые для лечения таких сочетанных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), нарушения ритма сердца и т.д. [7].

Все антиангинальные препараты направлены на уменьшение выраженности ишемии миокарда и повышение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ИБС. Они разделены на две линии: 1-я линия – β-адреноблокаторы и антагонисты кальция, 2-я – ивабрадин, триметазидин, ранолазин, никорандил и нитраты длительного действия. Порядок их назначения определяется исходной частотой

Информация об авторе / Information about the author

✉ Даренский Дмитрий Иванович – канд. мед. наук, зав. вторым кардиологическим отделением Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: darenskiy.dmitrij@yandex.ru

✉ Dmitry I. Darenskiy – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: darenskiy.dmitrij@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1430-7268

сердечных сокращений (ЧСС), уровне артериального давления (АД) и наличием сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Так, при высоком уровне ЧСС приоритет отдается β -адреноблокаторам, недигидропиридиновым антагонистам кальция и ивабрадину, при высоком АД – дигидропиридиновым антагонистам кальция, а при наличии значимой систолической дисфункции миокарда не рекомендовано назначение антагонистов кальция. Существенные затруднения с подбором ААТ возникают в случае исходно низких значений АД или непереносимости ряда препаратов (чаще всего нитратов и антагонистов кальция). Кроме того, у некоторых пациентов несмотря на достижение целевого значения пульса (55–60 уд./мин) и давления на фоне приема препаратов 1-й линии и нитратов сохраняются типичные боли ангинозного характера. В таких случаях рационально назначать препараты 2-й линии, улучшающие показатели метаболизма миокарда [7]. Одним из наиболее изученных препаратов данной группы является триметазидин, который позволяет предотвратить снижение концентрации аденозинтрифосфата в кардиомиоцитах на фоне ишемии миокарда. Основной механизм его действия заключается в переключении основного механизма получения энергии с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, которое, в свою очередь, требует меньшего количества кислорода [8].

Использование триметазидина у пациентов, страдающих ИБС, продиктовано наличием достаточно широкой доказательной базы. Так, триметазидин продемонстрировал эквивалентную эффективность в сравнении с пропранололом [8] и нифедипином [9] в режиме монотерапии у пациентов со стабильной ИБС, обладая при этом преимуществом за счет отсутствия значимого влияния на ЧСС и АД. Доказанный клинический эффект триметазидина заключается в повышении толерантности к физическим нагрузкам, уменьшении частоты ангинозных приступов и повышении ишемического порога [10, 11]. Результаты российского исследования ПРИМА показали не только положительный клинический эффект триметазидина при хронических формах ИБС, но и его отличный профиль безопасности [12]. Положительный клинический эффект от добавления триметазидина к уже принимаемой комбинированной ААТ отмечен в целом ряде исследований: ТАСТ [13], TRIMPOL II [14], ТРИУМФ [15]. В другом российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ сравнивали клинический эффект добавления к терапии β -адреноблокаторами триметазидина и изосорбида динитрата (нитрата длительного действия). По результатам данного исследования триметазидин показал большую эффективность, чем нитрат длительного действия [16]. Наконец, отдельный положительный эффект отмечен у пациентов с ИБС и СД 2-го типа (СД 2). Данная категория пациентов наиболее уязвима в плане энергетического баланса на фоне ишемии миокарда, соответственно, для них важнее поддержание уровня аденозинтрифосфата в кардиомиоцитах. В исследовании TRIMPOL-I добавление триметазидина к комбинированной ААТ привело к достоверному снижению частоты приступов стенокардии, потребности в нитратах и увеличению толерантности к нагрузкам при проведении пробы с физической нагрузкой (исходно и на фоне добавления триметазидина) [17].

Таким образом, добавление триметазидина к ААТ дает достоверный положительный клинический эффект на любом этапе лечения пациентов с ИБС и при этом имеет хороший профиль безопасности.

Клинический случай №1

Пациент М., 67 лет, планово госпитализирован с жалобами на типичные боли ангинозного характера, которые возникают при малых нагрузках (при ходьбе до 200 м) и беспокоят его последние 3 мес. Страдает более 15 лет АГ,

максимальное АД – 200/100 мм рт. ст. В настоящее время на фоне терапии АД находится в пределах целевых значений. В 2012 г. поставлен диагноз СД 2, находится на пероральной сахароснижающей терапии (Гликлазид МВ 60 мг/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут, метформин 1000 мг/сут), гликемия – в пределах целевых значений. Через 3 года на фоне дебюта клиники стенокардии напряжения госпитализирован в ведомственную клинику. После получения положительного результата стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) направлен на коронарную ангиографию (КАГ), по результатам которой выявлено тяжелое многососудистое поражение. В то же время проведена операция коронарного шунтирования с наложением маммарного шунта к передней нисходящей артерии, аортокоронарных шунтов к диагональной ветви передней нисходящей артерии, огибающей артерии и правой коронарной артерии. Весной 2025 г. после возобновления клиники стенокардии напряжения на уровне III функционального класса амбулаторно консультирован кардиологом. К исходной терапии ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут и аторвастатином 40 мг/сут добавлены биспролол 5 мг/сут и амлодипин 10 мг/сут. Сами приступы рекомендовано купировать нитроглицерином короткого действия, однако они сохранялись при прежних нагрузках практически ежедневно, в связи с чем принято решение о госпитализации.

При поступлении на электрокардиограмме (ЭКГ) обнаружена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в остальном – без особенностей. В общеклиническом анализе крови – без особенностей: гемоглобин – 15,2 г/дл, лейкоциты – $9,0 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 183×10^9 /л. В биохимическом анализе крови уровень липопротеидов низкой плотности выше целевых значений – 1,6 ммоль/л (доза аторвастатина увеличена до 80 мг/сут), в остальном – без особенностей. По данным ЭхоКГ – без значимых отклонений (камеры не расширены, локальная и глобальная сократимость ЛЖ не нарушена). По результатам суточного мониторирования ЭКГ выявлены 3 эпизода достоверной депрессии сегмента ST на фоне физической нагрузки (при ходьбе по коридору), сопровождавшиеся болями ангинозного характера. Среднесуточная ЧСС составила 62 уд./мин. В связи с этим направлен на КАГ, по результатам которой выявлено: окклюзия всех нативных магистральных артерий в проксимальной трети, маммарокоронарный шунт к передней нисходящей артерии проходим, остальные шунты не визуализируются (рис. 1). Пациент консультирован кардиохирургом. С учетом функционирующего маммарокоронарного шунта проведение операции повторного коронарного шунтирования нецелесообразно ввиду высоких рисков. Специалист по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения также воздержался от попытки реканализации магистральных артерий из-за высокого риска периоперационных осложнений и высокой технической сложности вмешательства. По завершении обсуждения принято решение воздержаться от хирургического лечения и вернуться к этому вопросу лишь при дальнейшем ухудшении состояния пациента.

Следовательно, достичь антиангинальный эффект было необходимо именно за счет усиления медикаментозной терапии. К уже имеющейся ААТ 1-й линии биспрололом в дозе 5 мг/сут и амлодипином в дозе 10 мг/сут с учетом уже достигнутого оптимального значения ЧСС и АД решено добавить триметазидин (Депренорм ОД, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн») в дозе 70 мг/сут. На 3-и сутки после его назначения пациент отметил значительное улучшение самочувствия, в частности приступы стенокардии стали возникать реже, отсутствовали при малых нагрузках, дистанция ходьбы увеличилась с 200 до 400 м. При контрольном суточном мониторировании ЭКГ, выполненном в ту же госпитализацию, достоверной ишемической динамики не отмечено (рис. 2). По-

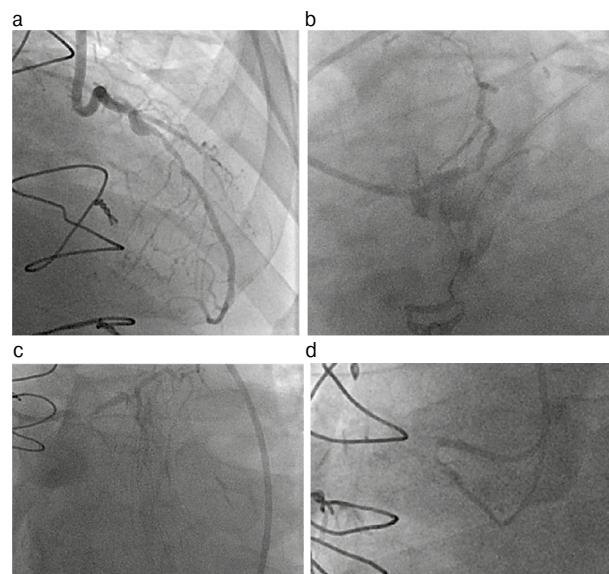
лученный результат расценен и пациентом, и врачом как удовлетворительный. Пациент выписан для дальнейшего амбулаторного наблюдения.

Клинический случай №2

Пациент В., 64 года, обратился за амбулаторной консультацией с жалобами на типичные боли ангинозного характера, возникающие при умеренных физических нагрузках (при ходьбе до 300–400 м, подъеме на 2–3-й этаж) и сопровождающиеся одышкой. Описанные пациентом ангинозные приступы беспокоят его несколько раз в неделю. Купируются самостоятельно или после приема нитроглицерина. В анамнезе у пациента около 10 лет АГ. С его слов, контроль давления он не вел. Полгода назад без предшествующей стенокардии перенес обширный инфаркт миокарда (ИМ) передней локализации. Однако вследствие позднего обращения за медицинской помощью (на 2-е сутки от начала болей) КАГ уже проводили планово. При КАГ выявлена окклюзия передней нисходящей артерии, в остальных магистральных артериях – без значимого стенозирования (рис. 3). Терапия на момент осмотра включала ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, сакубитрил/валсартан 50 мг 2 раза в сутки, дапаглифлазин 10 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут. При осмотре отсутствовали признаки застойной сердечной недостаточности, обращала на себя внимание выраженная гипотензия (100/70 мм рт. ст.), которая, со слов самого пациента, появилась после перенесенного ИМ и носит постоянный характер.

Пациенту рекомендовано плановое обследование. По данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 58 уд./мин, признаки обширного трансмурального поражения миокарда ЛЖ передне-перегородочной, передней и передне-боковой

Рис. 1. Коронарошунтограммы пациента М.: а – функционирующий маммарный шунт к передней нисходящей артерии; b, c – критическое терминальное стенозирование ствола левой коронарной артерии с переходом в окклюзию передней нисходящей и огибающей артерий; d – проксимальная окклюзия правой коронарной артерии.



локализации (комплексы по типу QS V_1 – V_4 , сниженный вольтаж $R V_5$). При проведении ЭхоКГ выявлены множественные зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ: гипо-, акинез средних и верхушечных сегментов, а также верхушки ЛЖ. Падение фракции выброса ЛЖ

Рис. 2. Фрагменты суточного мониторингирования ЭКГ:

a – при поступлении, отмечена достоверная депрессия сегмента ST до 2 мм горизонтального и косонисходящего типа (ЧСС – 96 уд./мин); *b* – после коррекции терапии на фоне аналогичного уровня ЧСС (ЧСС – 94 уд./мин).



составило до 24–26%. Недостаточность митрального и аортального клапанов умеренной степени, в остальном – без значимых отклонений. В общеклиническом анализе крови – без патологических отклонений. В биохимическом анализе крови уровень липопротеидов низкой плотности составил 1,3 ммоль/л. Остальные показатели (триглицериды, креатинин, печеночные трансаминазы, общий билирубин, глюкоза) – без значимых отклонений.

Принято решение об усилении ААТ. Назначение антагонистов кальция в данном случае признано нецелесообразным ввиду стойкой гипотензии. Рекомендовано назначение нитратов длительного действия (изосорбида динитрата в начальной дозе 20 мг 2 раза в сутки). Однако на следующей консультации пациент отметил крайне плохую переносимость нитратов длительного действия (выраженную гипотензию, слабость, головокружение). По этой причине к терапии добавлен триметазидин (Депренорм ОД, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн») 70 мг/сут. На этом фоне при повторной консультации, состоявшейся через 2 нед, пациент отметил улучшение: повышение дистанции ходьбы до 500–600 м, снижение частоты приступов до 1–2 раз в неделю, отсутствие потребности в нитратах.

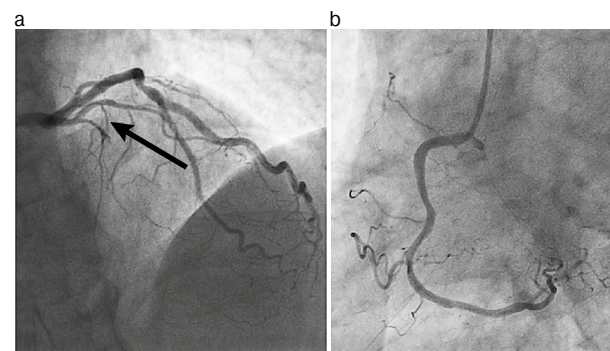
Ангиограммы, представленные пациентом, проанализированы сердечно-сосудистым хирургом. Рекомендовано рассмотрение вопроса о реваскуляризации миокарда после получения результатов дообследования, направленного на выявление объективных признаков ишемии миокарда и жизнеспособного миокарда в бассейне окклюзированной передней нисходящей артерии.

Клинический случай №3

Пациентка Б., 84 года, обратилась амбулаторно за консультацией. При расспросе предъявила жалобы на боли «сжимающего» характера, возникающие при малых нагрузках, в том числе при бытовых нагрузках (во время уборки по дому, приготовления еды), проходящие самостоятельно в покое в течение 3–5 мин. Нитратами не пользуется. Из анамнеза установлено, что более 20 лет страдает АГ с максимальным повышением до 190/100 мм рт. ст. На фоне терапии амлодипином в сочетании с периндоприлом (10/10 мг, фиксированная комбинация) достигнут контроль давления. В течение последних 5 лет страдает СД 2. На фоне

Рис. 3. Ангиограмма левой коронарной артерии пациента В.:

a – левая коронарная артерия, стрелкой помечена окклюзия передней нисходящей артерии; *b* – правая коронарная артерия без значимых стенозов.



терапии метформином в дозе 1000 мг/сут контроль гликемии не достигнут. Три месяца назад госпитализирована с приема в поликлинику по неотложным показаниям с впервые возникшими болями ангинозного характера. По результатам обследования ИМ исключен. Определен диагноз «нестабильная стенокардия». При анализе ЭКГ значимых отклонений не выявлено. Нарушений сократимости миокарда ЛЖ, расширения камер сердца и значимых клапанных патологий при ЭхоКГ не выявлено. В период той же госпитализации проведена КАГ, по результатам которой обнаружено тяжелое многососудистое поражение коронарного русла (окклюзия передней нисходящей артерии в средней трети, проксимальные стенозы огибающей и правой коронарных артерий 80–90%) с вовлечением ствола левой коронарной артерии (проксимальный стеноз – до 75%). Пациентке рекомендовано проведение коронарного шунтирования, от которого она категорически отказалась. Терапия на момент осмотра, помимо амлодипина в комбинации с периндоприлом и метформином, включала ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, тикагрелор 180 мг/сут и розувастатин 40 мг/сут.

С пациенткой повторно проведена беседа о необходимости и пользе операции коронарного шунтирования, однако она вновь отказалась от оперативного лечения.

К терапии добавлен прием изосорбида мононитрата ретардированной формы в дозе 100 мг/сут в ранние утренние часы. При повторной консультации пациентка отмечала некоторое повышение толерантности к нагрузкам и уменьшение частоты приступов болей в грудной клетке, однако при малых нагрузках (при ходьбе на расстояние 100–200 м) все же сохранялись ангинозные приступы. В связи с этим к терапии добавлен прием триметазидина пролонгированного высвобождения (Депренорм ОД, производитель – ЗАО «Канонфарма продакшн») в дозе 70 мг/сут. На очередной консультации, состоявшейся через 2 нед, пациентка отметила существенное улучшение самочувствия. При выполнении бытовых и повседневных нагрузок ангинозные приступы не беспокоили. Пациентке рекомендовано дальнейшее наблюдение кардиолога. В случае дальнейшего ухудшения самочувствия, с учетом отказа от коронарного шунтирования, рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении паллиативной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Заключение

Триметазидин представляет собой эффективный антиангинальный препарат 2-й линии с метаболическим механизмом действия, который сохраняет свои позиции в российских клинических рекомендациях [18], а также в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению хрони-

ческих коронарных синдромов [19]. Отсутствие выраженного влияния на гемодинамические параметры и высокий профиль безопасности позволяют назначать его пациентам с артериальной гипотензией, брадикардией и плохой переносимостью нитратов. Присоединение к ААТ триметазидина, предпочтительно пролонгированного высвобождения в дозировке 70 мг и с однократным приемом в сутки, возможно на любом этапе лечения и в комбинации с любыми препаратами 1-й линии (с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция). Таким образом, в настоящее время триметазидин доказал свою эффективность и высокую безопасность у пациентов с ИБС.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The material was developed with financial support from Canonpharma Production CJSC. The sponsor was not involved in the data collection, analysis, or interpretation of the results. The authors upheld their independent viewpoint while composing the manuscript.

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.

Литература/References

1. Богачевская С.А., Киселев С.Н. Анализ сердечно-сосудистой смертности в России и ДФО в рамках реализации федеральных и региональных программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: целевые показатели, прогноз и факты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2024;1:44-50 [Bogachevskaia SA, Kiselev SN. Analysis of cardiovascular mortality in Russia and the Far Eastern District in the framework of the implementation of the federal and regional programs "Fight against cardiovascular diseases": targets, forecast and facts. *Far Eastern Medical Journal*. 2024;1:44-50 (in Russian)]. DOI:10.35177/1994-5191-2024-1-8
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;6:47-56 [Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG, et al. Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). *Kardiologiya*. 2010;6:47-56 (in Russian)].
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COUARGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J*. 2006;151(6):1173-9. DOI:10.1016/j.ahj.2005.08.015
4. Mavromatis K, Boden WE. What is the Real Message of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) Trial for Academic and Practising Cardiologists? *Eur Cardiol*. 2020;15:e64. DOI:10.15420/ecr.2020.26
5. Bi L, Geng Y, Wang Y, et al. An updated meta-analysis of optimal medical therapy with or without invasive therapy in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):335. DOI:10.1186/s12872-024-03997-7
6. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. Использование неинвазивных методов диагностики при определении функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести у больных с хронической ишемической болезнью сердца. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2016;(3):30-40 [Darenskiy DI, Gramovich VV, Zhavorova EA. Using non-invasive methods for evaluating myocardial ischemia in assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses in patients with chronic ischemic heart disease. *Eurasian Heart Journal*. 2016;(3):30-40 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2016-3-30-40
7. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110 [Barbarash OL, Karpov YA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6110
8. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37(3):279-88. DOI:10.1111/j.1365-2125.1994.tb04276.x
9. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;(Suppl. 4):853-9. DOI:10.1007/BF00051292
10. Sellier P, Broustet JP. Assessment of anti-ischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(5):361-9. DOI:10.2165/00129784-200303050-00007
11. Passeron J. Effectiveness of trimetazidine in stable effort angina due to chronic coronary insufficiency. A double-blind versus placebo study. *Presse Med*. 1986;15(35):1775-8 (in French).
12. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Сердечная недостаточность*. 2009;10(1):34-6 [Vasiuk IuA, Shkol'nik EL, Kulikov KG, et al. Vliianie terapii Preduktalom MV na techenie KhSN u bol'nykh stabil'noi stenokardiei napriazheniia, perenessikh ostryi infarkt miokarda. Rezul'taty issledovaniia PRIMA. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2009;10(1):34-6 (in Russian)].
13. Chazov El, Lepachkin VK, Zhavorova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*. 2005;12(1):35-42. DOI:10.1097/00045391-200501000-00006
14. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Trimetazidine in Poland. *Eur Heart J*. 2001;22(24):2267-74. DOI:10.1053/ehj.2001.2896
15. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*. 2003;6:18-22 [Makolkin VI, Osadchii KK. Effektivnost' i perenosimost' trimetazidina pri lechenii stabil'noi stenokardii napriazheniia v techenie 8 nedel' (rossiiskoe issledovanie TRIUMF). *Kardiologiya*. 2003;6:18-22 (in Russian)].
16. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007;3:4-13 [Oganov RG, Glezer MG, Deev AD. Rezul'taty Rossiiskogo issledovaniia "PARALLEL": Programma vyivleniia patsientov s neeffektivnoi terapii beta-blokatorami i sravnitel'noi otsenki effektivnosti dobavleniia k terapii Preduktala MV ili izosorbida dinitrata pri stabil'noi stenokardii. *Kardiologiya*. 2007;3:4-13 (in Russian)].
17. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1999;13(3):217-22. DOI:10.1023/a:1007744109064
18. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2. Ссылка активна на 21.04.2025 [Stabil'naia ishemiicheskaia bolezn' serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii 2024 g. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/155_2. Accessed: 21.04.2025 (in Russian)].
19. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-537. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCUTOR.RU

Сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования

М.Г. Полтавская✉, А.И. Новикова, А.Л. Безлюдский

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

Аннотация

Представлен обзор литературных данных, посвященных сердечно-сосудистой патологии у пациентов в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования. Особое внимание уделено неблагоприятным последствиям лучевой терапии. Приведены клинические рекомендации по стратификации кардиального риска и мониторингу отдаленных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Описано клиническое наблюдение лучевой патологии сердца.

Ключевые слова: лица, перенесшие злокачественное новообразование, кардиотоксичность, радиационно-ассоциированные заболевания сердца

Для цитирования: Полтавская М.Г., Новикова А.И., Безлюдский А.Л. Сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки после перенесенного злокачественного новообразования. Consilium Medicum. 2025;27(8):438–445. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203064

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Cardiovascular diseases in the long-term after surviving malignant neoplasms: A review

Maria G. Poltavskaya✉, Alena I. Novikova, Artem L. Bezlyudskiy

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

Abstract

The article provides an overview of the literature data on cardiovascular diseases in cancer survivors over the long term. Particular attention is paid to the adverse effects of radiation therapy. Clinical guidelines for cardiac risk stratification and monitoring of long-term cardiovascular complications of antitumor treatment are provided. A clinical case of a radiation-associated heart disease is presented.

Keywords: cancer survivors, cardiotoxicity, radiation-associated heart diseases

For citation: Poltavskaya MG, Novikova AI, Bezlyudskiy AL. Cardiovascular diseases in the long-term after surviving malignant neoplasms: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):438–445. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203064

Связь повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности со злокачественными новообразованиями (ЗНО), причем не только с «активным раком», но и с перенесенным ранее, показана в целом ряде исследований. По данным B. Zoller и соавт., риск госпитализации по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта в первые 6 мес после установления онкологического диагноза возрастает соответственно в 1,6 и 2,2 раза. Со временем он снижается, но и через 10 лет остается выше, чем в общей популяции [1, 2]. Двенадцатилетнее наблюдение выявило также рост хронической сердечной недостаточности (ХСН), кардиомиопатии, тромбоэмболии легочной артерии, аритмий и поражений клапанов. Частота некоторых событий, например венозных тромбозов, со временем снижается, однако риск СН и дисфункции сердца продолжает расти [3, 4]. Метаанализ 2021 г., включивший данные

10 479 530 пациентов из 21 страны, продемонстрировал возрастание риска инсульта в 1,66 раза после выявления ЗНО, в первую очередь после опухолей головы и шеи, кровеносной системы, легких, поджелудочной железы и желудка [5].

Рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у онкологических пациентов в первую очередь объясняют воспалением, которое индуцирует злокачественная опухоль [6]. Инсульт помимо этого может быть связан с непосредственным воздействием опухоли (инвазией в сосуды, опухолевыми эмболами) и коагулопатией [7]. Влияние на риск ССЗ может оказывать снижение толерантности к нагрузке в связи с болью, астенией, механическими ограничениями и уменьшением мышечной массы, что приводит к малоподвижному образу жизни. Кроме того, в связи с большим количеством поддерживающих препаратов (обезболиваю-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Полтавская Мария Георгиевна** – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: poltavskaya_m_g@staff.sechenov.ru

Новикова Алена Игоревна – ассистент каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Безлюдский Артем Леонидович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Maria G. Poltavskaya** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: poltavskaya_m_g@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-4463-2897

Alena I. Novikova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2972-1795

Artem L. Bezlyudskiy – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0005-9593-5339

щих, противорвотных и других), пациенты и врачи могут отменять кардиопротективную терапию (β -адреноблокаторы – β -АБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины). Некоторые из поддерживающих лекарственных повышают риск ССЗ, например кортикостероиды, которые вызывают гипергликемию, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, ожирение, особенно при длительном применении в высоких дозах, и эти сдвиги могут быть необратимыми [8].

Важнейшее значение имеют традиционные факторы риска ССЗ: курение, АГ, недостаточная физическая активность, употребление алкоголя, нездоровое питание. Устранение этих факторов могло бы предотвратить не только 80% инфарктов, инсультов и случаев сахарного диабета (СД), но и 40% ЗНО [8].

Значительный вклад в развитие ССЗ вносит противоопухолевая терапия (табл. 1), главным образом лучевая терапия (ЛТ) на область сердца, головы и шеи, а также кардиотоксичные химиопрепараты, в первую очередь антрациклины [9]. Не вызывает сомнений и роль гормональной терапии (селективных модуляторов рецепторов эстрогенов, ингибиторов ароматазы, андроген-депривационной терапии) [10], таргетных препаратов (трастузумаба, ингибиторов тирозинкиназы), иммунотерапии. Так, гормональная терапия, провоцируя дислипидемию, артериальную гипертензию, коагулопатию, повышает риск инсульта, венозных тромбозов, аритмий, инфаркта миокарда и ХСН (хотя есть индивидуальные различия между препаратами) [10]. Риск инсульта повышают также радиотерапия опухолей любой локализации и препараты платины, вызывающие эндотелиальную дисфункцию, нарушение механизмов коагуляции и гемостаза [11]. Еще один вид лечения с потенциальными отсроченными осложнениями – трансплантация костного мозга, в первую очередь аллогенная. Распространенность ХСН в течение 15 лет после трансплантации достигает 14,5%, десятилетиями сохраняется повышенный риск артериальных событий [12].

Отдаленные последствия ЛТ

ЛТ, при которой в поле облучения вовлечено сердце, индуцируя развитие фиброза всех его структур, может приводить к развитию ИБС, патологии клапанов и перикарда, ХСН, нарушений ритма и проводимости. Эти осложнения зависят от дозы облучения, появляются обычно в очень отдаленные сроки – через 10–20 и более лет после ЛТ, что особенно важно на фоне увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов [13].

Проблема радиационно-ассоциированных заболеваний сердца наиболее актуальна для больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) или ранними стадиями рака молочной железы, у которых наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных осложнений ЛТ [14, 15]. В последние годы возросла значимость кардиальных осложнений ЛТ и у пациентов с новообразованиями пищевода и легких, у которых все чаще удается достичь длительного контроля опухоли [16, 17].

При ЛТ в области головы и шеи возрастает риск стенозирования сонных артерий, микроваскулярного поражения головного мозга и инсульта [18], а облучение органов брюшной полости и малого таза повышает риск аорто-подвздошного атеросклероза и стеноза почечных артерий.

Совершенствование методик ЛТ позволило уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их лучевых повреждений не удается [19].

Поражения миокарда

Ионизирующая радиация вызывает повреждение эндотелия микрососудов с сопутствующим воспалением и последующим развитием очагового и диффузного фиброза

Таблица 1. Виды противоопухолевой терапии, ассоциированные с долгосрочными неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами

Локализация ЗНО	Применяемые виды лечения	Отдаленные осложнения
Простата	Андроген-депривационная терапия	Метаболический синдром, ИБС
Молочная железа	Антрациклины	ХСН, инсульт, ИБС, перикардит
	Антагонисты HER2-рецепторов	
	Гормональная терапия	
	ЛТ	
Легкое	ЛТ	ИБС, инсульт, миокардит, перикардит
	Препараты платины	
	Иммунотерапия	
Гематоонкология	Ингибиторы тирозинкиназы	ИБС, инсульт, ХСН, периферический атеросклероз, перикардит, блокады, клапанные пороки
	Антрациклины	
	ЛТ	
	Трансплантация костного мозга	
Гонады	Препараты платины	ИБС, ХСН
	Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов	
	Антрациклины	
Колоректальный рак	Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов	АГ, артериальные тромбозы, ИБС
	Антиметаболиты	
Меланома	Иммунотерапия	Миокардит, кардиомиопатия, ХСН, фиброз сердца

миокарда [20]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) при этом, как правило, сохранена, а основное клиническое проявление – снижение физической работоспособности [21, 22]. Чаще всего при прогрессировании фиброза в отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ области средостения развивается клинко-эхокардиографическая картина рестриктивной кардиомиопатии. Она проявляется симптомами ХСН с застоем в большом круге кровообращения и малого сердечного выброса.

Эхокардиографическая диагностика постлучевого фиброза миокарда может вызывать затруднения. Его отличают повышенная жесткость, диастолическая дисфункция и повышение давления заполнения ЛЖ. Нехарактерны гипертрофия и расширение полостей сердца, наоборот, есть тенденция к уменьшению объема и массы миокарда ЛЖ. В отличие от других кардиомиопатий при постлучевой может отсутствовать расширение левого предсердия, что наряду с отсутствием снижения ФВ затрудняет диагностику [22–24]. Умеренное снижение ФВ возможно при тяжелой, далеко зашедшей кардиомиопатии. Значительно раньше может выявляться снижение продольной деформации ЛЖ, однако в настоящее время ее диагностическое и прогностическое значение после ЛТ только изучается [25]. О дисфункции ЛЖ может свидетельствовать повышение натрийуретических пептидов [26]. Диастолическая дисфункция может быть обусловлена сопутствующей констрикцией перикарда, что иногда вызывает дополнительные затруднения при интерпретации результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) [21, 23].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) в отдаленные сроки (8 и более лет) после ЛТ у взрослых могут быть выявлены умеренное снижение ФВ и некоторое

уменьшение объема ЛЖ [27, 28]. У детей изменения могут появиться быстрее, через 1–2 года, а при более высоких дозах облучения – еще раньше [29]. МРТ позволяет оценить характер и распространенность фиброза, жизнеспособный миокард, а также состояния клапанов и перикарда, сопутствующее поражение которых имеет большое значение для развития ХСН [24].

В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного лекарственного препарата для профилактики и лечения радиационно-ассоциированной кардиомиопатии [30]. Лечение симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералкортикоидных рецепторов. Стандартная терапия ХСН может быть полезна при сопутствующей систолической дисфункции, но при ее отсутствии польза от нейрогуморальных модуляторов сомнительна, а малый сердечный выброс и артериальная гипотония приводят к их плохой переносимости [30, 31]. При фибрилляции предсердий предпочтительна стратегия контроля ритма. После трансплантации сердца 4-летняя выживаемость составляет 50% [32].

Поражение КА

Лучевое поражение эндотелия затрагивает как микроциркуляторное русло, так и субэпикардальные коронарные артерии (КА), в которых активируются протромботические и воспалительные факторы. Это предрасполагает к ускоренному развитию атеросклероза и тромботической окклюзии сосудов [33, 34]. Риск ИБС начинает возрастать через 2–4 года после ЛТ и зависит от дозы облучения, полученной КА, возраста, наличия ИБС в анамнезе, а также традиционных факторов риска, таких как дислипидемия и АГ [35, 36]. После медиастинальной ЛТ по поводу ЛХ риск ИБС – в 4–7 раз, а инфаркта миокарда – в 2–7 раз выше, чем в популяции [36].

При облучении области левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. При лечении пациентов с ЛХ могут поражаться ствол левой, огибающая и правая КА. Морфологические изменения аналогичны «обычному» атеросклерозу [37], однако сужения артерий могут быть более протяженными, тубулярными, концентрическими, часто без кальциноза [34].

Дебют ИБС может являться внезапным, в виде острого коронарного синдрома или внезапной сердечной смерти. Значительно чаще заболевание развивается постепенно и длительно остается бессимптомным. Клинические проявления зачастую атипичны, распространенность безболевой ишемии выше, чем при «обычной» ИБС, что связывают с поражением рецепторов сердца [38]. Это определяет необходимость регулярного пожизненного скрининга на ИБС.

Подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике ИБС соответствуют общим рекомендациям. С учетом высокой распространенности атипичных и безболевых форм ИБС функциональные нагрузочные пробы приобретают особое значение. Среди функциональных проб предпочтительны методики с визуализацией миокарда. Исследование коронарного кальция имеет прогностическое значение, однако не исключает возможности тяжелых некальцинированных стенозов. Выраженный кальциноз, наоборот, снижает диагностическую значимость компьютерной томографии (КТ)-ангиографии. Коронароангиография остается «золотым стандартом» диагностики, а в связи с особенностями поражения оправдано более широкое применение внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) [34].

Решение вопроса о плановой коронарной реваскуляризации следует принимать с участием мультидисциплинарной команды кардиологов, онкологов, кардиохирургов, специалистов по чрескожным вмешательствам [30]. При стабиль-

ной ИБС приоритет отдается при возможности полной реваскуляризации. При длительном наблюдении (максимум 16 лет) после чрескожного вмешательства риск повторных ишемических событий и рестенозов у пациентов, перенесших торакальную ЛТ, такой же, как у «обычных» пациентов, однако риск смерти от всех причин выше, вероятнее всего, в связи с онкологическими причинами [38]. При планировании коронарного шунтирования следует учитывать вероятность поражения аорты («фарфоровая» аорта) и маммарной артерии, а также диффузного кальциноза КА.

Поражения клапанов сердца

У пациентов, получавших медиастинальную ЛТ, риск клапанных поражений различной тяжести повышен в 7–34 раза [39]. Их распространенность, по данным различных исследований, составляет 10–31% через 10–13 лет и 30–67% через 22–30 лет. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 года, а средний срок до диагноза клинически значимого порока сердца составляет 22 года. Потребность в хирургической коррекции клапанной патологии, в первую очередь аортального стеноза, в 6–9 раз выше, чем в популяции [15].

Ионизирующая радиация инициирует процесс дегенерации и со временем в сочетании с травматизацией током крови приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации клапанов и околоклапанных структур. Характерные локализации поражения – корень аорты, створки аортального клапана, фиброзные кольца, базальные и средние отделы створок митрального клапана, околоклапанные структуры [34]. Наиболее ранние макроскопические изменения – уменьшение клапана с сопутствующей регургитацией, а со второго десятилетия после ЛТ прогрессируют фиброз, кальцификация и стенозирование [40]. Клапаны левой половины сердца поражаются чаще, чем правой [41].

У пациентов с уже развившимся аортальным стенозом порок прогрессирует с такой же скоростью, как у пациентов с «обычным» пороком, но симптомы могут возникать быстрее в связи с сопутствующей патологией миокарда, перикарда, КА (до 80% пациентов) и легких [41].

Протезирование клапанов улучшает прогноз [41]. Вместе с тем при медиастинальной ЛТ в анамнезе 30-дневная и отдаленная послеоперационная смертность выше, чем у обычных пациентов, а возвращение к нормальному качеству жизни после операции маловероятно [42]. При планировании вмешательства следует учитывать высокую вероятность комбинированного поражения сердца, медиастинального и легочного фиброза, склонность к устойчивым выпотам и нарушению процессов заживления, которые затрудняют хирургическое лечение и ухудшают его прогноз. При аортальном стенозе транскатетерная замена клапана является методом выбора. При этом 30-дневная смертность, безопасность и гемодинамические результаты не хуже, чем у пациентов без ЛТ в анамнезе, хотя 1-летняя смертность и частота ухудшения ХСН у постлучевых больных выше [43].

Инсульт и периферический атеросклероз

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск развития инсульта возрастает как минимум вдвое [44]. После перенесенной в детстве ЛТ на область головы и шеи относительный риск инсульта составляет 7,8, а после ЛТ по поводу опухолей мозга – 30,1 по сравнению со здоровыми, в частности в связи с ранним развитием атеросклероза магистральных артерий головы. Вероятность инсульта и транзиторной ишемической атаки возрастает пропорционально кумулятивной дозе облучения. Значительную роль играют также популяционные факторы риска, в первую очередь АГ и СД [45].

В сонных артериях несколько механизмов приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима–

медиа, а в дальнейшем, через 10 и более лет после ЛТ, – к гемодинамически значимому сужению. Это окклюзия vasa vasorum с некрозом и фиброзом меди, фиброз адвентиции и ускорение развития атеросклероза, возможен и тромбоз сонной артерии с ее окклюзией или эмболическим инсультом [13]. Аналогичные процессы после облучения развиваются в аорте и других периферических артериях – подключичных, бедренных и подвздошных, что может сопровождаться симптомами ишемии конечности [46]. Инсульты могут возникать и при отсутствии существенной патологии крупных артерий, вероятно, за счет поражения микроциркуляторного русла с повреждением эндотелия и повышением риска тромбоза [47].

Большим, перенесшим ЛТ по поводу лимфом, опухолей головы или шеи, для скрининга на атеросклероз рекомендуется УЗИ магистральных артерий головы, особенно по прошествии 5 лет и в последующие годы. Если выявляются патологические изменения, дуплексное сканирование следует повторять в дальнейшем как минимум каждые 5 лет (или чаще). Значимый стеноз артерий может потребовать эндоваскулярного или хирургического лечения. Методы хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при «обычном» атеросклерозе [30].

Автономная дисфункция, нарушения ритма и проводимости

Ионизирующая радиация может повредить волокна блуждающего нерва, зону каротидного синуса, что приводит к нарушению барорефлекса и, как следствие, к повышению частоты сердечных сокращений в покое и неадекватному ее возрастанию при нагрузках. Кроме того, лучевое поражение миокарда может приводить к компенсаторному повышению концентрации β -адренергических рецепторов с повышением симпатической стимуляции и развитием автономной дисфункции [47]. Нарушение иннервации сердца может приводить к снижению болевой чувствительности и, таким образом, к немой ишемии миокарда при поражении КА [48].

Лучевой фиброз миокарда с вовлечением проводящей системы спустя многие годы после ЛТ может сопровождаться развитием атриовентрикулярных блокад, дисфункции синусового узла, фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий. Подход к лечению должен быть индивидуальным, с коррекцией факторов, способствующих брадикардии, по возможности. Нередко требуется имплантация электрокардиостимулятора, причем пациенты с рестриктивной кардиомиопатией и малым сердечным выбросом могут нуждаться в электрокардиостимуляторе даже при отсутствии стандартных показаний [30].

Перикардит

Изменения перикарда в ранние сроки после ЛТ характеризуются разрушением эндотелия микрососудов, приводящим к ишемии и фибринозному воспалению. Со временем развиваются фиброз и утолщение перикарда, замещение жира коллагеном, спайки, констрикция. Симптомы хронического перикардита могут возникнуть спустя несколько месяцев или лет после ЛТ. Годами может наблюдаться хронический выпот, в том числе бессимптомный. Констрикция может быть причиной СН при отсутствии очевидных изменений миокарда [49].

Диагностика лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций по диагностике перикардита, и основным методом является трансторакальная ЭхоКГ. Могут также применяться КТ и МРТ сердца, особенно для выявления кальцификации и утолщения перикарда [34].

При наличии перикардального выпота диагноз лучевого перикардита всегда должен быть «диагнозом исклю-

чения». Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, в том числе туберкулез, вирусные, бактериальные инфекции и пр. Пункция перикарда показана при тампонаде сердца, а также может применяться с диагностической целью. При массивном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики и неэффективности медикаментозного лечения применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия [49].

При развитии констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики – хирургическое (перикардэктомия). При решении вопроса о вменяемости у пациентов с симптомами правожелудочковой недостаточности существенные затруднения может вызывать дифференциальный диагноз между констрикцией перикарда и рестриктивной кардиомиопатией. Отсутствие утолщения и кальцификации перикарда не исключает констрикции, так же как их наличие не исключает сопутствующего фиброза миокарда. В большинстве случаев следует рассматривать комплекс признаков, включая данные ЭхоКГ, КТ, МРТ, а при неясности диагноза – катетеризации сердца [49].

Следует учитывать, что выживаемость после перикардэктомии при лучевом констриктивном перикардите может быть ниже, чем при другой этиологии констрикции. Периоперационная летальность достигает 21%, а 7-летняя выживаемость может не превышать 27%. Это связано как с техническими трудностями в условиях постлучевых изменений сердца, сосудов и средостения, так и сопутствующим прогрессирующим поражением других структур сердца, в первую очередь миокарда, а также легких [50].

Рекомендации по кардиоваскулярному мониторингу и профилактике у пациентов в отдаленном периоде после лечения по поводу ЗНО

Рекомендации по кардиоонкологии Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2022 г. выделяют среди пациентов, имеющих высокий риск кардиоваскулярных осложнений после противоопухолевого лечения, проводившегося во взрослом возрасте, подгруппы с ранним (до 5 лет после лечения) и поздним (более 30 лет) высоким риском (табл. 2). Все пациенты, перенесшие ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, относятся к группе позднего высокого риска, который с течением времени непрерывно возрастает [30].

Всем пациентам, начиная до противоопухолевого лечения и пожизненно, показаны интенсивная коррекция факторов риска атеросклероза: здоровое питание, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела, контроль артериального давления (АД) и липидов крови, необходимость прекратить курение [30]. Применение липид-модифицирующей терапии может быть целесообразно в соответствии с рекомендациями для лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [31]. Для уточнения риска ИБС и решения вопроса о лекарственной терапии может быть полезна КТ сердца с исследованием коронарного кальция [51].

Интенсивность и частота кардиологического обследования при длительном наблюдении после лечения определяются степенью риска сердечно-сосудистых осложнений, которая в свою очередь зависит от исходного сердечно-сосудистого риска и кардиотоксичности противоопухолевой терапии (табл. 3). Последняя обусловлена прежде всего дозами радиации, полученными тканями сердца, а также применением антрациклинов и их дозами. У пациентов, получавших не только ЛТ, но и химиотерапию (ХТ), возможно поражение сосудов и в областях, отдаленных от зоны непосредственного облучения [52]. Через 5 лет после

Таблица 2. Категории риска отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у бессимптомных пациентов после окончания противоопухолевого лечения (на основании Рекомендаций по кардиоонкологии ЕОК 2022 г.) [30]	
Категория риска	Характеристики пациента и ПОТ
Очень высокий	Очень высокий риск кардиоваскулярной токсичности до лечения
	Кумулятивная доза доксорубицина ^b ≥400 мг/м ²
	ЛТ: средняя доза на сердце >25 Гр ^c
	ЛТ: средняя доза на сердце >15 Гр ^c + доксорубицин ≥100 мг/м ²
Ранний высокий риск (<5 лет после ПОТ)	Высокий риск кардиоваскулярной токсичности до лечения
	Симптомная или бессимптомная умеренная/тяжелая дисфункция сердца, ассоциированная с ПОТ, во время лечения
	Кумулятивная доза доксорубицина ^b 250–399 мг/м ²
	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток высокого риска ^d
Поздний высокий риск	ЛТ: средняя доза на сердце >15–25 Гр ^c
	ЛТ: средняя доза на сердце 5–15 Гр ^e + доксорубицин ^b ≥100 мг/м ²
	Плохо контролируемые ФР ССЗ
Средний	Умеренный риск кардиоваскулярной токсичности до лечения
	Кумулятивная доза доксорубицина ^b 100–249 мг/м ²
	ЛТ: средняя доза на сердце 5–15 Гр ^e
	ЛТ: средняя доза на сердце <5 ^f + доксорубицин ^b ≥100 мг/м ²
Низкий	Низкий риск кардиоваскулярной токсичности до лечения и отсутствие СС-патологии по окончании ПОТ
	Легкие проявления кардиотоксичности во время ПОТ, разрешившиеся к концу терапии
	ЛТ: средняя доза на сердце: <5 Гр ^f
	Кумулятивная доза доксорубицина ^b <100 мг/м ²
Примечание. ПОТ – противоопухолевая терапия, СС – сердечно-сосудистый, ФР – факторы риска; ^a при оценке риска ЛТ рекомендуется учитывать среднюю суммарную дозу излучения на сердце, а не предписанную суммарную очаговую дозу, которая может недостаточно точно отражать дозовую нагрузку на сердце. В зависимости от распределения доз и облучения специфических структур сердца, а также клинических факторов категория риска может быть повышена или, наоборот, понижена, если лишь небольшая часть ткани сердца получила относительно высокую очаговую дозу; ^b или эквивалент; ^c или суммарная очаговая доза ≥35 Гр на объем, содержащий сердце, если данные о средней дозе на сердце недоступны (в этом случае недостаточно точная информация о лучевой нагрузке не позволяет разграничить высокий и очень высокий кардиальный риск); ^d аллогенная трансплантация, ранее существовавшие ССЗ или множественные неконтролируемые факторы риска, перенесенная ЛТ с облучением средостения или с применением мантиевидного поля облучения, применение алкилирующих агентов, доксорубицина ≥250 мг/м ² , облучение всего тела, развитие реакции «трансплантат против хозяина»; ^e или суммарная очаговая доза ≥15–34 Гр на объем, содержащий сердце, если средняя доза на сердце неизвестна; ^f или суммарная очаговая доза <15 Гр на объем, содержащий сердце, если средняя доза на сердце неизвестна.	

лечения целесообразна рестратификация риска в зависимости от ФВ ЛЖ, учитывая, что у пациентов с умеренно сниженной ФВ (41–49%) в 8 раз чаще, чем у пациентов с сохраненной ФВ (≥50%), к 10 годам после лечения наблюдается снижение ФВ ЛЖ<40% [53].

Особого внимания заслуживают пациенты, которые получали противоопухолевое лечение в детском или подростковом возрасте. В настоящее время 5-летняя выживаемость при детских ЗНО превышает 80% [54]. Вместе с тем кардиотоксичная терапия, включающая антрациклины, митоксантрон и/или ЛТ в области грудной клетки, головы и шеи, сопровождается высоким риском развития в молодом возрасте СН, клапанных пороков, коронарной болезни, нарушений ритма и проводимости, автономной дисфункции, поражений перикарда, инсульта и прежде-

Таблица 3. Рекомендации по кардиоваскулярному мониторингу взрослых пациентов после противоопухолевого лечения (на основании Рекомендаций по кардиоонкологии ЕОК 2022 г.) [30]	
Рекомендации	Класс рекомендаций, уровень доказательств
Ежегодная оценка сердечно-сосудистого риска (клиническое обследование, АД, липидный профиль, HbA ^{1c} , ЭКГ, определение НУП) и коррекция факторов риска рекомендуются всем пациентам после потенциально кардиотоксичной противоопухолевой терапии или ЛТ	IB
Повторная оценка ССР через 5 лет после противоопухолевого лечения (оценка новых или ранее существовавших ССЗ, ФР, кардиотоксичности ПОТ) для планирования долгосрочного наблюдения рекомендуется всем пациентам	IC
ЭхоКГ через 1, 3 и 5 лет после завершения кардиотоксичного лечения, затем каждые 5 лет рекомендуется бессимптомным пациентам с очень высоким риском ССО и высоким риском ранних ССО ^a	IIaC
ЭхоКГ через 5 лет после ЛТ с вовлечением области сердца и затем каждые 5 лет рекомендуется бессимптомным пациентам с высоким риском поздних ССО ^a	IIaC
ЭхоКГ каждые 5 лет рекомендуется бессимптомным пациентам с умеренным риском	IIbC
Неинвазивный скрининг на ИБС (нагрузочное тестирование с визуализацией) рекомендуется бессимптомным пациентам, получившим среднюю дозу излучения на сердце >15 Гр ^b , через 5 лет после ЛТ, затем каждые 5–10 лет	IIaC
УЗИ сонных артерий рекомендуется бессимптомным пациентам после ЛТ в области головы и шеи через 5 лет после ЛТ, затем каждые 5–10 лет	IIaC
УЗИ почечных артерий рекомендуется пациентам, перенесшим ЛТ в области живота и малого таза, имеющим снижение функции почек и/или АГ	IIaC
ЭхоКГ каждые 5 лет рекомендуется пациентам, перенесшим острый перикардит на фоне ЛТ с вовлечением области сердца, в связи с повышенным риском хронической констрикции перикарда	IIbC
Примечание. Здесь и далее в табл. 4: ЭКГ – электрокардиография, ФР – факторы риска, ПОТ – противоопухолевая терапия, HbA ^{1c} – гликированный гемоглобин, НУП – натрий-уретические пептиды, ССР – сердечно-сосудистый риск, ССО – сердечно-сосудистые осложнения; ^a см. табл. 2; ^b или суммарная очаговая доза ≥35 Гр на объем, содержащий сердце, если средняя доза на сердце неизвестна.	

временной смертности [55]. Так, распространенность кардиомиопатии и ХСН у лиц, достигших 40–45 летнего возраста, составляет 4,8–10,6% [56].

Для этого контингента пациентов характерна повышенная распространенность кардиометаболических факторов риска: ожирения, предиабета и СД, АГ и дислипидемии [57], поэтому рекомендуются ежегодный мониторинг этих факторов и их и интенсивная коррекция (табл. 4) [58]. Пациенты, подвергнутые в детстве ЛТ на область грудной клетки, головы и шеи, должны наблюдаться кардиологом пожизненно [59].

Клиническое наблюдение

Пациентка 3. 55 лет госпитализирована в Клинику кардиологии Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с декомпенсацией ХСН: одышкой в покое и при минимальной нагрузке, выраженными периферическими отеками, гепатомегалией, асцитом, гидротораксом. Кроме того, ее беспокоили за грудиной боли давящего характера при медленной ходьбе. При аускультации сердца выслушивался грубый систолический шум на аорте.

Таблица 4. Рекомендации по кардиоваскулярному мониторингу взрослых бессимптомных пациентов, перенесших ЗНО в детском/подростковом возрасте (на основании Рекомендаций по кардиоонкологии ЕОК 2022 г.) [30]

Рекомендации	Класс рекомендаций, уровень доказательств
Рекомендуются информирование о повышенном риске ССО и обучение здоровому образу жизни пациентов, которые получали лечение антрациклинами, митоксантроном и/или ЛТ с вовлечением области сердца в детском возрасте, и их родителей (опекунов)	IB
Ежегодный скрининг модифицируемых ФР ССЗ (ожирения, малоподвижного образа жизни, курения, употребления алкоголя, неприверженности здоровому питанию, АГ, СД) рекомендуется пациентам, которые получали лечение антрациклинами, митоксантроном и/или ЛТ с вовлечением области сердца	IC
Кардиологическое обследование (измерение АД, липидного профиля, HbA ^{1c} , ЭКГ и ЭхоКГ) рекомендуется женщинам при планировании беременности или в I триместре беременности	IC
ЭхоКГ рекомендуется бессимптомным пациентам с высоким риском ^a ССО каждые 2 года	IIaC
ЭхоКГ рекомендуется бессимптомным пациентам с умеренным риском ^a ССО каждые 5 лет	IIaC

^aСм. табл. 2.

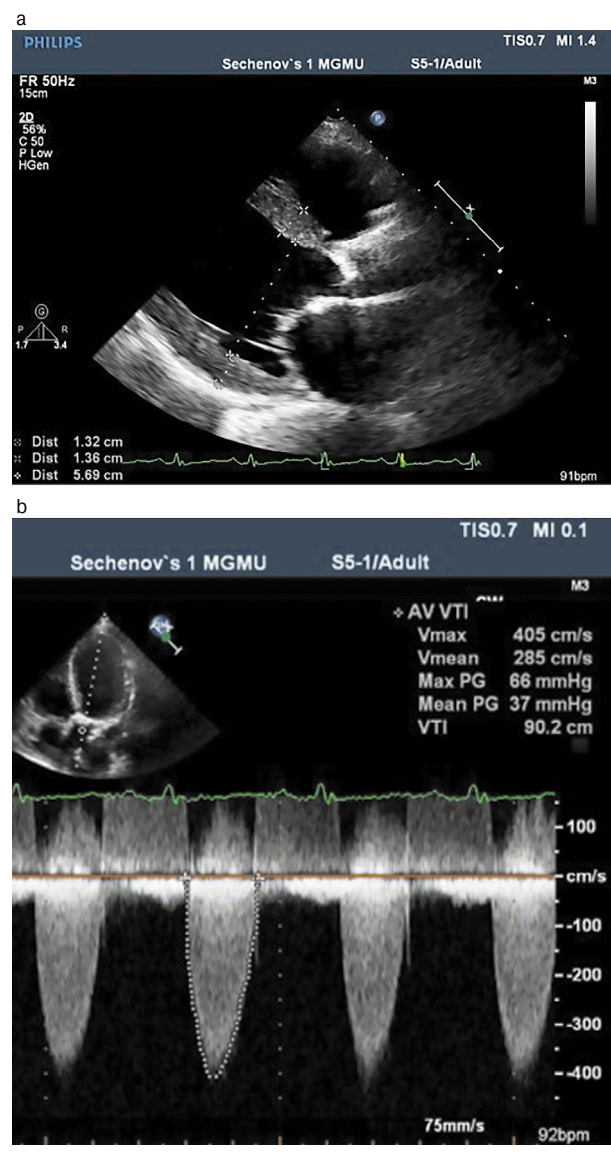
Из анамнеза: в 1990 г. (в возрасте 27 лет) диагностирован рак левой молочной железы, проведено комплексное лечение: мастэктомия, ХТ, включавшая антрациклины, ЛТ. В 2011 г. – рак правой молочной железы, хирургическое лечение и химиолучевая терапия с применением антрациклинов. Названия других препаратов, дозы антрациклинов и ЛТ пациентка указать не могла, медицинская документация отсутствовала. В анамнезе также в течение длительного времени – ожирение 1-й степени, АГ, в связи с которой нерегулярно принимала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. С 2014 г. (через 24 года после первичного лечения) обнаружили шум в сердце. С 2015 г. – одышка и приступы стенокардии при ходьбе. С 2018 г. – неоднократные госпитализации в связи с прогрессирующим СН, тенденция к гипотонии. В 2018 г. выявлен СД 2-го типа. Регулярно принимала ацетилсалициловую кислоту, низкие дозы блокаторов рецепторов ангиотензина и β-АБ, спиронолактон, петлевые диуретики.

Пациентка курила с юности, в последние годы не курит.

По данным обследования в клинике: электрокардиография – синусовый ритм, признаки гипертрофии ЛЖ.

ЭхоКГ: левое и правое предсердия увеличены. ЛЖ: конечный диастолический размер – 5,7 см (норма – до 5,6 см), толщина межжелудочковой перегородки – 1,35 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,3 см (норма – до 1,1 см), конечный диастолический объем – 163 мл, конечный систолический объем – 123 мл. ФВ – 23%. Правый желудочек: переднезадний размер – 3,6 см. Аортальный клапан: створки кальцинированы, амплитуда раскрытия снижена, регургитация 2-й степени. Максимальный градиент давления – 66 мм рт. ст., средний градиент – 37 мм рт. ст. Максимальная скорость кровотока – 405 см/с. Площадь аортального клапана – 0,5–0,6 см². Митральный клапан: створки умеренно кальцинированы, подвижность створок не ограничена. Регургитация 1–2-й степени. Трикуспидальный клапан: подвижность створок не ограничена, регургитация до 2-й степени. Нижняя полая вена не расширена, на вдохе спадается менее чем на 50%. Заключение: кальциноз аортального клапана с формированием его критического стеноза. Диффузный гипокинез миокарда. Митральная регургитация от

Рис. 1. ЭхоКГ пациентки 3.: а – утолщение створок аортального клапана и фиброзного кольца. Умеренная гипертрофия ЛЖ; б – доплерЭхоКГ демонстрирует тяжесть аортального стеноза: максимальная скорость кровотока – 405 см/с, средний градиент – 37 мм рт. ст. (недооценивается в условиях низкой сократительной функции).



умеренной до средней. Аортальная регургитация до средней степени. Легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 50 мм рт. ст.); рис. 1.

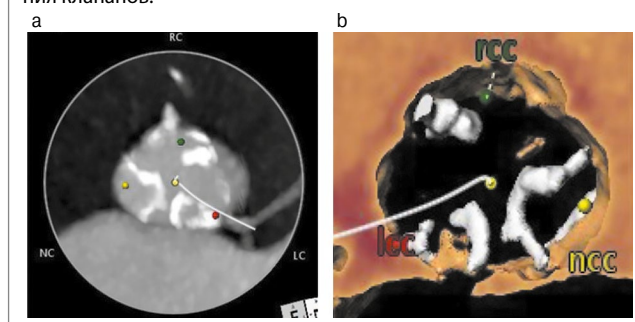
КТ: кальциноз створок и фиброзного кольца трехстворчатого аортального клапана (рис. 2).

Коронароангиография: окклюзия проксимального сегмента правой КА с ретроградным заполнением дистального и среднего сегментов по коллатералям. В остальном – без существенной патологии.

Таким образом, у пациентки имелись критический аортальный стеноз, хроническая окклюзия правой КА, не требовавшая реваскуляризации, и значительное снижение сократимости ЛЖ. Несмотря на крайне высокий риск вмешательства, принято решение о выполнении транскатетерного протезирования аортального клапана биологическим протезом. Операция выполнена после оптимизации медикаментозной терапии и стабилизации состояния пациентки.

После операции прекратились приступы стенокардии, значительно уменьшились проявления СН. Через год полностью отменены диуретики, ФВ ЛЖ > 50%. В 2020 г. пациентка обратилась в клинику в связи с возобновлением

Рис. 2. КТ (а) и 3D-реконструкция (б) аортального клапана. Виден трехстворчатый аортальный клапан с кальцинатами в основании и краях створок, характерными для лучевого поражения клапанов.



подъемов АД. Получала терапию β-АБ, блокаторами рецепторов ангиотензина, статинами, блокаторами кальциевых каналов, клопидогрелом, тиазидными диуретиками в низких дозах, пероральными сахароснижающими средствами. При ЭхоКГ – нормальная функция протеза, ФВ ЛЖ – 56%, зон гипокинезии миокарда не выявлено.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует характерное для отдаленных последствий ЛТ комбинированное поражение сердца: кальциноз аортального клапана с развитием его критического стеноза в сочетании с коронарной патологией у пациентки с факторами риска атеросклероза (курением, неадекватно контролируемой АГ). Вероятнее всего, имеется также поражение миокарда, связанное как с ЛТ, так и с кардиотоксичной ХТ, однако, судя по восстановлению ФВ ЛЖ после операции, основную роль в снижении сократимости играл аортальный стеноз. Данный случай подтверждает, что транскатетерное протезирование клапана у таких пациентов может быть не менее эффективным, чем у пациентов с «обычным» аортальным стенозом.

Заключение

Современные методы онкологического лечения позволяют значительно продлевать жизнь пациентов, достигать длительной устойчивой ремиссии, практически излечения от ЗНО. Вместе с тем как сам рак, так и лечение от него повышают риск развития СН, нарушений ритма и проводимости, ИБС, цереброваскулярной и другой сердечно-сосудистой патологии и смертности. В наибольшей степени это относится к широко применяемым кардиотоксичным препаратам из группы антрациклинов и к ЛТ образований грудной клетки, головы и шеи, с которыми связано развитие кардиальных осложнений в весьма отдаленные сроки – спустя годы и десятилетия после лечения. К этому времени пациенты уже, как правило, не наблюдаются у онколога, перенесенное заболевание может не упоминаться в текущей медицинской документации, и ни у пациентов, ни у медиков нет настороженности в отношении возможной сердечно-сосудистой патологии. Повышение осведомленности о риске и особенностях отдаленных кардиальных осложнений, пожизненное кардиологическое наблюдение и жесткая коррекция факторов риска после перенесенного онкологического лечения будут способствовать предупреждению, своевременному выявлению таких осложнений и продлению жизни 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.

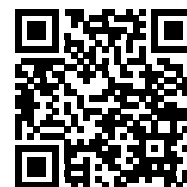
Литература/References

- Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1875-83.
- Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012;48(1):121-8.
- Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019;394(10203):1041-54.
- Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, et al. Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Cancer: A Population-Based Cohort Study. *JACC CardioOncol*. 2022;4(1):85-94.
- Zhang F, Wang K, Du P, et al. Risk of stroke in cancer survivors: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Neurology*. 2021;96(4):e513-26.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
- Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol*. 2019;54(3):779-96.
- Muhandiramge J, John R, Zalberg JR, van Londen GJ. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep*. 2022;24:1579-92.
- Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):2011.
- Okwuosa TM, Morgans A, Rhee JW, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e000082.
- Huang R, Zhou Y, Hu S, et al. Radiotherapy exposure in cancer patients and subsequent risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2019;10:233.
- Tichelli A, Bucher C, Rovo A, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2007;110(9):3463-71.
- Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, et al. Cardiovascular manifestations from therapeutic radiation: a multidisciplinary expert consensus statement from the International Cardio-Oncology Society. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3:360-80.
- Nardin S, Mora E, Varughese FM, et al. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol*. 2020;10:864.
- Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007-17.
- Wei X, Liu HH, Tucker SL, et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:707-14.
- Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol*. 2021;16:216-27.
- Popit M, Zalel M, Žvan B, Zalel LZ. Long-Term Adverse Effects of Neck Radiotherapy in Childhood on the Carotid Arteries in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3992.
- Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3:343-59.
- Liu LK, Ouyang W, Zhao X, et al. Pathogenesis and prevention of radiation-induced myocardial fibrosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:583-7.
- Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-22.

22. Constine L, Schwartz R, Savage D, et al. Cardiac function, perfusion, and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:897-906.
23. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation.* 2017;135:1388-96.
24. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:1173-86.
25. Polomski EAS, Heemelaar JC, Krol ADG, et al. Impaired Global Longitudinal Strain Is Associated with Cardiovascular Events in Hodgkin Lymphoma Survivors. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2329.
26. Pudil R, Mueller C, C'elutkiene J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1966-83.
27. Vallabhaneni S, Wang Y, Zhang Y, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Early Detection of Radiation Associated Cardiotoxicity With Chest Radiation. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1-7.
28. Machann W, Beer M, Breunig M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 20-year survivors of mediastinal radiotherapy for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1117-23.
29. Traber J, Krempien R, Schulz-Menger J, von Knobelsdorf-Brenkenhof F. Assessment of acute radiation therapy-related cardiotoxicity by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(5):1-2.
30. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229-361.
31. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(4):507-31.
32. DePasquale EC, Nasir K, Jacoby DL. Outcomes of adults with restrictive cardiomyopathy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(12):1269-75.
33. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
34. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:905-27.
35. Stewart FA, Seemann I, Hoving S, Russell NS. Understanding radiation-induced cardiovascular damage and strategies for intervention. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25:617-24.
36. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572-82.
37. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. *Acta Oncol.* 2005;44:13-22.
38. Thakker R, Suthar K, Bhakta P, et al. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Prior Thoracic Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res.* 2022;13(6):333-8.
39. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarseanu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy +/- chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2016;117(4):691-6.
40. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009;101:575-81.
41. Donnellan E, Griffin BP, Johnston DR, et al. Rate of progression of aortic stenosis and its impact on outcomes in patients with radiation-associated cardiac disease: a matched cohort study. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018;11:1072-80.
42. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, et al. Long-term outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis and subsequent surgical aortic valve replacement: a matched cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5):e005396.
43. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-oncology.* 2020;14(6):8.
44. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:928-37.
45. van Dijk IW, van der Pal HJ, van Os RM, et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(3):597-605.
46. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:563-8.
47. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, et al. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol.* 2015;122(3):421-9.
48. Ness KK, Armstrong GT. Screening for cardiac autonomic dysfunction among Hodgkin lymphoma survivors treated with thoracic radiation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:584-5.
49. Andratschke N, Maurer J, Molls M, Trott KR. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanisms and strategies of prevention. *Radiother Oncol.* 2011;100:160-6.
50. Szabó G, Schmack B, Bulut C, et al. Constrictive pericarditis: risks, aetiologies and outcomes after total pericardiectomy: 24 years of experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44:1023-8.
51. Lai YH, Chen HHW, Tsai YS. Accelerated coronary calcium burden in breast cancer patients after radiotherapy: a comparison with age and race matched healthy women. *Radiat Oncol.* 2021;16:210.
52. Koppelmans V, Vernooij MW, Boogerd W, et al. Prevalence of cerebral small-vessel disease in long-term breast cancer survivors exposed to both adjuvant radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2015;33:588-93.
53. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in longterm survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncology.* 2021;3:62-72.
54. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO-CARE-5 – a populationbased study. *Lancet Oncol.* 2014;15:35-47.
55. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol.* 2018;36:2135-44.
56. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol.* 2002;13:503-5.
57. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3673-80.
58. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer.* 2021;156:127-37.
59. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e123-36.

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Влияние метформина пролонгированного высвобождения на МРТ-параметры ремоделирования левого желудочка у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Апарцева^{✉1}, Л.Д. Латынцева¹, Н.А. Никитин³

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на параметры магнитно-резонансной томографии (МРТ) ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с предиабетом, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материалы и методы. В одноцентровое открытое рандомизированное проспективное контролируемое исследование включены 64 человека (50% – мужчины, медиана возраста 58 [55,25; 59,75] лет) с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Все пациенты (группы А и В) получали оптимальную терапию ХСНсФВ. В группе А (n=32) дополнительно к оптимальной терапии ХСНсФВ назначался метформин XR 1000–1500 мг/сут. Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, стандартная антропометрия, тест 6-минутной ходьбы, МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды) с оценкой массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и толщины эпикардального жира.

Результаты. У пациентов, получавших метформин XR на фоне стандартной терапии ХСНсФВ в течение 12 мес, зарегистрировано снижение массы тела на 4,1% ($p=0,001$), индекса массы тела (ИМТ) на 2,0% ($p=0,001$), а также уровня гликированного гемоглобина на 3,3% ($p=0,008$), относительно исходных значений. По данным МРТ сердца прием метформина XR в группе А привел к снижению показателей: ММЛЖ на 2,4% ($p=0,002$), величина изменения (Δ) показателя составила -5,3 [-12,0; 2,0] г, ИММЛЖ – на 1,7% ($p=0,002$), Δ ИММЛЖ – -2,0 [-4,5; 0,9] г/м^{1,7}. Не выявлено корреляции между Δ ИММЛЖ и Δ ИМТ ($r=-0,034$; $p=0,857$). В группе В параметры ММЛЖ и ИММЛЖ не отличались на визитах 1 и 3. Динамика толщины эпикардального жира по данным МРТ продемонстрирована только в группе А в виде снижения на 16,7% ($p=0,029$).

Заключение. Прием метформина XR в течение 12 мес в дозе 1000–1500 мг/сут у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО на фоне оптимальной базовой терапии ХСНсФВ ассоциирован со снижением показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины эпикардального жира, оцененных при помощи МРТ сердца как «золотого стандарта» неинвазивной визуализации миокарда.

Ключевые слова: метформин XR, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, абдоминальное ожирение, гипертрофия левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, масса миокарда левого желудочка, эпикардальная жировая ткань, магнитно-резонансная томография сердца

Для цитирования: Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Латынцева Л.Д., Никитин Н.А. Влияние метформина пролонгированного высвобождения на МРТ-параметры ремоделирования левого желудочка у пациентов с предиабетом и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Consilium Medicum. 2025;27(8):446–454. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203322

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) является гетерогенным заболеванием с различными фенотипическими кластерами в зависимости от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, нару-

шения углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и др. [1]. В отличие от ХСН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), для которой отработаны алгоритмы лечения, улучшающие прогноз, у пациентов с ХСНсФВ эффективность терапии с влиянием на сердечно-сосудистую конечную точку (сердечно-сосудистая смерть и число го-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Апарцева Наталья Евгеньевна** – аспирант, мл. науч. сотр. лаб. генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Цыганкова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. неотложной терапии, зав. терапевтическим отделением клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН

Никитин Никита Александрович – зав. рентгеновским отд-нием, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»

✉ **Natalia E. Apartseva** – Graduate Student, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3772-1058

Oksana V. Tsygankova – D. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-0207-7063

Lydmila D. Latyntseva – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics. ORCID: 0000-0003-1913-5231

Nikita A. Nikitin – X-ray Department Head, Meshalkin National Medical Research Center. ORCID: 0000-0001-5643-9109

The effect of extended release metformin on MRI parameters of left ventricular remodeling in patients with prediabetes and heart failure with preserved ejection fraction

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, Natalia E. Apartseva^{✉1}, Lydmila D. Latyntseva¹, Nikita A. Nikitin³

¹Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of extended release metformin (XR) on MRI parameters of left ventricular (LV) remodeling in patients with prediabetes, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and abdominal obesity (AO).

Materials and methods. A single-center open-label randomized prospective controlled trial included 64 people (50% men, median age 58 [55.25; 59.75] years) with HFpEF, prediabetes and AO. All patients (groups A and B) received optimal therapy for HFpEF. In group A (n=32), metformin XR 1000–1500 mg/day was prescribed in addition to the optimal therapy of HFpEF. All patients underwent a general clinical examination, standard anthropometry, a 6-minute walk test, a MRI of the heart (Ingenia 3.0T scanner, Philips, the Netherlands) with an assessment of LV myocardial mass (LVM), LV myocardial mass index (LVMI) and epicardial fat thickness.

Results. Patients treated with metformin XR on the background of standard HFpEF therapy for 12 months had a decrease in body weight by 4.1% ($p=0.001$), body mass index (BMI) by 2.0% ($p=0.001$), as well as glycated hemoglobin levels by 3.3% ($p=0.008$), relative to baseline values. According to the MRI of the heart, taking metformin XR in group A led to a decrease in indicators: LVM by 2.4% ($p=0.002$), the magnitude of the change (Δ) of the indicator was $-5.3 [-12.0; 2.0]$ g, LVMI by 1.7% ($p=0.002$), Δ LVMI was $-2.0 [-4.5; 0.9]$ g/m^{1.7}. No correlation was found between Δ LVMI and Δ BMI ($r=-0.034$; $p=0.857$). In group B, the parameters of LVM and LVMI did not differ at visits 1 and 3. The dynamics of epicardial fat thickness according to MRI data was demonstrated only in group A as a decrease of 16.7% ($p=0.029$).

Conclusion. Taking metformin XR for 12 months at a dose of 1000–1500 mg per day in patients with prediabetes, HFpEF and AO against the background of optimal basic HFpEF therapy was associated with a decrease LVM, LVMI and epicardial fat thickness, assessed using cardiac MRI as the gold standard for noninvasive myocardial imaging.

Keywords: metformin XR, heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, abdominal obesity, left ventricular hypertrophy, left ventricular myocardial mass index, left ventricular myocardial mass, epicardial adipose tissue, magnetic resonance imaging of the heart

For citation: Tsygankova OV, Apartseva NE, Latyntseva LD, Nikitin NA. The effect of extended release metformin on MRI parameters of left ventricular remodeling in patients with prediabetes and heart failure with preserved ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):446–454. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203322

спитализаций по поводу ХСН) убедительно продемонстрирована только для ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в выборке пациентов с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2]. Неудачи других протоколов, возможно, основаны на отсутствии так называемого фенотипического подхода, который в настоящее время признан наиболее перспективным [3, 4].

Инсулинорезистентность – ключевой патогенетический элемент предиабета, тесно связанный с абдоминальным ожирением (АО) и развитием ХСН, в том числе ХСНсФВ [5]. Метформин является широкоиспользуемым сахароснижающим препаратом, обладающим как системными плейотропными, так и кардиопротективными свойствами в дополнение к антигипергликемическому эффекту [6, 7]. На клеточном уровне метформин активирует АМФК (аденозинмонофосфатактивируемую протеинкиназу) – важный регулятор метаболических путей, что приводит к усилению утилизации глюкозы, снижению синтеза белка и улучшению функций митохондрий. Кроме того, доказаны АМФК-независимые механизмы действия метформина, в том числе уменьшение накопления коллагена и гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), улучшение диастолической функции миокарда [8, 9].

Проведенный в 2020 г. метаанализ A. Halabi и соавт. показал, что терапия метформином (с поправкой на одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ и β -блокаторов) снижала смертность от всех причин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ХСН как при сохраненной, так и при сниженной ФВ ЛЖ ($p=0,020$). Значительно больший кардиопротективный эффект наблюдался при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ ($p=0,003$) [10]. Кроме того, в последние годы особое внимание уделяется влиянию метформина у недиабетических пациентов,

в том числе с инсулинорезистентностью и/или предиабетом [11, 12]. Метаанализ A. Kamel и соавт. (2022 г.) 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировал, что применение метформина приводило к регрессу ГЛЖ, оцениваемому по снижению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), у пациентов без СД 2 [11]. Данные о влиянии метформина у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО в доступных источниках нами не найдены.

ИММЛЖ, оцениваемый с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, характеризующейся большей чувствительностью и специфичностью, используется для оценки структурных заболеваний сердца [2, 3]. ГЛЖ является одним из независимых предикторов госпитализации по поводу ХСН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ХСНсФВ [13].

Цель исследования – изучить влияние метформина пролонгированного высвобождения (XR) на МРТ-параметры ремоделирования ЛЖ у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО.

Материалы и методы

Одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО (PredMet)» (протокол этического комитета №48 от 08.06.2021; регистрационный номер в регистре НАРНИС РНИ.25.004) проведено на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование состояло из 4 последовательных этапов:

- 1) скрининга (визит 0);
- 2) вводного периода для пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критери-

- ев не включения (в течение 4 нед до рандомизации, инициация терапии метформином XR в дозе 1000–1500 мг/сут, средняя доза метформина в группе А – группе продолживших прием метформина – составила 1469 мг/сут, в контрольной группе В – 1453 мг/сут);
- 3) рандомизации;
- 4) основного периода – наблюдения, клинического, лабораторного и инструментального мониторинга пациентов 2 указанных групп в течение 52 нед (рис. 1).

Критерии включения:

- лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет;
- предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) [14, 2], установленные не менее чем за 3 мес до скрининга;
- ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ по данным ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес до него;
- структурные поражения сердца, подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес до начала участия в исследовании;
- уровень NT-proBNP (N-концевого пропептида натрийуретического гормона) ≥ 125 пг/мл;
- АО (окружность талии – ОТ) >80 см для женщин и >94 см для мужчин;
- офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии;
- применение подобранной оптимальной фармакотерапии по поводу ХСНсФВ в течение как минимум 3 мес до скрининга (Российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 г.) [2].

Критерии не включения:

- непереносимость метформина;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²;
- эндокринопатии, кроме предиабета;
- фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце в анамнезе;
- симптомы острой декомпенсированной ХСН на момент обследования или за последние 3 мес;
- применение биологически активных добавок, сахароснижающих препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес до включения в исследование.

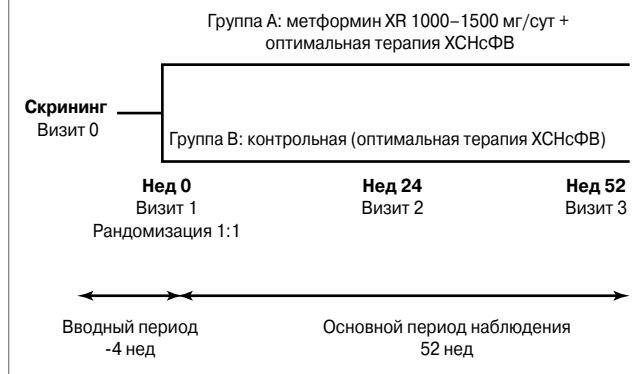
С подробными критериями включения и не включения/исключения в исследование, расчетом мощности выборки можно ознакомиться по ссылке [15]. В основной период наблюдения 5 пациентов исключены из исследования: диагностирован СД 2 ($n=3$), развитие ишемического инсульта ($n=1$), отзыв согласия на участие в исследовании ($n=1$). Всего в итоговый анализ на 52-й неделе (визите 3) вошли 59 пациентов: 31 в группе А и 28 – в группе В.

Пациентам на визитах 1 и 3 проводили общеклиническое обследование, стандартную антропометрию, тест 6-минутной ходьбы, МРТ сердца (томограф Ingenia 3.0T, Philips, Нидерланды). Учитывая высокую встречаемость ожирения – индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² был выявлен у 84% включенных в исследование пациентов, определение ИММЛЖ осуществляли по следующей формуле: масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ)/рост^{1,7}, которая в данной ситуации является более чувствительной для оценки ИММЛЖ [16].

Протокол выполнения МРТ сердца

Протокол сканирования включал серию изображений в плоскости по короткой оси сердца, полученную с использованием кинопоследовательности sBTFE (Sense Balanced Turbo Field Echo) с ретроспективной электрокардиографической синхронизацией и задержкой дыхания в соответствии с рекомендациями [17]. Ключевые параметры сканирования последовательности: время повторения

Рис. 1. Дизайн исследования.

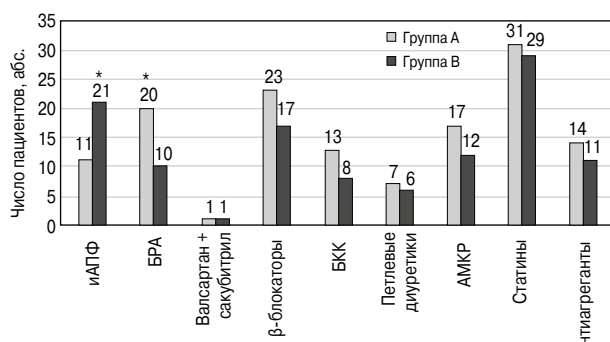


(TR) – 3,5 мс; время эха (TE) – 1,7 мс; угол переворота (FA) – 50°; поле зрения – 300×300 мм; толщина среза – 8 мм; межсрезовый интервал – 5 мм; матрица – 160×162 пикселей; полоса пропускания – 1443–1890 Гц/пиксель. Анализ изображений выполнялся одним исследователем, который не знал о характере рандомизации пациентов, с использованием программного обеспечения Intelli Space Portal (Philips, Нидерланды). Произведена оценка размеров (конечно-диастолического – КДР, конечно-систолического – КСР и ударного), а также объемов (КДО и КСО соответственно) ЛЖ и левого предсердия (ЛП), ФВ ЛЖ и ММЛЖ с индексацией показателей на площадь поверхности тела пациента. Исследователь сегментировал эндокардиальный и эпикардиальный контуры ЛЖ на изображениях в конечно-диастолическую и конечно-систолическую фазы в соответствии с рекомендациями [18]. Папиллярные мышцы и трабекулярные структуры были отнесены к массе миокарда. Оценка толщины эпикардиального жира выполнялась в конце диастолы в горизонтальном срезе по длинной оси сердца в максимальном участке скопления жира атрио-вентрикулярной борозды.

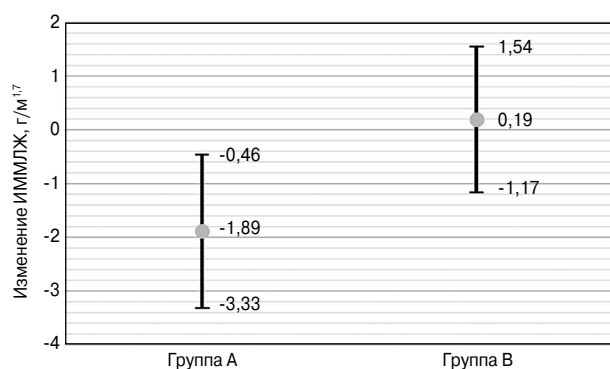
Статистический анализ

Расчет мощности выборки осуществляли согласно результатам исследования MET-REMODEL (2019 г.) [19] с аналогичным дизайном и первичной конечной точкой (изменение величины ИММЛЖ относительно исходных значений в группе плацебо составило $-1,29 \pm 2,67$ г/м^{1,7}, в группе метформина – $-3,12 \pm 1,95$ г/м^{1,7}). Для уровня $\alpha=5\%$, уровня $\beta=80\%$ расчетное число пациентов в группе для данного исследования составило 27. Общее число рандомизированных пациентов, включая выбывших из исследования (15%), – $54/(1-0,15)=64$.

Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Me [Q_1 ; Q_3]) в связи с различием от нормального распределением изучаемых переменных (критерий Колмогорова–Смирнова). Используются стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна–Уитни для сравнения 2 независимых выборок по количественному признаку, Т-критерий Уилкоксона и критерий Мак-Немара – для связанных значений. Сравнение групп по частотам выполняли с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для оценки корреляционной связи использовали критерий Спирмена. Проведен анализ чувствительности с применением модели ковариационного анализа (analysis of covariance – ANCOVA), где изменение ИММЛЖ являлось зависимой переменной, пол, факт приема исследуемого препарата, иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β -блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов – фиксированными факторами, а возраст, исходное значение ИММЛЖ, ИМТ, систолическое и ди-

Рис. 2. Структура получаемой терапии у рандомизированных пациентов.

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК – блокаторы кальциевых каналов, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, * $p < 0,05$ между группами А и В.

Рис. 3. Стандартизированные средние для изменения ИММЛЖ на визите 3 по сравнению с визитом 1 у пациентов групп А и В.

астолическое АД – ковариатами. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Данные анализировали посредством программы SPSS Statistics for Windows версии 20.0 (SPSS Inc., США).

Результаты

Пациенты групп А и В исходно не отличались по возрасту (58,00 [56,00; 60,00] и 57,00 [54,00; 59,00] года; $p = 0,079$), полу (в каждой группе 50% мужчин), ФК ХСН по классификации NYHA (наибольшее число пациентов с II ФК – 56,3 и 53,1% соответственно; $p = 0,999$), значениям NT-proBNP (134,00 [128,00; 386,00] и 130,50 [126,25; 200,50] пг/мл; $p = 0,353$), статусу курения, антропометрическим параметрам, показателям липидного и углеводного обмена. Все рандомизированные участники имели АГ (цифры систолического и диастолического АД, частота сердечных сокращений между группами также не различались). Структура кардиологической терапии у пациентов обеих групп отражена на рис. 2. Необходимо подчеркнуть, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на момент планирования исследования не рассматривались как самостоятельное средство терапии ХСНсФВ и хронической болезни почек, в связи с этим пациентов на данной терапии в нашем исследовании не было.

Через 12 мес наблюдения в рамках основного периода не зарегистрирована динамика ФК ХСН по классификации NYHA в обеих группах, в то же время зафиксировано некоторое увеличение дистанции, измеренной во время проведения теста 6-минутной ходьбы, у пациентов группы А (визит 1 – 421 [398; 446] м; визит 3 – 427 [399; 463] м;

$p = 0,011$) по сравнению с исходными характеристиками на 1,4%. У пациентов, получавших метформин XR в течение 12 мес на фоне стандартной терапии ХСН, зарегистрировано снижение массы тела на 4,1% ($p = 0,001$), величина изменения (Δ) показателя составила -3,6 [-4,9; 1,0] кг, ИМТ на 2,0% ($p = 0,001$), Δ ИМТ составила -1,2 [-1,7; 0,3] кг/м², а также уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 3,3% ($p = 0,008$), Δ показателя составила -0,3 [-0,5; 0,1] %, относительно исходных значений. В обеих группах пациентов не зарегистрирована динамика показателей систолического и диастолического АД и частоты сердечных сокращений.

По данным МРТ сердца прием метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН в течение 12 мес привел к снижению показателя ММЛЖ на 2,4% ($p = 0,002$) с Δ ММЛЖ -5,3 [-12,0; 2,0] г и ИММЛЖ – на 1,7% ($p = 0,002$) с Δ ИММЛЖ -2,0 [-4,5; 0,9] г/м^{1,7} по сравнению с исходными значениями. В свою очередь, в группе В («контроль») параметры ММЛЖ и ИММЛЖ не отличались на визитах 1 и 3 (табл. 1). Значения ФВ и объемные показатели ЛЖ не претерпели изменений в обеих группах. Динамика толщины эпикардального жира по данным МРТ продемонстрирована только в группе дополнительного приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН в виде снижения на 16,7% ($p = 0,029$) с Δ толщины эпикардального жира -1,0 [-2,0; 0,0] мм, по сравнению со значениями, определенными на визите 1.

Дополнительный ANCOVA, проведенный для сравнения эффективности лечения метформином XR с поправкой на исходные влияющие факторы, показал изменение ИММЛЖ в группе приема метформина XR по сравнению с группой контроля, независимо от возраста, пола, базовых значений ИМТ, ИММЛЖ, систолического и диастолического АД, принимаемой лекарственной терапии (иАПФ, блокатор рецепторов ангиотензина II, β -блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов). Расчетное стандартизованное среднее для группы А: -1,89 г/м^{1,7} (95% доверительный интервал – ДИ -3,33–-0,46 г/м^{1,7}), для группы В: 0,19 г/м^{1,7} (95% ДИ -1,17–1,54 г/м^{1,7}; $p = 0,042$); рис. 3.

В группе А показана прямая корреляционная связь средней силы между изменением ИММЛЖ и изменением уровня HbA_{1c} ($r = 0,372$; $p = 0,039$), в то же время не выявлено ассоциации между изменениями показателей ИММЛЖ и ИМТ ($r = -0,034$; $p = 0,857$).

Обсуждение

Исходя из проведенного нами литературного поиска, можно предположить, что данное исследование впервые продемонстрировало благоприятное влияние метформина XR на регресс ГЛЖ по данным МРТ сердца у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО. МРТ сердца является современным «золотым стандартом» точной и воспроизводимой визуализации для оценки массы, объема, структуры и функций камер сердца [17, 20], превосходящим возможности ЭхоКГ в оценке и дифференциальной диагностике ГЛЖ [21]. Проведенный ANCOVA показал, что продемонстрированное снижение ИММЛЖ в группе приема метформина XR было независимым от потенциально значимых исходных характеристик пациентов, таких как возраст, пол, базовое значение ИМТ, ИММЛЖ, систолическое и диастолическое АД, прием иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β -блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Ранее экспериментальные исследования на животных моделях зафиксировали прямое воздействие метформина различного высвобождения как на изолированные кардиомиоциты, так и на работающее сердце [22]. Благоприятное влияние метформина немедленного высвобождения (IR) на процессы ремоделирования миокарда показано на мышечных моделях, подвергшихся хронической перегрузке

Таблица 1. Параметры МРТ сердца у пациентов групп А и В на визитах 1 и 3

Показатель, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	Группа А («метформин»), n=31		P ₁	Группа В («контроль»), n=28		P ₂	P ₃
	визит 1	визит 3		визит 1	визит 3		
ФВ ЛЖ, %	62,00 [55,00; 66,00]	63,00 [56,00; 65,00]	0,679	63,50 [60,00; 67,50]	63,00 [58,25; 67,00]	0,763	0,503
Ударный объем ЛЖ, мл	65,50 [52,70; 72,90]	66,00 [52,00; 77,40]	0,468	62,45 [57,53; 73,50]	61,15 [54,28; 78,00]	0,741	0,933
ММЛЖ, г	135,30 [120,00; 168,00]	132,00 [113,20; 162,00]	0,002	126,00 [104,75; 141,25]	125,00 [101,25; 142,75]	0,693	0,278
ИММЛЖ, г/м ^{1,7}	53,42 [49,68; 67,15]	52,49 [46,86; 64,98]	0,002	51,09 [39,04; 57,64]	50,18 [39,95; 56,74]	0,741	0,158
КСР ЛЖ, мм	31,00 [25,00; 34,00]	30,00 [24,00; 33,00]	0,178	27,50 [24,00; 33,00]	27,50 [25,00; 33,75]	0,528	0,563
КДР ЛЖ, мм	48,00 [44,00; 52,00]	50,00 [46,00; 53,00]	0,138	49,00 [46,00; 52,00]	49,50 [46,00; 54,75]	0,085	0,761
КСО ЛЖ, мл	39,50 [32,00; 57,00]	39,70 [31,00; 57,00]	0,724	38,90 [35,00; 48,00]	38,50 [27,08; 50,25]	0,509	0,387
КДО ЛЖ, мл	98,00 [78,50; 125,00]	102,00 [86,00; 127,00]	0,459	99,85 [90,00; 111,00]	96,00 [86,20; 116,58]	0,318	0,452
КСО ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	20,15 [14,95; 24,25]	20,35 [16,30; 29,50]	0,094	19,00 [15,00; 23,00]	20,90 [14,00; 28,10]	0,244	0,603
КДО ЛЖ/площадь поверхности тела, мл/м ²	47,05 [37,85; 57,25]	51,00 [40,75; 59,50]	0,067	49,00 [42,00; 53,00]	47,00 [42,70; 56,00]	0,847	0,419
КСР ЛП, мм	36,00 [31,00; 42,00]	36,00 [31,00; 39,00]	0,254	31,00 [28,25; 35,75]	32,00 [31,00; 37,50]	0,205	0,204
КДР ЛП, мм	45,00 [41,00; 49,00]	45,00 [41,00; 48,00]	0,865	43,00 [39,25; 45,00]	43,00 [41,25; 45,00]	0,113	0,173
Толщина эпикардального жира, мм	6,00 [6,00; 8,00]	5,00 [5,00; 8,00]	0,029	6,00 [6,00; 7,00]	6,00 [6,00; 8,00]	0,307	0,088

Примечание. P₁ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе А; P₂ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визитах 1 и 3 в группе В; P₃ – статистическая значимость, рассчитанная для разницы результатов на визите 3 между группами А и В.

давлением или воздействию окислительного стресса, вызвавших ГЛЖ [23–26]. РКИ, посвященных данной проблеме, – ограниченное количество, причем протоколы с использованием МРТ сердца единичны.

С начала 2000 г. накапливаются данные о влиянии метформина на структурные параметры сердца у пациентов без диабетической гипергликемии и ХСН. Исследование Н. Velázquez и соавт. (2016 г.) изучало действие метформина IR в дозе 850 мг в день в течение 6 мес на функцию и структуру ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом и АГ, не имеющих СД 2, ишемической болезни сердца и ХСН. 40 включенных в исследование пациентов были рандомизированы 1:1 на 2 группы – с приемом метформина IR (средний возраст составлял 44,5±5,6 года) и без него (средний возраст – 44±7 года). У пациентов, получавших метформин IR, значительно снизилась толщина межжелудочковой перегородки (–8,4%; $p=0,002$) и задней стенки ЛЖ (–8,8%; $p<0,0001$), а также ИММЛЖ (–10,7%, исходное значение: 99,7±20 г/м²; через 6 мес: 89,0±18 г/м²; $p<0,0001$) по данным ЭхоКГ [27].

Позже исследование MET-DIME (METformin in Diastolic Dysfunction of MEtabolic syndrome, 2021 г.) продемонстрировало улучшение диастолической функции в виде увеличения средней скорости e' у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией без СД 2 (n=49; средний возраст 51,8±6,4 года; 55% мужчины) на фоне приема метформина IR в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 12 мес, но без изменения ИММЛЖ по данным ЭхоКГ [28]. В данном исследовании отсутствие выявленной динамики ИММЛЖ может быть обусловлено отличным от нашей работы менее чувствительным методом оценки структур сердца – ЭхоКГ.

В исследовании GIPS-III (Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, 2014 г.) оценивали влияние терапии метформином IR в дозе 500 мг 2 раза в сутки на функцию ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. В группу лечения метформином был случайным образом распределен 191 пациент, а в группу плацебо – 189. Производили оценку динамики ФВ ЛЖ, индекса объема

ЛП, ИММЛЖ, скорости трансмитрального потока (Е) и среднего отношения E/e' через 4 мес с момента рандомизации пациентов. Терапия метформином не продемонстрировала влияния на изучаемые эхокардиографические показатели [29], что, вероятнее всего, связано с коротким периодом приема препарата.

Интересная выборка пациентов представлена в исследовании С. Sardu и соавт. (2021 г.) – это лица, перенесшие абдоминопластику по поводу морбидного ожирения без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациенты разделены на 3 группы:

- с наличием предиабета, на гипокалорийной диете и приеме метформина IR в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 12 мес (n=28, 28,6% – мужчины, средний возраст – 42,5 года);
- с наличием предиабета, на гипокалорийной диете и приеме плацебо (n=27, 33,3% – мужчины, средний возраст 41,8 года);
- нормогликемические пациенты на гипокалорийной диете (n=28, 32,1% – мужчины, средний возраст – 40,6 года).

По истечении 12 мес исследования по данным ЭхоКГ в группе приема метформина IR по сравнению с приемом плацебо зарегистрированы достоверно меньшие значения ММЛЖ (131,8±21,8 и 181,2±31,4 г; $p<0,05$) и ИММЛЖ (46,63±13,24 и 63,24±14,43 г/м²; $p<0,05$) [30], что коррелирует с нашими результатами, полученными при приеме метформина XR и оценке ММЛЖ и ИММЛЖ при помощи МРТ сердца.

Наиболее схожим по дизайну с нашей работой является РКИ MET-REMODEL, где для оценки влияния метформином XR на ГЛЖ применялась МРТ. В то же время в данном исследовании представлена выборка пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца и имеющих или предиабет, или инсулинорезистентность, без детализации наличия у них ХСН (n=63; средний возраст 64,6±8,4 года; 47% мужчины). Терапия метформином XR в дозе 2000 мг в день в течение 12 мес в MET-REMODEL значительно снизила ИММЛЖ (группа приема метформина – 2,71±2,31 г/м^{1,7} по сравнению с группой плацебо – –1,34±2,65 г/м^{1,7}; $p=0,033$) и ММЛЖ (группа метформина – 6,53±5,59 г по сравнению с группой приема плацебо – 3,23±6,32 г; $p=0,032$). Кроме того,

как и в нашем исследовании, авторы не выявили корреляционной связи между изменениями ИМТ и ИММЛЖ [19]. Важно отметить, что это единственное исследование, где для расчета ИММЛЖ методом МРТ использовали формулу с возведением показателя роста в степень 1,7, рекомендуемую для пациентов с ожирением, которую также применяли и в нашем исследовании.

Имеющиеся в настоящее время научные данные, посвященные изучению влияния метформина на ремоделирование ЛЖ у пациентов без диабетической гипергликемии с указанием на наличие ХСН при характеристике выборки, включают только лиц с ХСНнФВ. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании A. Larsen и соавт. (2020 г.) тестировали гипотезу о том, что терапия метформином XR в дозе 2000 мг в день в течение 3 мес на фоне стандартной терапии ХСН может повысить эффективность работы миокарда у пациентов с ХСНнФВ (средняя исходная ФВ ЛЖ $37 \pm 8\%$) и предиабетом, без СД 2 в анамнезе. В группу приема метформина XR было рандомизировано 19 пациентов, в группу плацебо – 17. Через 3 мес после рандомизации в группе приема метформина снизилось потребление кислорода миокардом, оцененное с помощью позитронно-эмиссионной томографии с ацетатом C-11, но без эффекта на ИММЛЖ по данным ЭхоКГ, что может быть объяснено коротким периодом воздействия препарата на процессы ремоделирования сердца и/или недостаточным числом наблюдений [31].

В исследовании A. Kamel и соавт. (2023 г.) включены 70 человек, средний возраст – 66 лет, с ХСНнФВ (средняя ФВ ЛЖ $37 \pm 8\%$) без СД 2. Все пациенты находились на стандартной терапии ХСНнФВ (35 пациентов в группе приема метформина, 35 – в группе контроля). По истечении 6 мес прием метформина IR 2000 мг/сут на фоне стандартной терапии ХСН предотвратил увеличение ИММЛЖ в сравнении со стандартной терапией ХСН ($p=0,014$) [32].

В 2022 г. проведен метаанализ РКИ, целью которого стало определение влияния метформина на массу миокарда и функциональные параметры ЛЖ у пациентов без СД 2. Анализ данных 9 РКИ (754 пациента) показал, что применение метформина различного периода высвобождения приводило к снижению ИММЛЖ (стандартизированное среднее изменение – ССИ $-0,5 \text{ г/м}^2$, 95% ДИ $-0,84$ – $-0,16$; $p<0,010$), причем большее снижение ИММЛЖ продемонстрировано при 12-месячном приеме препарата (ССИ $-0,63 \text{ г/м}^2$, 95% ДИ $-1,23$ – $-0,04$; $p=0,040$). Данные показали соответствием абсолютным значениям $8,97$ (95% ДИ $15,06$ – $2,87$) и $11,3 \text{ г/м}^2$ (95% ДИ $22,10$ – $0,72$). Более того, на фоне приема метформина показано увеличение ФВ ЛЖ на $2,99\%$ (95% ДИ $0,34$ – $5,63$). Важно, что такой эффект был характерен для пациентов, получавших дозу метформина более 1000 мг/сут (ССИ $0,28\%$, 95% ДИ $0,04$ – $0,52$; $p=0,040$), и для лиц с ХСН с различной исходной ФВ (ССИ $0,23\%$, 95% ДИ $0,10$ – $0,36$; $p=0,004$). Стоит отметить, что в метаанализ включено небольшое количество исследований, наблюдалась некоторая степень гетерогенности из-за различий в их характеристиках, продолжительности терапии и режиме дозирования метформина, что требует дополнительного изучения долгосрочных эффектов препарата, особенно для когорты ХСНсФВ [11].

В настоящее время в нескольких РКИ продолжают изучать кардиометаболические эффекты метформина, а также его влияние на сердечно-сосудистые события. Так, исследование Met-HeFT в рамках DANHEART оценивает воздействие метформина IR 1000 мг 2 раза в день у пациентов с ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, СД 2 и/или инсулинорезистентностью на частоту смерти, развития сердечно-сосудистых событий, госпитализаций по поводу ХСН в течение 4 лет наблюдения. Завершение исследования запланировано на 2026 г. [33]. Другим протоколом является Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic

Cardiovascular Outcomes (VA-IMPACT) – многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование вторичной профилактики, тестирующее гипотезу о том, что лечение метформином XR 2000 мг в день по сравнению с плацебо снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых исходов, в том числе госпитализаций по поводу ХСН, у пациентов с предиабетом и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (без детализации по наличию и характеристикам ХСН в изучаемой выборке). Пилотная фаза исследования проходила с 2019 по 2021 г., полномасштабный запуск реализован в 2022 г., завершение запланировано на 2029 г. [34]. Финальные результаты данных работ могут предоставить больше доказательств в поддержку кардиопротективных свойств метформина либо опровергнуть их.

Предполагаемые механизмы, которые могут объяснить полученный в нашем исследовании положительный эффект дополнительного приема метформина XR на фоне стандартной терапии ХСН на регресс ГЛЖ у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО, нелинейны и многогранны. В нашем исследовании через 12 мес терапии в группе метформина XR масса тела снизилась на $4,1\%$, однако не обнаружено корреляции изменения ИМТ с изменением ИММЛЖ. Другим механизмом действия метформина, приводящим к регрессу гипертрофии, является снижение инсулинорезистентности тканей и выраженности гипергликемии, которые потенцируют пролиферативные процессы в миокарде и развитие ГЛЖ [35], что подтверждается обнаруженной нами положительной ассоциацией между изменением ИММЛЖ и изменением уровня HbA_{1c} .

Стоит отметить, что предполагаемые множественные плейотропные механизмы, такие как увеличение биодоступности оксида азота, снижение интерстициального фиброза, уменьшение отложения конечных продуктов гликирования, противовоспалительный эффект и ингибирование апоптоза клеток миокарда, также характерны для метформина в рамках снижения патологического ремоделирования ЛЖ и нашли отражение в ряде фундаментальных и клинических исследований [36–38]. В определенной степени они могут объяснить полученные нами результаты, где положительные эффекты метформина XR могли реализовываться за счет уменьшения количества эпикардального жирового компартмента как представителя висцерального ожирения, а регресс ИММЛЖ был независим от возраста, пола, базовых значений ИМТ и ИММЛЖ, систолического и диастолического АД, принимаемой лекарственной терапии (иАПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, β -блокатора и антагониста минералокортикоидных рецепторов).

Заключение

Исследование PredMet впервые в рамках РКИ продемонстрировало, что на фоне стандартной терапии ХСН у пациентов с предиабетом, ХСНсФВ и АО дополнительное назначение метформина XR в дозе 1000 – 1500 мг/сут на протяжении 12 мес было ассоциировано со снижением показателей ММЛЖ, ИММЛЖ и толщины эпикардального жира, оцененных при помощи МРТ сердца как «золотого стандарта» неинвазивной визуализации миокарда. Данная работа является поисковым пилотным проектом, результаты которого позволяют с определенным оптимизмом ожидать проведения масштабных проспективных исследований, включающих пациентов с ХСНсФВ и недиабетической гипергликемией, с оценкой сердечно-сосудистых исходов.

Ограничения исследования

Исследование PredMet одноцентровое, без использования плацебо и процедуры ослепления пациентов и исследователей, с относительно небольшим числом включенных

пациентов. Тем не менее это исследование является первым проспективным РКИ с адекватной мощностью, проведенным до настоящего момента.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании MERCK, S.L.

Disclosure of conflict of interest. The authors declare no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company MERCK, S.L.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.В. Цыганкова – концепция и дизайн исследования, написание текста, финальное редактирование рукописи; Н.Е. Апарцева, Л.Д. Латынцева – сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Н.А. Никитин – редактирование и финальное утверждение рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. O.V. Tsygankova – the concept and design of the study, writing the text, final editing of the manuscript; N.E. Apartseva, L.D. Latyntseva – collection and analysis of material received, writing; N.A. Nikitin – editing and final approval of the manuscript.

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 одобрен локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН (протокол №48 от 08.06.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics (Protocol No. 48, 08.06.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании MERCK, работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы (регистрационный номер FWN-2024-0004). Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company MERCK, the work was partially completed according to the state assignment within the framework of the budget theme (registration number FWN-2024-0004). The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

Литература/References

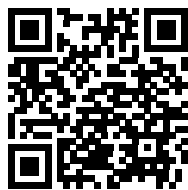
- Xanthopoulos A, Triposkiadis F, Starling RC. Heart failure with preserved ejection fraction: Classification based upon phenotype is essential for diagnosis and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(6):392-400. DOI:10.1016/j.tcm.2018.01.001

- Areev Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Areev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4436 [Tsygankova OV, Veretyuk VV. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: New data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4436 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4436
- Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572
- Мкртумян А.М. Сравнительный анализ эффективности препаратов для лечения ранних нарушений углеводного обмена (предиабета). *Терапевтический архив*. 2024;96(4):419-28 [Mkrtyunyan AM. Comparative analysis of the drugs efficacy for carbohydrate metabolism early disorders (prediabetes) treatment: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):419-28 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.04.202709
- Scherthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metabolism*. 2022;130(12):155160. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155160
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В., и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. *Сахарный диабет*. 2022;25(6):535-47 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Veretyuk VV, et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):535-47 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12916
- Курманбекова Б.Т., Норузбаева А.М. Кардиоваскулярные эффекты метформина. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):97-102 [Kurmanbekova BT, Noruzbaeva AM. Cardiovascular Effects of Metformin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):97-102 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-02-12
- Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):124. DOI:10.1186/s12933-020-01100-w
- Kamel AM, Sabry N, Farid S. Effect of metformin on left ventricular mass and functional parameters in non-diabetic patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):405. DOI:10.1186/s12872-022-02845-w
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Кичигин В.А., и др. Эффективность применения метформина при абдоминальном ожирении. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):80-4 [Mkrtyunyan AM, Markova TN, Kichigin VA, et al. Efficacy of metformin in abdominal obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(8):80-4 (in Russian)].
- Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al; PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858-73. DOI:10.1016/j.jacc.2019.09.063
- Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. Клинические рекомендации РФ, 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Ссылка активна 13.08.2024 [Sakharnyi diabet 2-go tipa u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii RF, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2. Accessed: 13.08.2024 (in Russian)].
- Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):22-9 [Tsygankova OV, Evdokimova NE, Latyntseva LD. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22-9 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29
- Chirinos JA, Segers P, De Buyzere ML, et al. Left ventricular mass: Allometric scaling, normative values, effect of obesity, and prognostic performance. *Hypertension*. 2010;56(1):91-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150250
- Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17. DOI:10.1186/s12968-020-00607-1
- Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance – 2020 update: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of trustees task force on standardized post-processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):19. DOI:10.1186/s12968-020-00610-6

19. Mohan M, Al-Talabany S, McKinnie A, et al. A randomized controlled trial of metformin on left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease without diabetes: The MET-REMODEL trial. *Eur Heart J*. 2019;40(41):3409-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehz203
20. Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, et al. Left ventricular hypertrophy: Evaluation with cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-75. DOI:10.1067/j.cpradiol.2019.09.005
21. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 2002;90(1):29-34. DOI:10.1016/s0002-9149(02)02381-0
22. Nesti L, Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: A review of experimental and clinical data. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(8):657-69. DOI:10.1016/j.numecd.2017.04.009
23. Zhang CX, Pan SN, Meng RS, et al. Metformin attenuates ventricular hypertrophy by activating the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(1):55-62. DOI:10.1111/j.1440-1681.2010.05461.x
24. Xiao H, Ma X, Feng W, et al. Metformin attenuates cardiac fibrosis by inhibiting the TGFbeta1-Smad3 signalling pathway. *Cardiovasc Res*. 2010;87(3):504-13. DOI:10.1093/cvr/cvq066
25. Wang XF, Zhang JY, Li L, Zhao XY. Beneficial effects of metformin on primary cardiomyocytes via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(12):1876-84. PMID:21740847
26. Stakos DA, Schuster DP, Sparks EA, et al. Long term cardiovascular effects of oral antidiabetic agents in non-diabetic patients with insulin resistance: double blind, prospective, randomised study. *Heart*. 2005;91(5):589-94. DOI:10.1136/hrt.2003.027722
27. Velázquez H, Meaney A, Galeana C, et al. Metformin enhances left ventricular function in patients with metabolic syndrome. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27(1):16-25.
28. Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, et al. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: The MET-DIME randomized trial. *Endocrine*. 2021;72(3):699-710. DOI:10.1007/s12020-021-02687-0
29. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al.; GLIPS-III Investigators. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: The GLIPS-III randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(15):1526-35. DOI:10.1001/jama.2014.3315
30. Sardu C, Trotta MC, Pieretti G, et al. MicroRNAs modulation and clinical outcomes at 1 year of follow-up in obese patients with pre-diabetes treated with metformin vs. placebo. *Acta Diabetol*. 2021;58(10):1381-93. DOI:10.1007/s00592-021-01743-5
31. Larsen AH, Jessen N, Nørrelund H, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of metformin on myocardial efficiency in insulin-resistant chronic heart failure patients without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1628-37. DOI:10.1002/ejhf.1656
32. Kamel AM, Ismail B, Abdel Hafiz G, et al. Effect of metformin on oxidative stress and left ventricular geometry in nondiabetic heart failure patients: A randomized controlled trial. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024;22(1):49-58. DOI:10.1089/met.2023.0164
33. DANHEART (H-HeFT and Met-HeFT). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03514108>. Accessed: 13.08.2024.
34. Investigation of Metformin in Pre-Diabetes on Atherosclerotic Cardiovascular Outcomes. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02915198>. Accessed: 13.08.2024.
35. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscone T, et al. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 1999;42(1):246-53. DOI:10.1016/s0008-6363(98)00233-8
36. Sun D, Yang F. Metformin improves cardiac function in mice with heart failure after myocardial infarction by regulating mitochondrial energy metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;486(2):329-35. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.03.036
37. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, Beltowski J. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2869. DOI:10.3390/ijms19102869
38. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. Effects of metformin in heart failure: From pathophysiological rationale to clinical evidence. *Biomolecules*. 2021;11(12):1834. DOI:10.3390/biom11121834

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Современные аспекты предоперационного обследования при плановых внесердечных вмешательствах

П.Ш. Чомахидзе[✉], Н.К. Курбаналиева, А.А. Небежев, В.П. Седов, А.Л. Сыркин

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

Аннотация

В данной статье мы представляем обзор проведенных за последние годы исследований по определению прогностической ценности различных методов диагностики на этапе предоперационного обследования и прогнозирования риска при различных плановых внесердечных вмешательствах, опираясь на действующие клинические рекомендации и возможности современной медицины. Актуальность представленной темы несомненна, учитывая то, что в мире проводится более 200 млн различных внесердечных операций ежегодно, доля кардиальных осложнений превышает 50%, а единого мнения по объему обследования и получаемым прогностическим параметрам удается достигнуть не всегда. Четкий алгоритм предоперационного обследования, выявление и учет прогностически значимых параметров влияют на стратификацию периоперационного риска, выбор анестезиологической и хирургической тактики, стратегию послеоперационного ведения пациента, что служит основой для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: операция, осложнение, диагностика, риск, эхокардиография, электрокардиограмма, стресс-тест

Для цитирования: Чомахидзе П.Ш., Курбаналиева Н.К., Небежев А.А., Седов В.П., Сыркин А.Л. Современные аспекты предоперационного обследования при плановых внесердечных вмешательствах. Consilium Medicum. 2025;27(8):455–460. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203060

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Actual aspects of preoperative examination in planned extracardiac interventions: A review

Petr Sh. Chomakhidze[✉], Naida K. Kurbanalieva, Alim A. Nebezhev, Vsevolod P. Sedov, Abram L. Syркин

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

Abstract

In this article, we present an overview of studies conducted in recent years to determine the prognostic value of various diagnostic methods at the stage of preoperative examination and risk prediction in various planned extracardiac interventions, based on current clinical guidelines and the capabilities of modern medicine. The relevance of the presented topic is undoubted, given that more than 200 million different non-cardiac surgeries are performed worldwide annually, the share of cardiac complications exceeds 50% of patients, and a consensus on the scope of examination and the prognostic parameters obtained is not always possible to achieve. A clear algorithm for preoperative examination, identification and consideration of prognostically significant parameters affects the stratification of perioperative risk, the choice of anesthetic and surgical tactics, the strategy of postoperative patient management, which is the basis for reducing the risk of cardiovascular complications.

Keywords: surgery, complication, diagnostics, risk, echocardiography, electrocardiogram, stress test

For citation: Chomakhidze PSh, Kurbanalieva NK, Nebezhev AA, Sedov VP, Syркин AL. Actual aspects of preoperative examination in planned extracardiac interventions: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):455–460. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203060

Оценка периоперационного риска по типу хирургического вмешательства

Многообразие хирургической патологии и вариантов оперативного лечения определяет деление операций на группы риска кардиальных периоперационных осложнений как весьма условное [1–3]. Несмотря на это, по действующим рекомендациям основные типы плановых хирургических вмешательств подразделены на операции низкого, среднего и высокого 30-суточного риска смерти

от сердечно-сосудистой причины или инфаркта миокарда (ИМ) от момента начала операции (табл. 1).

Отдельно следует определить исходный риск вмешательств, которые проводятся по поводу злокачественных новообразований. При отсутствии прорастания в соседние органы или поражения крупных артерий и аорты, а также множественных метастазов с повреждением печени и легких рекомендуется использовать стандартные подходы для оценки предоперационного риска. При наличии

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Чомахидзе Петр Шалвович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: petr7747@mail.ru

Курбаналиева Наида Курбаналиевна – студентка Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Небежев Алим Ерсенович – ассистент каф. онкологии, радиотерапии, реконструктивной хирургии им. Л.Л. Левшина Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Petr Sh. Chomakhidze** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petr7747@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1485-6072

Naida K. Kurbanalieva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0006-9111-7803

Alim A. Nebezhev – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0003-6557-5841

любого из указанных факторов рекомендовано определять риск высоким при исходном низком или среднем риске вмешательства, или же крайне высоким, если тип операции исходно соответствовал высокому риску согласно табл. 1. При подготовке пациентов к вмешательствам по поводу рака следует учитывать повышенную частоту не только кардиальной смерти и ИМ, но и кровотечений, дестабилизации артериального давления, нарушений ритма сердца, в первую очередь фибрилляции предсердий [4–7].

Таким образом, на I этапе стратификации кардиального предоперационного риска мы определяем исходный риск по типу хирургического вмешательства. В дальнейшем следует выявить дополнительные факторы риска по данным анамнеза, осмотра и предоперационного обследования. Рассмотрим известные факторы риска, доказанно ухудшающие периоперационный прогноз пациентов.

Факторы риска операции по данным предоперационного обследования

Сбор анамнеза и осмотр

Всем пациентам перед проведением любого типа хирургического вмешательства требуется осмотр терапевта или кардиолога. Первым фактором повышенного риска периоперационных осложнений является возраст старше 65 лет. Сам по себе данный фактор имеет небольшое значение (отношение шансов – ОШ 1,19), однако показано, что у данной группы пациентов выявляется достоверно больше сопутствующих заболеваний, выше риск коронарной болезни сердца, достоверно чаще встречаются различные нарушения ритма и проводимости, чаще выявляются приобретенные пороки сердца. Напомним, что ОШ – это статистический термин, отражающий, во сколько раз больше шансов, что событие (в данном случае периоперационное осложнение) произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Перед операциями высокого риска, когда мы проводим комплексное обследование пациентов, возраст не играет той роли, которую имеют данные эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочных тестов и других диагностических процедур, однако при подготовке к операциям низкого риска или у пациентов без указаний на кардиальную патологию и без факторов риска заболеваний сердца следует инициировать обследование именно из-за возраста старше 65 лет.

Следующим важным моментом является показание к обследованию при наличии указаний на заболевания сердца в анамнезе. Данный вопрос надо рассматривать индивидуально: если полноценное обследование выполнено не позже чем за полгода до операции и при этом состояние пациента остается стабильным, а проводимая терапия не нуждается в существенной коррекции, дополнительное предоперационное обследование требуется только перед операциями высокого риска. К сожалению, нередко рекомендованная кратность и объем регулярного обследования пациентов в связи с той или иной известной патологией сердца не соблюдаются, и предстоящая операция становится поводом для его проведения. В таком случае риск операции не будет иметь значения, и мы инициируем обследование согласно диагнозу.

Следует подчеркнуть, что предоперационное обследование проводится исключительно на фоне подобранной кардиотропной терапии, а не на фоне ее отмены. Пред-

Таблица 1. Классификация сердечно-сосудистого риска хирургического вмешательства в зависимости от локализации и вида [1]

Степень риска*	Вид хирургического вмешательства
Низкий риск: <1%	Операции на грудной железе
	Стоматологические операции
	Операции на щитовидной железе
	Офтальмологические операции
	Малые гинекологические операции
	Эндоскопические малые ортопедические операции
	Реконструктивные операции
	Трансуретральная резекция простаты
Средний риск: 1–5%	Малая резекция легких с видеоподдержкой
	Каротидная реваскуляризация
	Эндоваскулярная пластика аневризмы аорты
	Операции головы и шеи
	Абдоминальные операции: спленэктомия, коррекция грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, холецистэктомия
	Торакальные небольшие операции
	Неврологические или ортопедические большие операции (бедро, позвоночник)
	Периферическая артериальная ангиопластика
Высокий риск: >5%	Трансплантация почек
	Большие урологические или гинекологические операции
	Резекция надпочечников
	Операции на аорте и крупных сосудах
	Дуоденально-панкреатические операции
	Резекция печени, хирургия желчных протоков
	Эзофагэктомия
	Открытая реваскуляризация нижних конечностей или ампутация
	Пневмонэктомия
	Трансплантация легких или печени
	Коррекция перфорации кишечника
	Тотальная цистэктомия

*Риск смерти от сердечно-сосудистой причины и нефатального ИМ в 30-дневный периоперационный срок.

операционное обследование не направлено на верификацию диагноза или определение долгосрочного прогноза кардиальной патологии. Оно преследует цель выявить пациентов с повышенным риском предстоящей операции и принять меры по его снижению. В случае необходимости коррекции лечения предоперационное обследование повторяют на фоне измененной терапии.

Из данных анамнеза факторами риска периоперационных кардиальных осложнений (кардиальной смерти, ИМ, эпизо-

Седов Всеволод Парисович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Сыркин Абрам Львович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Vsevolod P. Sedov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-2326-9347

Abram L. Syrkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6452-1222

дов преходящей ишемии миокарда, нарушений ритма сердца, требующих дополнительной терапии) являются наличие сахарного диабета 2-го типа (ОШ 1,3), перенесенный ИМ (ОШ 2,4), хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 1,5), а также индекс массы тела более 30 кг/м² (ОШ 1,8) [8, 9].

Данные осмотра позволяют определить показания к дообследованию. Выявление шумов в сердце, расширения границ сердца при перкуссии, обнаружение клинических признаков порока сердца или сердечной недостаточности (СН) являются показанием к проведению ЭхоКГ вне зависимости от риска предстоящей операции. Выявление аритмии при исследовании пульса пациента, а также жалобы на перебои в работе сердца, обмороки, эпизоды сердцебиения являются показанием к длительному мониторингированию электрокардиограммы (ЭКГ) также независимо от типа предстоящей операции.

Электрокардиограмма

Регистрацию ЭКГ необходимо выполнять перед любой операцией среднего и высокого риска, а также перед операцией низкого риска при указании на кардиальную патологию в анамнезе, при жалобах, потенциально ассоциированных с патологией сердца, при наличии факторов риска кардиальной патологии или любых отклонений от нормы при осмотре, а также всем лицам старше 65 лет. Малая специфичность ЭКГ определила и ее малую прогностическую ценность при определении периперационных рисков. При наличии нормальной ЭКГ показано некоторое снижение частоты периперационных осложнений (ОШ 0,88). При наличии патологии, в том числе блокады левой ножки пучка Гиса, признаков гипертрофии миокарда, фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии, синусовой тахикардии (не связанной с хирургической патологией и ее осложнениями), при выявлении патологических зубцов Q, а также отклонения сегмента ST от изолинии показаны возрастание риска операции и необходимость дообследования. Риск развития периперационных кардиальных осложнений при наличии любой из указанных патологий на ЭКГ возрастал в 1,7 раза [9–11].

Показано, что синдром удлинённого интервала QT повышает риски тяжелой желудочковой аритмии как вне операции, так и в периперационном периоде, что требует непрерывного мониторингирования ЭКГ после операции и своевременной коррекции электролитных нарушений, сопутствующих большинству операций среднего и высокого риска. Выявлено, что удлинение скорректированного интервала QT до 480 мс и выше повышало риск периперационной летальности (ОШ 1,64) [12–14].

Суточное мониторирование ЭКГ

Выявление значимых нарушений сердечного ритма и проводимости является показанием для проведения суточного мониторингирования ЭКГ вне зависимости от риска предстоящей операции, если оно не проведено за последние полгода на фоне стабильной терапии. К таковым следует отнести симптомную аритмию, пароксизмальную тахикардию, частую экстрасистолию, случаи атриовентрикулярной или синоатриальной блокады, паузы более 2 с, признаки предвозбуждения желудочков. В случае смены терапии или динамики состояния пациента мониторингирование следует повторить. В случае коррекции терапии по данным предоперационного мониторингирования ЭКГ его следует провести вновь в сроки, позволяющие определить эффективность и безопасность назначенного вами лечения в зависимости от выбранного препарата – его фармакологических особенностей [15, 16].

Следует остановиться на возможностях использования 12-канального суточного мониторингирования в целях исключения ишемических периперационных событий. Показано, что подобный риск значительно повышается

при выявлении признаков преходящей ишемии миокарда при нагрузке менее 4 METS (низкая толерантность, соответствует выполнению легкой работы по дому, ходьбе на расстоянии 100–150 м со скоростью 3–5 км/ч или подъему по лестнице на 1–2 пролета). Если такая нагрузка выполнена во время проведения 12-канального мониторингирования ЭКГ и не выявлено динамики ЭКГ ишемического типа, можно сделать вывод о том, что нет высокого риска ишемических периперационных осложнений. При этом проведение функциональных проб является предпочтительным.

Отдельно следует подчеркнуть, что единственное нарушение ритма сердца, которое является относительным противопоказанием к проведению внесердечной плановой операции любого риска, – устойчивая желудочковая тахикардия. Среди иных аритмий не обнаружено значимой корреляции с возникновением периперационных кардиальных осложнений у пациентов без признаков ишемии миокарда и тяжелой миокардиальной дисфункции [17].

Важным вопросом остается поиск нарушений ритма и проводимости сердца, являющихся показаниями к временной кардиостимуляции в интраоперационном периоде. Такие брадиаритмии зачастую являются причиной тяжелых осложнений при анестезии, когда большинство препаратов могут усугубить брадикардию и нарушения внутрисердечной проводимости, а также во время операции и в первые сутки после нее, когда показатели гемодинамики нестабильны из-за кровопотери, анемии и гипоксии. Для этого требуется проведение суточного мониторингирования на фоне проводимой терапии. Показания к временной стимуляции можно разделить на две категории: экстренные и плановые. Любой пациент с острым нарушением гемодинамики, вызванным брадикардией, требует временной кардиостимуляции. Временная кардиостимуляция должна быть проведена при общей анестезии при наличии бифаскулярной блокады, синоатриальной или атриовентрикулярной блокады 2 и 3-й степени, а также при брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ниже 50 уд/мин. Кроме того, при выявлении показаний к постоянной электрокардиостимуляции во время предоперационного обследования следует рассмотреть вопрос или о переносе операции до установки постоянного стимулятора, или же о проведении операции в условиях временной кардиостимуляции с последующей установкой постоянного стимулятора [18–20].

Надо отметить, что в ряде работ ни один из показателей суточного мониторингирования ЭКГ в 12 каналах не оказался фактором, ассоциированным с периперационными осложнениями в группе пациентов с различной внесердечной хирургической патологией. Причиной этому является то, что учитывались данные мониторингирования, проведенного зачастую повторно на фоне коррекции терапии в предоперационном периоде [2, 9].

Эхокардиография

После осмотра и аускультации, а также по данным ЭКГ ряд пациентов направляются на ЭхоКГ при выявлении шумов и изменении тонов сердца или же при регистрации патологии по ЭКГ. В таких случаях риск предстоящей операции не имеет значения. ЭхоКГ рекомендована перед операциями высокого и среднего риска у пациентов с низкой толерантностью к нагрузке, при повышенном уровне биомаркеров повреждения миокарда в крови, известной структурной патологии сердца при отсутствии должной кратности регулярного обследования. Другим пациентам (перед операцией низкого риска, при умеренной или высокой толерантности к нагрузкам, отсутствии патологии по данным осмотра и ЭКГ, отсутствии указаний на значимую патологию сердца в анамнезе и при нормальных показателях биомаркеров в крови) рутинное проведение ЭхоКГ перед операцией не показано. Нет необходимости в про-

ведении повторной ЭхоКГ, если пациент проходил данное исследование в течение последних 6 мес, после чего его состояние не ухудшалось и ЭКГ оказалась без значимой динамики.

Среди пороков сердца умеренные, такие как недостаточность, и стенозирование не повышают достоверно риски периоперационных кардиальных осложнений. Лишь пороки сердца тяжелой степени, требующие кардиохирургического вмешательства, являются независимыми неблагоприятными факторами и повышают риск предстоящей операции до высокого или очень высокого [21, 22].

Среди показателей систолической функции миокарда фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 35% является достоверным предиктором развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде с ОШ 3,9. При умеренном снижении ФВ гораздо большим прогностическим значением обладают параметры функциональных тестов [23, 24]. Напротив, в другом крупном исследовании показано, что снижение ФВ ниже 50% уже ассоциировано с почти трехкратным ростом различных кардиальных осложнений при внесердечных операциях [25].

Наряду с оценкой ФВ следует использовать определение глобальной деформации миокарда (GLS) и интеграла линейной скорости кровотока в выносящем тракте ЛЖ. Отмечено, что снижение показателя GLS ниже 18% является независимым предиктором периоперационных кардиальных осложнений [25–27]. Выживаемость в течение года после различных внесердечных вмешательств оказалась достоверно выше у пациентов с показателем GLS выше 18% [27].

Среди других параметров ЭхоКГ независимым предиктором кардиальных периоперационных осложнений следует считать диастолическую дисфункцию ЛЖ с повышением $E/E' > 15$ или снижением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу ниже 7 см/с на латеральной стенке ЛЖ [25, 28].

Нагрузочные тесты

Проведение нагрузочных тестов необходимо для оценки толерантности к нагрузке (функционального статуса пациента), определения порога ишемии у пациентов с коронарной недостаточностью, моделирования повышенной нагрузки на миокард и клапанный аппарат сердца с выявлением преходящих нарушений ритма сердца, неадекватной реакции уровня артериального давления или частоты пульса для коррекции терапии. В рекомендациях подчеркивается значительное прогностическое преимущество тестов с дозированной стандартизированной нагрузкой перед различными шкалами оценки функционального статуса [29–31]. Учитывая малодоступность сердечно-легочного нагрузочного тестирования, которое в то же время является наиболее точным методом определения функционального статуса пациента, остановимся на прогностической роли стандартного нагрузочного ЭКГ-теста.

Нагрузочное тестирование следует проводить пациентам со сниженной переносимостью нагрузок по данным опроса вне зависимости от риска операции, перед операцией высокого кардиального риска при указаниях на ишемическую болезнь сердца (ИБС) в анамнезе, а также перед операциями среднего и высокого риска при наличии двух и более факторов риска ИБС. Кроме того, проведение нагрузочного тестирования требуется при наличии жалоб на боли в груди ангинозного характера или при регистрации изменений ЭКГ ишемического типа, если ранее пациент не обследован. При невозможности проведения нагрузочного теста перед операцией высокого риска целесообразно провести стресс-ЭхоКГ с медикаментозными пробами или же мультиспиральную компьютерную томографию сердца с контрастированием [32–34].

Важным моментом предоперационного нагрузочного теста является то, что его надо проводить на фоне подобран-

ной кардиотропной терапии, а при достижении средней толерантности к нагрузке >4 METS, без признаков ишемии миокарда, без индукции тяжелых нарушений ритма сердца тест можно заканчивать, констатируя отсутствие дополнительных факторов риска предстоящей операции. Показанием к коронароангиографии (КАГ) и реваскуляризации миокарда перед запланированным внесердечным оперативным вмешательством следует считать наличие признаков ишемии миокарда именно при нагрузке <4 METS, сохраняющихся несмотря на подобранную антиангинальную терапию [35–38].

Коронароангиография

Важнейший вопрос предоперационного обследования – проведение КАГ только тем пациентам, которым последующая возможная реваскуляризация значительно снизит риск тяжелых периоперационных осложнений. Учитывая, что любой тип реваскуляризации требует отсрочки операции минимум на 4 нед, а желательно на 3–6 мес, немотивированное проведение КАГ и реваскуляризации стенозов, наличие которых не повышает значимо риск периоперационных осложнений, приведет лишь к повышению частоты осложнений из-за имеющейся хирургической патологии и последствий отдаленных сроков операции. Когда же требуется проведение КАГ? Каким пациентам она нужна для решения вопроса о реваскуляризации миокарда, несмотря на последующие временные потери в лечении хирургической патологии?

Первая категория пациентов, что вполне очевидно, – это те, у кого перед запланированным внесердечным вмешательством развился острый коронарный синдром, в том числе в рамках нестабильной стенокардии. В этой же группе риска окажутся пациенты со стенокардией покоя, которая также приравнивается к нестабильному течению ИБС и, несомненно, требует решения вопроса о реваскуляризации перед предстоящим вмешательством любого риска [2].

Другая категория пациентов, которых следует направлять на КАГ, – это те, у которых выявляются признаки преходящей ишемии миокарда по данным функциональных тестов при низкой толерантности к нагрузке, несмотря на максимальную антиангинальную терапию, в частности рефрактерная стенокардия высокого функционального класса [2]. В случае констатации низкой толерантности к нагрузке без четких признаков ишемии миокарда при нагрузочном тестировании от проведения КАГ следует воздержаться – такому пациенту следует провести нагрузочный тест.

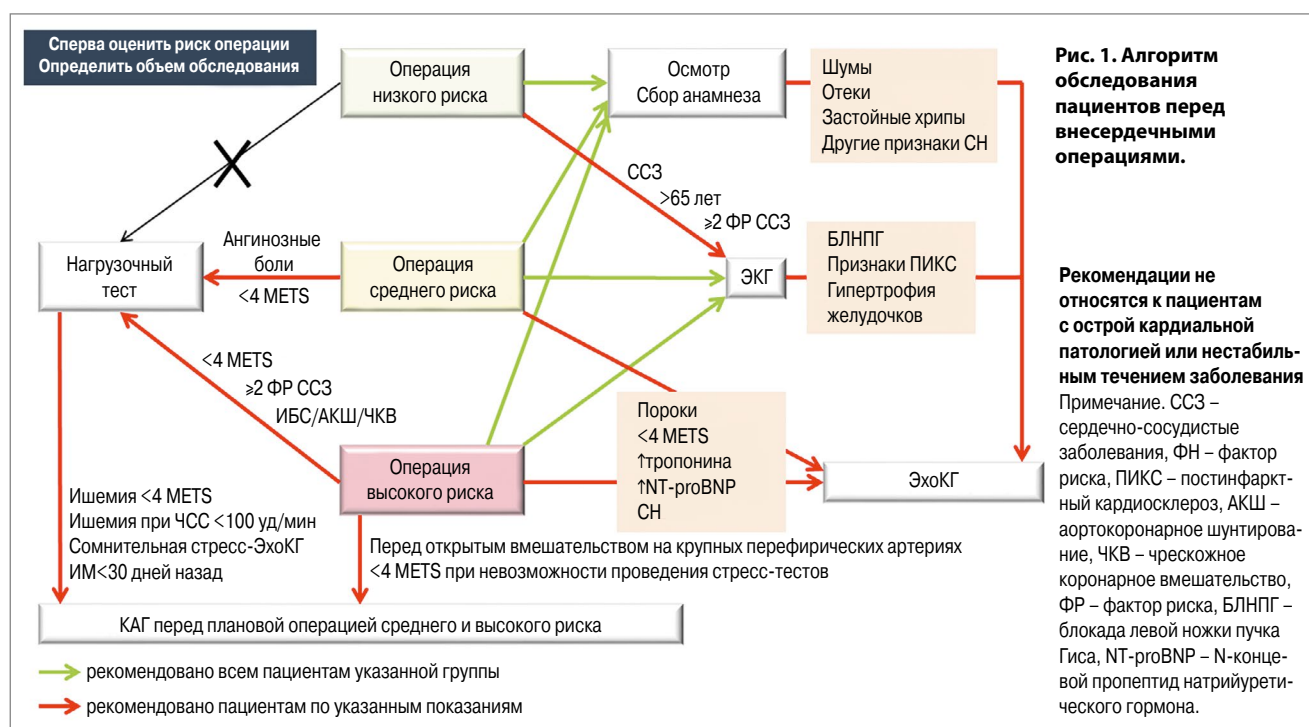
При стабильном течении ИБС КАГ рекомендована лишь пациентам, которым предстоит плановая каротидная эндактерэктомия. В действующих клинических рекомендациях подчеркивается, что рутинное проведение КАГ не требуется перед операциями на других периферических артериях или при аневризме брюшного отдела аорты [2, 3].

Показания к проведению диагностической КАГ перед внесердечными операциями максимально сужены для снижения числа случаев «профилактической реваскуляризации», которая имеет доказанное клиническое значение только при низком ишемическом пороге и перед кардиохирургическими вмешательствами [2, 3].

Таким образом, в зависимости от исходного риска, связанного с самой операцией, а также соматического статуса пациента можно предложить алгоритм проведения диагностических процедур (рис. 1).

Заключение

Предоперационное обследование на фоне коррекции кардиотропной терапии перед внесердечными плановыми операциями проводится согласно действующим клиническим рекомендациям, должно быть оптимальным без исследований, результаты которых могут привести к немотивированному отказу от операции или реваскуляриза-



ции миокарда со значительными временными и экономическими потерями. Указанные параметры обследования, которые имеют достоверное прогностическое значение, должны быть перечислены в заключении врача как дополнительные факторы риска предстоящей операции. Выделение группы пациентов с повышенным риском кардиальных периоперационных осложнений позволит усилить контроль кардиального статуса пациентов со стороны анестезиолога, выбрать оптимальный объем и вид хирургического пособия, а также инициировать послеоперационное динамическое наблюдение во избежание тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

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

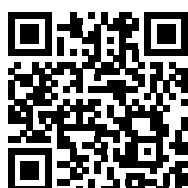
1. Сумин А. Н., Белялов Ф. И. Новые Российские рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(45):5704 [Sumin AN, Belyalov FI. New Russian guidelines for assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac surgeries. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(45):5704 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5704

2. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270
3. Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И., и др. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5555 [Sumin AN, Duplyakov DV, Belyalov FI, et al. Recommendations for assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac surgeries 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5555 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-20235555
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484
5. Deana C, Vetrugno L, Bignami E, Bassi F. Peri-operative approach to esophagectomy: a narrative review from the anesthesiological standpoint. *J Thorac Dis*. 2021;13(10):6037-51. DOI:10.21037/jtd-21-940
6. Papadopoulou A, Mathers E. Risk stratification of the cancer patient: a narrative review. *Dig Med Res*. 2020;3:27. DOI:10.21037/dmr-20-69
7. Pennathur A, Brunelli A, Criner GJ, et al. Definition and assessment of high risk in patients considered for lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: The American Association for Thoracic Surgery expert panel consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;162(6):1605-18. DOI:10.1016/j.jtcvs.2021.07.030
8. Панов А.В., Кулешова Э.В., Лоховинина Н.Л., и др. Оценка сердечно-сосудистого риска и профилактика осложнений при внесердечной хирургии у больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(6):629-39 [Panov AV, Kuleshova EV, Lohovininina NL, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of complications during non-cardiac surgery in patients with coronary heart disease. *Arterial hypertension*. 2020;26(6):629-39 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-6-629-639
9. Можухина Н.В., Чомахидзе П.Ш., Полтавская М.Г. Факторы риска периоперационных кардиальных осложнений при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(6):8-13 [Mozhukhina NV, Chomakhidze PSh, Poltavskaya MG. Risk factors of cardiac complications in elective abdominal surgery. *Data of electrocardiography, cardiopulmonary exercise test, echocardiography and holter-ECG monitoring. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(6):8-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio2015868-13
10. Soucy-Giguere M, Duceppe E, Shi S, et al. Correlation Between Preoperative Electrocardiogram Findings And Nt-Probnp And Postoperative Cardiac Events After Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2021;37(10):105-6. DOI:10.1016/j.cjca.2021.07.203
11. Alegria-Barrero Mr E, Alegria-Ezguerra Dr E. When to perform pre-operative ECG An article from the E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice. *Eur Soc Cardiol*. 2008;7(13):102-11.
12. Barra S, Agarwal S, Begley D, et al. Post-acute management of the acquired long QT syndrome. *Postgrad Med J*. 2014;90(1064):348-58. DOI:10.1136/postgradmedj-2013-132398
13. Nagele P, Pal S, Brown F, et al. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;117(2):321-8. DOI:10.1097/ALN.0b013e31825e6eb3

14. Johannsdottir HX, Gudmundsdottir U, Karason S, et al. Association between pre-operative prolonged corrected QT interval and all-cause mortality after non-cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2023;67(3):284-92. DOI:10.1111/aas.14178
15. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О., и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6-71 [Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OO, et al. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(2):6-71 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
16. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz J, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm.* 2017;14(7):55-96. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.03.038
17. Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4600 [Lebedev DS, Mikhailov EN, Nemnushchiy NM, et al. Ventricular rhythm disturbances. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600
18. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42:3427-520.
19. Satoki INOUE, The Perioperative Indication of Temporary Cardiac Pacing and Practical Considerations for Anesthetic Management. *J Japan Soc Clin Anesthesia.* 2012;32(4):624-7. DOI:10.2199/jjsca.32.624
20. Szudi L, Paulovich E, Faluvégi Z et al. Perioperative temporary pacemaker therapy. *Orv Hetil.* 2002;143(8):401-4.
21. Tashiro T, Pislaru SV, Blustin JM, et al. Perioperative risk of major non-cardiac surgery in patients with severe aortic stenosis: a reappraisal in contemporary practice. *Eur Heart J.* 2014;35:2372-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehu044
22. Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R, et al. Cardiac risk in patients aged 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2010;105:1159-63. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.12.019
23. Rohde LE, Polanczyk CA, Goldman L, et al. Usefulness of transthoracic echocardiography as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Am J Cardiol.* 2001;87:505-9. DOI:10.1016/s0002-9149(00)01421-1
24. Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Peri-operative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 1988;8:307-15.
25. Чомахидзе П.Ш., Полтавская М.Г., Седов В.П., Сыркин А.Л. Современные показатели эхокардиографии в прогнозировании кардиального риска при плановом протезировании коленного или тазобедренного сустава. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017;2:49-59 [Chomakhidze PSh, Poltavskaya MG, Sedov VP, Syrkin AL. Modern indicators of echocardiography in predicting cardiac risk in planned knee or hip arthroplasty. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2017;2:49-59 (in Russian)].
26. Goo-Yeong C, Sang-Ho J, Min-Kyu K, et al. Left atrial dyssynchrony assessed by strain imaging in predicting future development of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2009;134(3):336-41. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.08.019
27. Howard-Quijano K, Salem A, Barkulis C, et al. Preoperative Three-Dimensional Strain Imaging Identifies Reduction in Left Ventricular Function and Predicts Outcomes After Cardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2017;124(2):419-28. DOI:10.1213/ANE.0000000000001440
28. Cho DH, Park SM, Kim MN, et al. Presence of preoperative diastolic dysfunction predicts post-operative pulmonary edema and cardiovascular complications in patients undergoing noncardiac surgery. *Echocardiography.* 2014;31(1):42-9. DOI:10.1111/echo.12285
29. Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg.* 2010;251:535-41. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181cf811d
30. Hartley RA, Pichel AC, Grant SW, et al. Preoperative cardiopulmonary exercise testing and risk of early mortality following abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg.* 2012;99:1539-46. DOI:10.1002/bjs.8896
31. Junejo MA, Mason JM, Sheen AJ, et al. Cardiopulmonary exercise testing for preoperative risk assessment before hepatic resection. *Br J Surg.* 2012;99:1097-104. DOI:10.1002/bjs.8773
32. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019;105(17):1335-42. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314649.
33. Sheth T, Chan M, Butler C, et al.; Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. *BMJ.* 2015;350:1907. DOI:10.1136/bmj.h1907.
34. Dowsley TF, Sheth T, Chow BJW. Complementary pre-operative risk assessment using coronary computed tomography angiography and nuclear myocardial perfusion imaging in noncardiac surgery: A VISION-CTA sub-study. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(4):1331-7. DOI:10.1007/s12350-019-01779-9
35. Wijesundera DN, Beattie WS, Austin PC, et al. Non-invasive cardiac stress testing before elective major non-cardiac surgery: population based cohort study. *BMJ.* 2010;340:b5526. DOI:10.1136/bmj.b5526
36. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. Should major vascular surgery be delayed because of preoperative cardiac testing in intermediate-risk patients receiving beta-blocker therapy with tight heart rate control? *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):964-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.03.059
37. Kaw R, Nagarajan V, Jaikumar L, et al. Predictive Value of Stress Testing, Revised Cardiac Risk Index, and Functional Status in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(4):927-32. DOI:10.1053/j.jvca.2018.07.020.
38. Valle JA, Graham L, Thiruvoipati T, et al. Facility-level association of preoperative stress testing and post-operative adverse cardiac events. *Heart.* 2018;104(24):2018-25. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313047

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Актуальность применения ингибиторов 5 α -редуктазы при консервативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы

А.С. Аль-Шукри✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Заболеваемость доброкачественной гиперплазией предстательной железы ежегодно увеличивается, затрагивая все более молодые возрастные группы. Эти эпидемиологические изменения требуют более глубокого изучения патогенеза заболевания для выявления его ключевых механизмов и разработки эффективного медикаментозного подхода в лечении. В последнее время ингибиторы 5 α -редуктазы становятся особенно актуальными в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей, вызванных доброкачественной гиперплазией простаты. Правильная дозировка и продолжительность применения данной группы препаратов не только замедляют прогрессирование заболевания, но и эффективно подготавливают пациента к хирургическому вмешательству, снижая риски пери- и послеоперационных осложнений. В данной статье рассматривается не только роль ингибиторов 5 α -редуктазы в лечении симптомов нижних мочевыводящих путей, но также их потенциальное использование для терапии других заболеваний, таких как химиопрофилактика рака простаты или лечение андрогенной алопеции.

Ключевые слова: предстательная железа, консервативное лечение, ингибитор 5 α -редуктазы

Для цитирования: Аль-Шукри А.С. Актуальность применения ингибиторов 5 α -редуктазы при консервативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2025;27(8):461–468. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203379

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The relevance of using 5 α -reductase inhibitors in the conservative management of benign prostatic hyperplasia: A review

Adel S. Al-Shukri✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The incidence of benign prostatic hyperplasia is increasing annually, affecting progressively younger age groups. These epidemiological shifts necessitate a deeper investigation into the pathogenesis of the disease to identify its key mechanisms and develop effective pharmacological treatment approaches. Recently, 5 α -reductase inhibitors have become particularly relevant for managing lower urinary tract symptoms (LUTS) caused by BPH. Appropriate dosing and duration of therapy with this drug class not only slow disease progression but also effectively prepare patients for surgical intervention, reducing the risks of peri- and postoperative complications. This article explores not only the role of 5 α -reductase inhibitors in treating LUTS but also their potential use for managing other conditions, such as prostate cancer chemoprevention or androgenetic alopecia treatment.

Keywords: prostate gland, medical management, 5 α -reductase inhibitor

For citation: Al-Shukri AS. The relevance of using 5 α -reductase inhibitors in the conservative management of benign prostatic hyperplasia: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):461–468. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203379

Введение

Доброкачественная (ДГПЖ) гиперплазия (ГПЖ) предстательной железы (ПЖ, или простаты) – заболевание, имеющее длительную историю изучения. В его процессе использовались различные дефиниции: «простатомы», «болезнь простаты», «аденома», «гиперплазия простаты». Советские, а затем и российские урологи применяли термин «аденома предстательной железы», который, как казалось, отражает правильную патоморфологию заболевания. Однако, спустя время, при более детальном исследовании послеоперационного материала, врачами-морфологами выявлено, что главный компонент измененной ткани – результат активной пролиферации (гиперплазии) железистого эпителия, что

исключает возможность использования термина «аденома простаты» (доброкачественная опухоль, происходящая из клеток из железистого эпителия). Гиперплазия ткани и формирование доброкачественной опухоли – 2 разнонаправленных процесса. Так, если ГПЖ с точки зрения гистологии отражает компенсаторную реакцию в виде усиленного роста высокодифференцированной ткани, то доброкачественная опухоль – продукт, характеризующийся тканевым атипизмом, который выражается в «причудливости» тканевых структур, отражающейся в нарушении расположения и количества сосудов, соотношения паренхиматозного и стромального компонентов ткани, возникновении различной формы и величины клеточных элементов.

Информация об авторе / Information about the author

✉Аль-Шукри Адель Сальманович – д-р мед. наук, проф., рук. урологического отд-ния №1 (общей и неотложной урологии) Научно-исследовательского центра урологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ad330@mail.ru; SPIN-код: 5024-2184

✉Adel S. Al-Shukri – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ad330@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6543-8589; SCOPUS ID: 28367540300

ДГПЖ является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин среднего и пожилого возраста. Ученые по всему миру ведут многочисленные эпидемиологические исследования с комплексной оценкой бремени ДГПЖ, активно публикуя полученные результаты. С 1990 по 2021 г. заболеваемость ГПЖ показала неуклонный рост, что отражается в существенных числовых показателях: прирост составил до 161,66%. Самые высокие показатели отмечаются в возрастной группе 65–69 лет [1]. Анализируя зарубежную статистику и сравнивая ее с отечественной, можно сделать вывод о том, что эпидемиологические данные имеют различия. В случае ДГПЖ в США среди мужчин в возрасте старше 50 лет заболевание диагностируется у каждого 3-го. В России эти показатели менее утешительные: каждый 2-й мужчина имеет подтвержденный диагноз ДГПЖ в таком же возрасте. Несмотря на то что симптомы у 43% больных активно проявляются в возрасте 60 лет, проспективные исследования выявляют патоморфологические признаки ГПЖ по данным аутопсии в 30-летнем возрасте, и к 45 годам их уже имеют 30% мужчин [2]. Такая статистика отражает «омоложение» заболевания. Неуклонный рост случаев ДГПЖ связан с увеличением продолжительности жизни мужского населения, количества сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой (ССС), мочеполовой и эндокринной систем, например системного атеросклероза, инфекций органов мочеполовой системы, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа. По статистическому прогнозу, ожидаемая численность больных ДГПЖ в Великобритании увеличится с 5,7 млн зарегистрированных в 2008 г. до 7,9 млн к 2028 г. В США численность лиц старше 80 лет с данным диагнозом, по предварительным данным, составит примерно 19,5 млн к 2030 г. (по сравнению с 9,3 млн в 2003 г.) [3]. В распространенности и прогрессировании заболевания также имеются этнические и расовые различия. Эпидемиологические данные указывают на то, что распространенность ДГПЖ на 40% выше среди чернокожих и латиноамериканских мужчин по сравнению с белокожими мужчинами. Объяснением этому может служить более высокая распространенность хронического воспаления в неопухолевых образцах биоптата ПЖ у указанных этнических групп. Однако имеются данные также о расовых и социально-экономических различиях в лечении аденомы ПЖ в США, при этом показано, что чернокожие пациенты, латиноамериканцы и представители коренных народов подвергаются недостаточному лечению по сравнению с пациентами европейского происхождения. Чернокожие пациенты реже получают медикаментозное или хирургическое лечение в 1-й год установки диагноза, что может сказываться на тяжести симптоматики и более тяжелом течении болезни [4]. Между тем у азиатов встречаемость ДГПЖ значительно ниже, чем у мужчин европейского происхождения. Так, у китайских мужчин распространенность ДГПЖ составляет не менее 11,9% среди лиц в возрасте 45 лет и возрастает до 22,7% к 70 годам. Однако в последнее время в данном направлении наблюдаются некоторые изменения. М. Mahbubi Sani и соавт. в связи с резким увеличением роста заболеваемости среди азиатской популяции исследовали влияние варианта гена *CYP17rs743572*, который присутствует только у представителей данного этнического контингента и повышает риск развития ДГПЖ, увеличивает риск развития аденомы ПЖ в 1,58 раза, а также в 2–12 раз повышает риск дальнейшего ее перехода в рак ПЖ (РПЖ). Эти данные следует воспринимать как факт изменения взаимосвязи между ДГПЖ и расовой принадлежностью. Вероятнее всего, изменения произошли в результате эпигенетических перестроек под влиянием образа жизни и факторов окружающей среды [5].

Этиология и патогенез ДГПЖ

Ведущими этиологическими факторами развития ДГПЖ являются возраст, генетическая предрасположенность и концентрация половых гормонов. На основе ранних исследований предложено несколько теоретических причин возникновения ДГПЖ:

1. Гиперплазия клеточных элементов происходит под действием активной формы тестостерона (дигидротестостерона – ДГТ), его образование происходит при помощи 5 α -редуктазы (I и II типа). Изофермент I типа экспрессируется в коже и ее производных, а также в печени и ПЖ; изофермент II типа находится в ПЖ и коже половых органов, основная функция этого изофермента – мужская вирилизация [6]. Под действием 5 α -редуктазы происходит восстановление двойной связи C4-5 тестостерона с образованием ДГТ. Нормальный уровень ДГТ в крови составляет 1/10–1/20 уровня общего тестостерона. При повышенной активности 5 α -редуктазы происходит увеличение уровня ДГТ в крови и тканях, который выступает в роли тканевого фактора роста и запускает процессы пролиферации.

2. Изменение соотношения эстрогенов и тестостерона с возрастом также вносит вклад в развитие ДГПЖ. Эстрогены представлены 3 фракциями: эстриолом, 17 β -эстрадиолом и эстроном. В сутки у здорового мужчины секретируется приблизительно 65 мкг эстронов и 30–45 мкг эстрадиола, из них 7 мкг эстрадиола в сутки синтезируется яичками, 17 мкг образуется путем биохимического превращения из тестостерона и 22 мкг – путем восстановления 17-кетогруппы из эстронов. Подавляющее количество эстрогенов у представителей мужского пола образуется в периферических тканях за счет действия фермента ароматаза [7]. Последняя кодируется геном *CYP19*, локализованным у человека на хромосоме 15. Выраженная экспрессия выявлена в жировой ткани, головном мозге, печени и эндотелиальных клетках [8]. В организме мужчины обнаружены 2 типа эстрогеновых рецепторов: α и β . Эстрогеновые рецепторы α -типа находятся в яичках, аденогипофизе, печени, почках, костях. Рецепторы β -типа обнаружены в хрящевой и костной тканях, желудочно-кишечном тракте, ПЖ и мочевом пузыре. Увеличение концентрации эстрогенов с закономерным снижением тестостерона запускает стимулирующее действие на клеточные элементы, повышая активность деления растущих клеток [9].

3. Воспаление ПЖ запускает каскад цитокинового шторма. Действие цитокинов осуществляется через высокоспецифические рецепторы, расположенные на мембране клетки-мишени. Выделяют следующие пути влияния цитокинов: аутокринный путь (воздействие на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин), паракринный путь (действие на клетки, расположенные вблизи продуцента, опосредованно) и эндокринный путь (дистанционно – на клетки любых органов за счет системной циркуляции цитокина в кровотоке) [10, 11]. В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины-регуляторы воспалительной реакции подразделяются на провоспалительные цитокины (активирующие воспалительный процесс – интерлейкины: 1–5, 7–9, 14–18, 20, 33, фактор некроза опухоли α , интерферон γ и др.) и противовоспалительные цитокины (ограничивающие воспаление – интерлейкины 4, 6, 10, 13, трансформирующий фактор роста β). Доказано, что количество провоспалительных цитокинов повышается с возрастом [12]. По химической структуре цитокины являются полипептидами, с функциональной точки зрения – универсальными регуляторами клеточных функций (таких как пролиферация, рост, дифференцировка). ПЖ с иммунологической точки зрения представляет собой иммуопривилегированный орган, тем не менее она способна к развитию активного иммунного ответа за счет действия цитокинов. Такое влияние служит триггером для развития латентного воспаления.

ния, значительно увеличивает риск развития доброкачественных и злокачественных опухолей ПЖ [13].

4. Научные исследования в урологии и эндокринологии свидетельствуют о том, что на развитие ДГПЖ влияют комплексные изменения состояния организма, в том числе нарушения работы метаболизма (ожирение и МС). С возрастом по всему миру наблюдается значительное увеличение частоты случаев МС. Эксперты Всемирной организации здравоохранения охарактеризовали МС как «пандемию XXI в.». Его распространенность среди взрослого населения составляет 20–40% [14]. Ключевым фактором в развитии МС считается развитие инсулинорезистентности, что приводит к артериальной гипертензии, сахарному диабету 2-го типа, абдоминальному ожирению и андрогенной дислипидемии. Многие авторы отмечают, что жировая ткань – это не просто «депо энергии», а важный эндокринный компонент, активирующий работу адипоцитокинов, эстрогенов, цитокинов и вызывающий снижение общего уровня тестостерона. В 2023 г. M. Daher и соавт. провели работу по оценке уровня распространенности МС у пациентов с ДГПЖ в Сирии. Участниками данного наблюдательного исследования стали 426 пациентов с ДГПЖ в возрасте 40 лет и старше. Общая распространенность МС в этой группе – 46,2%. Пациенты с МС имели более высокий балл по International Prostate Symptom Score (IPSS) – Международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ, причем у 59,3% пациентов с МС отмечалась тяжелая выраженность симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП) [15]. Несмотря на то что механизм взаимодействия ДГПЖ и МС до конца не ясен, предложена следующая гипотеза. Так, I этап, запускающий патогенез, – воспаление ПЖ. Последнее может усугубляться измененным метаболизмом, в том числе и гиперхолестеринемией, – это II этап патогенеза. Третий этап – гипогонадизм или гиперэстрогенизм. Совместное действие 3 факторов может привести к ремоделированию ткани ПЖ и дальнейшему ее увеличению. Выявлено, что дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) оказывает значительное воздействие на все составляющие МС. Причем недавние исследования показали, что свободный тироксин связан с повышенным риском развития ДГПЖ/СНМП. В исследовании J. Нео и соавт. изучена связь между гормонами ЩЖ и выраженностью СНМП при ДГПЖ. Данные этого анализа показали, что повышение гормонов ЩЖ играет значимую роль в росте и дифференцировке клеток, в том числе и клеток ПЖ. Благодаря результатам проведенной работы выявлена взаимосвязь между уровнем свободного тироксина и СНМП/ДГПЖ. Число мужчин с максимальной скоростью мочеиспускания (Q_{max}) <10 мл/с, объемом остаточной мочи ≥ 30 мл и IPSS >7 баллов увеличивалось пропорционально повышению уровня свободного тироксина [16]. Таким образом, гипертиреоз, вызванный болезнью Грейвса, воспалительными процессами в ЩЖ и узловым или многоузловым токсическим зобом, инициирует пролиферативные процессы, что приводит к ускоренному росту ПЖ и прогрессированию заболевания.

5. Сосудистые изменения как пусковой механизм ДГПЖ (нарушение микроциркуляции или кровоснабжения ткани) проводят к асептическому воспалению ПЖ. Такие изменения в ткани способствуют выделению большого количества провоспалительных цитокинов, активирующих рост и пролиферацию клеток ПЖ [17].

Существуют противоречивые данные о роли нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии ДГПЖ, при этом некоторые исследования указывают на положительную связь, а другие отрицают любую связь [18, 19].

В настоящее время ряд авторов придерживаются следующей теории: для развития заболевания требуется одновременное воздействие нескольких факторов. Это может

объяснять то, что у большинства пациентов с диагнозом ДГПЖ наблюдаются несколько сопутствующих патологий, которые могут совместно способствовать развитию данного заболевания.

Клиническая картина ДГПЖ

Клинические проявления ДГПЖ не зависят от размера ПЖ напрямую. Симптомы могут отмечаться только у 50% пациентов [20]. Решающее значение имеет направление роста узла. При внутрипузырном росте клинические симптомы заболевания проявляются рано: даже небольшой размер ПЖ может нарушить отток мочи. Наиболее неблагоприятный рост узла – в сторону треугольника Льева (интратригональный рост). В этом случае гиперплазированная ткань ПЖ сдавливает устья мочеточников, нарушая отток мочи от верхних мочевыводящих путей (ВМП) с возникновением гидронефроза. Подпузырный рост (в направлении прямой кишки) долгое время не вызывает нарушенного мочеиспускания, пока гиперплазированный узел не достигнет больших размеров.

Согласно патофизиологии заболевания многие клиницисты подразделяют течение ДГПЖ на 3 стадии: компенсации, суб- и декомпенсации.

В I стадию структуры мочевого пузыря подвергаются компенсаторному преобразованию в виде гипертрофии детрузора. Появляются слабо выраженные расстройства мочеиспускания, характеризующиеся вялой струей мочи, затрудненным мочеиспусканием, императивными позывами и частыми ночными мочеиспусканиями. Изменений со стороны ВМП не отмечается.

Во II стадию – субкомпенсации – сократительные способности гипертрофированных мышечных волокон резко снижаются, что характеризуется закономерностями компенсаторно-приспособительных реакций (гипертрофия сменяется гипотрофией). В результате снижения сократительной способности детрузора пациенты ощущают неполное опорожнение мочевого пузыря. По результатам инструментального метода диагностики (ультразвукового исследования мочевого пузыря) у пациентов отмечается остаточное количество мочи в объеме 100–200 мл. Нарастающий объем остаточной мочи вызывает повышение внутрипузырного давления, приводя к расширению ВМП в результате пузырно-мочеточникового рефлюкса. Во II стадию заболевания возможно формирование ложных дивертикулов мочевого пузыря (результат истончения стенки мочевого пузыря), постоянный застой мочи создает благоприятную среду для инфицирования и последующего риска камнеобразования.

Во время III стадии заболевания (декомпенсации) развивается полная атрофия мышечных элементов, приводящая к атонии. Клиническим проявлением этой стадии является полная задержка мочи с развитием парадоксальной ишурии (объем остаточной мочи превышает 1 л, такое количество мочи вызывает перерастяжение сфинктера мочевого пузыря). Моча, двигаясь по пути наименьшего сопротивления, устремляется вверх, что вызывает двусторонний уретерогидронефроз с нарушением функции почек [21, 22].

В клиническом течении ДГПЖ симптомы заболевания подразделяются на несколько групп:

- 1) симптомы фазы опорожнения;
- 2) симптомы фазы накопления;
- 3) постмиктурические симптомы.

Важно отметить, что ДГПЖ имеет ряд осложнений. Наиболее частое – острая задержка мочи, обычно она связана с провоцирующими факторами, например переохлаждением, стрессом, приемом алкоголя или острой пищи. Возможно также образование конкрементов мочевого пузыря, причиной чего служит застой мочи как в самом мочевом пузыре, так и образовавшихся дивертикулах. В результате застоя происходит изменение pH мочи, что создает благоприятные

условия для формирования матрицы и образования камней. Выраженная обструкция вызывает увеличение давления в мочевом пузыре и затрудняет отток мочи из мочеточников. Это, в свою очередь, приводит к патологическому расширению вышележащих анатомических структур и, как следствие, ведет к гидронефротической трансформации. Такие изменения нарушают функцию почек и создают благоприятные условия для восходящей инфекции, приводя к риску возникновения пиелонефрита [23].

Консервативное и хирургическое лечение ДГПЖ

В современной урологии ежедневно разрабатываются индивидуальные планы лечения для пациентов, которые основываются на тяжести СНМП, оценке субъективного состояния пациента (качества его жизни), размере ПЖ, а также наличии сопутствующих заболеваний. У многих больных симптомы не настолько выражены, чтобы вызывать беспокойство по поводу лечения. Вследствие этого перед началом любого терапевтического или хирургического вмешательства важно провести полное обследование, обсудить с пациентом детали лечения и выбранную тактику.

В случаях отсутствия у больных инфравезикальной обструкции и субъективного ухудшения качества жизни применяется выжидательное наблюдение (включающее как периодическое наблюдение врача-уролога, так и прохождение контрольных обследований) совместно с поведенческой терапией. Последняя содержит рекомендации по модификации образа жизни, уменьшению потребления жидкости в ночные периоды, избеганию потребления алкоголя и кофеина, использованию техники расслабленного мочеиспускания, тренировке мочевого пузыря, лечению запоров и др. В настоящее время получены данные, что поведенческая терапия уменьшает выраженность симптомов и замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с ДГПЖ [24].

Медикаментозная терапия базируется на данных о патогенезе ДГПЖ. Современная медицина предлагает следующие варианты консервативной терапии ГПЖ:

- 1) α -адреноблокаторы;
- 2) ингибиторы 5 α -редуктазы (5-АРИ);
- 3) ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа;
- 4) агонисты β 3-адренорецепторов;
- 5) блокаторы мускариновых рецепторов;
- 6) препараты растительного сырья;
- 7) аналоги вазопрессина;
- 8) различные комбинации перечисленных препаратов.

Стоит отметить, что оперативное вмешательство проводится строго при наличии показаний. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по лечению ДГПЖ от 2024 г. оперативное лечение выполняется в случае выраженной инфравезикальной обструкции, рецидивирующей задержки мочеиспускания, интермиттирующей макрогематурии, хронической задержки мочеиспускания, при наличии камней мочевого пузыря, гидронефроза, обусловленного ДГПЖ, и при неэффективности предшествующей медикаментозной терапии. Существует 5 основных методов хирургического лечения СНМП, вызванных ДГПЖ. Все методики можно подразделить:

- 1) на резекционные (монопольная трансуретральная резекция ПЖ, трансуретральная инцизия ПЖ);
- 2) энуклеационные (биполярная трансуретральная энуклеация ПЖ, энуклеация ПЖ гольмиевым лазером, или лазерная энуклеация ПЖ, энуклеация ПЖ тулиевым лазером (тупым путем), энуклеация ПЖ тулиевым волоконным лазером);
- 3) вапоризационные (лазерная вапоризация, биполярная трансуретральная вапоризация ПЖ);
- 4) альтернативные методы (эндоваскулярная эмболизация сосудов ПЖ);
- 5) неаблативные методы (установка простатических стентов).

Таким образом, целью любого оперативного вмешательства при ДГПЖ является устранение механической обструкции на уровне простатического отдела мочеиспускательного канала [25].

Несмотря на широкий спектр вариантов хирургического лечения, 70% пациентов получают консервативную терапию с высокой долей эффективности [26]. Далее представлены механизмы работы и точки приложения препаратов, используемых при медикаментозной терапии.

α -Адреноблокаторы. α 1-блокаторы снижают тонус ПЖ и выраженность обструктивного компонента за счет подавления действия выделяемого норадреналина на гладкомышечные клетки ПЖ (примеры препаратов: тамсулозин, алфузозин, силодозин). Относятся к препаратам 1-й линии терапии.

Ингибиторы 5 α -редуктазы. Препараты (дутастерид и финастерид) предназначены для лечения СНМП умеренной и выраженной степени, а также при объеме ПЖ более 40 см³. Механизм действия заключается в ингибировании 5 α -редуктазы, что нарушает синтез ДГТ. На текущем этапе медикаментозного лечения СНМП, вызванных ДГПЖ, препараты данной группы занимают лидирующие позиции, демонстрируя положительные результаты в снижении показателей по шкале IPSS, уменьшении объема ПЖ и увеличении Q_{max} . Кроме того, установлена связь между большим объемом ПЖ и более высокой эффективностью данной группы препаратов.

Агонисты β 3-адренорецепторов. β 3-адренорецепторы экспрессируются в гладких мышечных клетках детрузора, и их стимуляция вызывает расслабление детрузора (пример препарата – мирабегрон).

Блокаторы мускариновых рецепторов. Мускариновые рецепторы экспрессируются на поверхностях гладкомышечных клеток, эпителии мочевого пузыря. У человека описано 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), из них в детрузоре преобладают подтипы M2 и M3. По результатам научных исследований эффект от приема M-холиноблокаторов был выше у больных с небольшими размерами ПЖ и при уровне простатспецифического антигена менее 1,3 нг/мл [27] (примеры препаратов: дарифенацин, оксibuтинин, солифенацин).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) показаны при умеренных и выраженных СНМП в сочетании с эректильной дисфункцией или без таковой. В рандомизированных контролируемых исследованиях у больных с ГПЖ изучали эффекты тадалафила, силденафила и варденафила. Однако только тадалафил в дозировке 5 мг зарегистрирован для лечения СНМП.

Препараты растительного сырья. Механизм действия биологически активных веществ растительных экстрактов (семян тыквы, экстрактов пальмы ползучей, коры африканской сливы) связан с противовоспалительным, антиандрогенным, антиэстрогенным, антимикробным и антиоксидантным действиями. Препараты из растительного сырья улучшают функции детрузора, а также влияют на фактор роста (оказывая антипролиферативное действие), уменьшают уровень глобулинов, связывающих половые гормоны [28].

Аналоги вазопрессина. Препарат десмопрессин, являющийся синтетическим аналогом вазопрессина, способствует увеличению реабсорбции воды, что приводит к уменьшению общего объема мочи. Это оказывает благоприятное воздействие на лечение ноктурии и ночной полиурии.

Цель лечения пациентов с ДГПЖ – уменьшение СНМП, улучшение качества их жизни и предотвращение возможного оперативного вмешательства. В клинических рекомендациях 2025 г. Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с ненейрогенными СНМП у мужчин предложен алгоритм выбора медикаментозной терапии для достижения положительных результатов лечения (рис. 1) [29].

Рис. 1. Алгоритм выбора консервативного метода лечения у пациента с СНМП.

5-АРИ в современной урологической практике

Большое значение в патогенезе ДГПЖ придается гормональному фактору. В простатических стромальных клетках расположены рецепторы андрогенного ряда, при их активации посредством ДГТ происходит секреция факторов роста, которые переходят в эпителий ПЖ, запуская процесс роста и дифференцировки [30]. К настоящему времени учеными обнаружено 2 изофермента 5α-редук-

тазы, различающихся по хромосомной локализации генов. В 1969 г. Джордж Уилсон определил биологическую роль ДГТ и описал его как «важный мужской андроген». Это научное открытие привело к дальнейшему исследованию гормональной регуляции ПЖ [31].

Применение 5-АРИ стало большим достижением в клинической практике врачей-урологов. 5α-редуктаза – это стероидный внутриклеточный фермент, связанный с ядром,

который преобразует андроген (тестостерон) в ДГТ. Отмечено, что ДГТ имеет большее сродство к андрогеновым рецепторам, чем тестостерон. По своей химической форме 5-АРИ – это химически 4-азастероиды, которые конкурентно внутриклеточно связывают 5 α -редуктазу, в первую очередь в строме ПЖ, что приводит к периферическому ингибированию превращения тестостерона в его более активный метаболит [32]. Для клинического использования доступны 2 лекарственных вещества: финастерид и дутастерид, которые имеют разные точки приложения. Дутастерид имеет преимущество и ингибирует 5 α -редуктазу 1 и 2-го типа, тогда как финастерид подавляет 5 α -редуктазу только 1-го типа. Первый двойной ингибитор (финастерид) синтезирован и лицензирован Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 1992 г., за которым в 2001 г. последовал дутастерид [33]. Подавление ДГТ путем ингибирования фермента приводит к повышению концентрации тестостерона в сыворотке на 15–19%, уменьшению объема ПЖ на 18–28% и снижению уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови на 50% [34].

Препараты 5-АРИ превосходятно всасываются при пероральном приеме, что характеризуется высоким процентом их биодоступности – примерно 60–65%. Метаболизм фармакологических препаратов осуществляется в печени под действием цитохрома P450, 51–64% конечных продуктов распада выводится с калом, оставшаяся часть приходится на выведение почками, с мочой. Средний период полувыведения составляет 6 ч, достигая 8 ч у пациентов пожилого возраста с замедленным метаболизмом*. Дутастерид и финастерид хорошо переносятся, и их применение крайне редко приводит к возникновению побочных эффектов. Однако может наблюдаться снижение либидо, эректильная дисфункция и реже – нарушение эякуляции. У 1–2% пациентов может наблюдаться гинекомастия [35].

Во многих исследованиях зарубежных и отечественных авторов, посвященных клинической эффективности 5-АРИ у пациентов с СНМП, возникших на фоне ДГПЖ, сроки лечения составляют от 3 до 48 мес. Обоснования длительности терапии, как правило, не предоставляется. Однако в научной работе В.Н. Ткачука и соавт. «Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы; эффективность длительной терапии дутастеридом» выведена взаимосвязь между длительностью терапии дутастеридом и стойкостью клинического эффекта. У больных ДГПЖ с продолжительностью приема 4 года отдаленные результаты лечения оказались лучше. По окончании медикаментозной терапии показатели клинического течения улучшились у 98,7% пациентов, оставались стабильными на протяжении 36 мес у 97,5% больных [36]. Такие результаты обосновывают необходимость назначения 5-АРИ на более длительный срок для улучшения качества жизни пациентов и значимых изменений клинических показателей.

Сравнивая терапию 5-АРИ и α -адреноблокаторами на основе метаанализа с систематическим обзором, можно сделать вывод о том, что обе группы препаратов способствуют улучшению показателя индекса обструкции выходного отверстия мочевого пузыря. Для α -адреноблокаторов этот показатель снижается на 15,4 условных единиц, в то время как для 5-АРИ – на 10,55. Кроме того, увеличение $Q_{\max}$ составляет +2,27 мл/с для α -адреноблокаторов и +1,18 мл/с – для 5-АРИ. Оба метода лечения демонстрируют значительное улучшение клинических проявлений ДГПЖ [37].

Существуют данные о влиянии упомянутых фармакологических групп препаратов на ССС. Н. Аyele и соавт. провели популяционное когортное исследование, изучающее

безопасность применения дутастерида для ССС у мужчин с ДГПЖ. Так, 94 440 пациентов с диагнозом ДГПЖ разделены на 3 группы (1-я группа – пациенты, получающие терапию 5-АРИ, 2-я группа – больные, принимающие терапию α -адреноблокаторами, 3-я группа – пациенты без терапии). По результатам исследования установлено: применение 5-АРИ не связано с увеличением риска госпитализации по причине острой или хронической сердечной недостаточности, а также таких состояний, как инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть или инсульт. Отсутствие повышения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности наблюдалось как у мужчин с заболеваниями ССС, так и у тех, кто не имел подобных проблем. Таким образом, можно заключить, что 5-АРИ являются безопасными препаратами для ССС пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца и без них [38].

Несмотря на то что монотерапия 5-АРИ находится в центре внимания, комбинация α -адреноблокаторов и 5-АРИ часто является одним из стандартных методов лекарственной терапии. Клинический эффект α 1-адреноблокаторов проявляется практически сразу после начала лечения, в то время как эффект 5-АРИ развивается только через несколько месяцев терапии. Бесспорно, назначение комбинаций препаратов из разных фармакологических групп позволяет задействовать несколько патогенетических процессов, лежащих в основе ДГПЖ. Столь высокий интерес к комбинированному лечению СНМП, вызванных ДГПЖ, обусловлен положительными результатами ранее проведенных исследований. В научной работе CombAT исследована комбинация тамсулозина и дутастерида. Авторы достигли значительных результатов, включая улучшение максимальной скорости мочеиспускания, снижение баллов по шкале IPSS, уменьшение риска острой задержки мочи (в том числе повторной) и сокращение необходимости хирургического вмешательства. Эти результаты превосходили результаты, полученные у пациентов, проходивших монотерапию α 1-адреноблокаторами. Исследование показало, что вероятность острой задержки мочи у пациентов, принимавших комбинированную терапию, снизилась на 68%, в свою очередь, прогрессирование ДГПЖ уменьшилось на 41% [39]. Стоит обратить внимание, что на данный момент CombAT – единственное исследование, включающее пациентов с высоким риском прогрессирования ДГПЖ. Доказано несомненное преимущество длительной и комбинированной терапии над монотерапией (5-АРИ или α 1-адреноблокатором) по каждому исследуемому параметру.

Терапия дутастеридом на протяжении 3–6 мес перед проведением планового оперативного вмешательства (трансуретральных резекции ПЖ и энуклеации аденомы ПЖ и др.) позволяет снизить интраоперационную кровопотерю и возникновение дальнейших геморрагических осложнений. По данным А.Г. Мартова и соавт., применение дутастерида как этап предоперационной подготовки снизило объем кровопотери до 92 мл (против 140 мл – у группы контроля) во время хирургического вмешательства. При этом у пациентов уменьшились послеоперационные сроки дренирования мочевого пузыря уретральным катетером Фолея, благодаря чему их пребывание в стационаре сократилось, что, в свою очередь, позволило снизить финансовые затраты системы здравоохранения на койко-место стационара [40].

По результатам долгосрочных исследований выявлено, что дутастерид не только облегчает СНМП, но и снижает вероятность прогрессирования заболевания, уменьшая риск острой задержки мочи и увеличения объема ПЖ. В контексте профилактики РПЖ 5-АРИ показали положительные результаты. J. Seok и соавт. проанализировали ан-

*Capsules S.G. AVODART™. Avodart FDA Prescribing Information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021319s015lbl.pdf.

тионкогенные эффекты препарата данной группы, изучая прогрессирование опухоли, уровни экспрессии сигнальных путей, связанных с РПЖ, и изменение протоонкогенов. По результатам исследования авторы сделали вывод: дутастерид подавляет онкогенные сигнальные пути, ингибирует связанную с уровнем тестостерона в крови прогрессию РПЖ и снижает миграцию и инвазию опухолевых клеток [41].

Для решения вопроса о возможности применения дутастерида и финастерида в качестве химиопрофилактических средств против РПЖ проведено 2 исследования: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events и Prostate Cancer Prevention Trial. По их результатам опубликованы практически идентичные данные: в группах, принимающих 5-АРИ, наблюдалось снижение риска развития РПЖ на 22,8%. По истечении 2 лет с начала исследования в группе плацебо-контроля диагностировано на 141 опухоль больше с суммой Глисона от 5 до 7, чем в группе пациентов, получающих дутастерид [33].

Применение 5-АРИ зарекомендовало себя как эффективный подход в терапии мужской андрогензависимой алопеции. ДГТ, связываясь с адоренорецепторами дермального сосочка, вызывает миниатюризацию диаметра стержня и матрицы волоса. Поскольку основным гормональным фактором, участвующим в патогенезе андрогенной алопеции, является повышенная концентрация ДГТ, ингибирование его синтеза приводит к значительным терапевтическим результатам. Следует отметить, что 5-АРИ не оказывает прямого влияния на уменьшение интенсивности потери волос, а потенциально останавливает прогрессирование миниатюризации волосных фолликулов и предотвращает усугубление процесса облысения [42].

Заключение

Исследования, посвященные эффективности 5-АРИ в терапии ДГПЖ, подтверждают их значительный потенциал в замедлении прогрессирования заболевания и снижении выраженности СНМП. Данная группа препаратов не только способствует улучшению процесса мочеиспускания, но также обладает рядом дополнительных свойств, включая антипролиферативный, антиандрогенный и антионкогенный эффекты. Применение 5-АРИ связано с улучшением качества жизни пациентов с ДГПЖ и снижением риска развития осложнений, таких как острая задержка мочи или необходимость хирургического вмешательства.

Таким образом, 5-АРИ, особенно дутастерид, за счет ингибирующего действия на 5 α -редуктазу 1 и 2-го типа представляют собой важный компонент комплексного подхода к лечению ДГПЖ, обеспечивая не только симптоматическое улучшение, но и влияние на патогенез заболевания, разобщая его звенья. Проводящиеся в настоящее время научные исследования нацелены на продолжение изучения долгосрочных эффектов применения данных препаратов и их роли в индивидуализированном подходе к терапии пациентов с ДГПЖ.

Раскрытие интересов. Автор заявляет об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании ЗАО «Канонфарма продакшн».

Disclosure of conflict of interest. The author declares no personal, professional, or financial relationships that could be regarded as a conflict of interest for this study. The independence of the scientific assessment, data interpretation, and manuscript writing was maintained at all stages of work, including the stage of financing by the company Canonpharma production JSC.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнений.

Funding source. The paper was prepared with the financial support of the company Canonpharma production JSC. The sponsor was not involved in the data collection and analysis and the interpretation of results. In preparing the manuscript, the author maintained the independence of opinion.

Литература/References

- Mo Q, Wang F, Liang H, et al. Tracking and analysis of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer burden globally: 1990–2021 epidemiological trends. *Transl Androl Urol.* 2025;14(3):764-78. DOI:10.21037/tau-2025-12
- Барышников И.А. Возрастная динамика анатометрических параметров предстательной железы и ее топографии при доброкачественной гиперплазии по данным магнитно-резонансной томографии. *Морфологические ведомости.* 2022;30(2):25-33 [Baryshnikov IA. Aged dynamics of the anatomometry parameters of the prostate gland and its topography with benign hyperplasia according to magnetic resonance tomography. *Morphological Newsletter.* 2022;30(2):25-33 (in Russian)]. DOI:10.20340/mv-mn.2022.30(2).581
- Devlin CM, Simms MS, Maitland NJ. Benign prostatic hyperplasia – What do we know? *BJU Int.* 2021;127(4):389-99. DOI:10.1111/bju.15229
- Antoine SG, Carmichael H, Lloyd GL. The impact of race, ethnicity and insurance status on surgery rates for benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2022;163:44-9. DOI:10.1016/j.urology.2021.05.092
- Mahbubi Sani M, Pradnyan Klopung Y, Surahmad F. Benign prostatic hyperplasia genetic variants in Asians. *Clin Chim Acta.* 2025;565:119986. DOI:10.1016/j.cca.2024.119986
- Золотухин О.В., Есин А.В., Мадькин Ю.Ю. Патогенетическое обоснование использования ингибиторов 5-альфа редуктазы в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2022(3):94-101 [Zolotukhin OV, Esin AV, Madykin YuYu. Pathogenetic justification of the use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology.* 2022;15(3):94-101 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2022-15-3-94-101
- Тишковский С.В., Никонова Л.В. Гиперэстрогения у мужчин: причины возникновения, клинические проявления, основные методы коррекции. *Лечебное дело.* 2022;2(81):44-52 [Tishkovskiy SV, Nikonova LV. Hyperestrogenia in men: Causes of occurrence, clinical manifestations, basic correction methods. *Lechebnoe Delo.* 2022;2(81):44-52 (in Russian)].
- Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Титова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия.* 2014;4:8-12 [Tyuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Titova YuA. The role of estrogens at men. Part 1. General and developmental endocrinology, physiology and pathophysiology of estrogens at men. *Andrology and Genital Surgery.* 2014;4:8-12 (in Russian)].
- Wang F, Vihma V, Soronen J, et al. 17p-Estradiol and estradiol fatty acyl esters and estrogen-converting enzyme expression in adipose tissue in obese men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4923-31. DOI:10.1210/jc.2013-2605
- Леднева А.В., Стяжкина С.Н., Черненко М.Л., и др. Цитокиноterapia в клинической практике. *Современные проблемы науки и образования.* 2011;6. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=5267>. Ссылка активна на 05.06.2025 [Ledneva AV, Stjazhkina SN, Chernenkova ML, et al. Cytokinothepathy in clinical practice. *Modern Problems of Science and Education.* 2011;6. Available at: <https://science-education.ru/article/view?id=5267>. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
- Аль-Шукри А.С. Новый взгляд на патогенез заболеваний предстательной железы. Современные подходы к терапии. *Фармакология & фармакотерапия.* 2022;5(5):27-30 [Al-Shukri AS. Novyi vzglad na patogenez zabolevanii predstatel'noi zhelezy. Sovremennye podkhody k terapii. *Farmakologija & Farmakoterapija.* 2022;5(5):27-30 (in Russian)].
- Koelman L, Pivovarova-Ramich O, Pfeiffer AFH, et al. Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: Reliability and phenotypic characterisation. *Immun Ageing.* 2019;16:11. DOI:10.1186/s12979-019-0151-1
- Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Локальная цитокиноterapia в комплексном лечении хронического простатита. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(27):26-38 [Tyuzikov IA, Grekov EA, Smirnov AV. Local cytokinothepathy in the complex treatment of chronic prostatitis. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(27):26-38 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2022-18-27-26-38
- Дюсупова А.А., Байтубаева М.Д., Ахметова В.Т. Метаболический синдром у детей и подростков – фактор высокого риска. *Медицина Кыргызстана.* 2014;3:54-5 [Diusupova AA, Baitubaeva MD, Akhmetova VT. Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov – faktor vysokogo riska. *Meditsina Kyrgyzstana.* 2014;3:54-5 (in Russian)].

15. Daher M, Sager T, Jabr M, Al-Mousa S. Benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: prevalence and association: A cross-sectional study in Syria. *BMC Urol.* 2023;23(1):187. DOI:10.1186/s12894-023-01365-9
16. Heo JE, Kim DG, Yoo JW, Lee KS. Metabolic syndrome-related factors as possible targets for lower urinary tract symptoms in Korean males. *Aging Male.* 2023;26(1):6-12. DOI:10.1080/13685538.2023.2166920
17. Нотов И.К., Залавина С.В., Позднякова С.В. Особенности микроциркуляторного русла предстательной железы у мужчин с избыточной массой тела при доброкачественной гиперплазии предстательной железы по данным иммуногистохимического выявления CD34. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2024;21(1):171-7 [Notov IK, Zalavina SV, Pozdnyakova SV. Features of the microcirculatory bed of the prostate gland in overweight men with benign prostatic hyperplasia according to immunohistochemical detection of CD34. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2024;21(1):171-7 (in Russian)]. DOI:10.19163/1994-9480-2024-21-1-171-177
18. Sutcliffe S, Grubb IJ, Platz EA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of benign prostatic hyperplasia-related outcomes and nocturia in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *BJU Int.* 2012;110(7):1050-9. DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10867.x
19. Nygård LH, Talala K, Taari K, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 2017;77(9):1029-35. DOI:10.1002/pros.23359
20. Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: A mini-review. *Gerontology.* 2019;65(5):458-64. DOI:10.1159/000496289
21. Лоран О.Б., Жиборов А.Б., Герасименко М.Ю., и др. Комплексное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2024;23(3):135-52 [Loran OB, Zhiborev AB, Gerasimenko MYu, et al. Combination treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2024;23(3):135-52 (in Russian)]. DOI:10.17816/rjpb627525
22. Медведев В.Л., Ефремов М.Е., Шорников П.В., Исаева Д.С. Клинический портрет «стандартного» больного с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и эффективность лечения симптомов нижних мочевыводящих путей. *Вестник урологии.* 2023;11(1):70-9 [Medvedev VL, Efremov ME, Shornikov PV, Isayeva DS. Clinical portrait of an "ordinary" patient with benign prostatic hyperplasia and the efficacy of treating lower urinary tract symptoms. *Urology Herald.* 2023;11(1):70-9 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2023-11-1-70-79
23. Edmond GE, Gnalen DM, Kevin K, et al. Complications of surgery for benign prostate hyperplasia (BPH) in the Urology Department of University Hospital of Cocody. *Int Arch Urol Complic.* 2023;9:087. DOI:10.23937/2469-5742/1510087
24. Yap TL, Brown C, Cromwell DA, et al. The impact of self-management of lower urinary tract symptoms on frequency-volume chart measures. *BJU Int.* 2009;104(8):1104-8. DOI:10.1111/j.1464-410X.2009.08497.x
25. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/6_2. Ссылка активна на 05.05.2025 [Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/6_2. Accessed: 05.06.2025 (in Russian)].
26. Аль-Шукри А.С., Костюков С.В., Максимова А.В. Роль фитопрепаратов в лечении симптомов нижних мочевых путей на фоне доброкачественного увеличения предстательной железы. Разбор клинических случаев. *Клинический разбор в общей медицине.* 2021;5:39-44 [Al-Shukri AS, Kostyukov SV, Maksimova AV. The role of plant extract drugs in treatment of LUTS due to benign prostate enlargement. Clinical cases review. *Clinical Review for General Practice.* 2021;5:39-44 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2021.2.5.00070
27. Локшин К.Л. Обзор новых клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов по лечению и ведению больных с нейрогенными симптомами нижних мочевых путей и с доброкачественной простатической обструкцией. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* 2013;5(53):4-17 [Lokshin KL. Overview of novel EAU clinical recommendations on treatment and maintenance of patients with non-neurogenic lower urinary tract symptoms and benign prostatic obstruction. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2013;5(53):4-17 (in Russian)].
28. Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(3):87-97 [Kulchenko NG, Yatsenko EV. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2019;6(3):87-97 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2019-6-3-8
29. Cornu JN (Chair), Gacci M, Hashim H, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Uroweb 2025. Available at: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2025.pdf>. Accessed: 05.05.2025.
30. Велиев Е.И., Охриц В.Е. Ингибиторы 5-альфа-редуктазы в современной урологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* 2011;4(44):36-41 [Veliev EI, Okhrits VE. 5-Alpha-reductase inhibitors in modern urological practice. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2011;4(44):36-41 (in Russian)].
31. Hunter J. Observations on certain parts of the animal oecconomy. London: Nicol and Johnson, 1792.
32. Chislett B, Chen D, Perera ML, et al. 5-Alpha reductase inhibitors use in prostatic disease and beyond. *Transl Androl Urol.* 2023;12(3):487-96. DOI:10.21037/tau-22-690
33. Loughlin KR. The clinical applications of five-alpha reductase inhibitors. *Can J Urol.* 2021;28(2):10584-8. PMID:33872554
34. Наумов Н.П., Шатылко Т.В., Гамидов С.И., Гасанов Н.Г. Консервативное лечение симптомов нижних мочевыводящих путей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Обзор литературы. *Opinion Leader.* 2021;6(47):64-8 [Naumov NP, Shatylo TV, Gamidov SI, Gasanov NG. Konservativnoe lechenie simptomov nizhnikh mochevyvodiashchikh putei pri dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy. *Obzor literatury. Opinion Leader.* 2021;6(47):64-8 (in Russian)].
35. Corona G, Tirabassi G, Santi D, et al. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5-alpha-reductase for benign prostatic hyperplasia: A comprehensive review and meta-analysis. *Andrology.* 2017;5(4):671-8. DOI:10.1111/andr.12353
36. Ткачук В.Н., Боровец С.Ю., Ткачук И.Н., Изиев М.М. Рациональное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы: эффективность длительной терапии дутастеридом. *Consilium Medicum.* 2016;18(7):19-21 [Tkachuk VN, Borovets SYu, Tkachuk IN, Iziev MM. Rational treatment of benign prostatic hyperplasia: Efficacy of long-term treatment with dutasteride. *Consilium Medicum.* 2016;18(7):19-21 (in Russian)].
37. Fusco F, Creta M, De Nunzio C, et al. Alpha-1 adrenergic antagonists, 5-alpha reductase inhibitors, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and phytotherapeutic compounds in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: A systematic review and meta-analysis of urodynamic studies. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(6):1865-74. DOI:10.1002/nau.23554
38. Ayele HT, Reynier P, Azoulay L, et al. The cardiovascular safety of five-alpha-reductase inhibitors among men with benign prostatic hyperplasia: A population-based cohort study. *Am J Med.* 2023;136(10):1000-10.e7. DOI:10.1016/j.amjmed.2023.06.021
39. Хасанова З.И. Комбинированная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5α-редуктазы и α-адреноблокаторами. Современные медицинские исследования. Сборник статей. Кемерово: Плутон, 2021 [Khasanova ZI. Kombinirovannaya terapiya dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy ingibitorami 5α-reduktazy i α-adrenoblokatorami. Sovremennye meditsinskie issledovaniya. Sbornik statei. Kemero: Pluton, 2021 (in Russian)].
40. Мартов А.Г., Еграков Д.В. Возможности применения ингибиторов 5-альфа-редуктазы в лечении пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология.* 2013;43:18-25 [Martov AG, Yergakov DV. 5-Alpha-reductase inhibitors for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology.* 2013;43:18-25 (in Russian)].
41. Seok J, Kwak HJ, Kwak Y, et al. Anti-oncogenic effects of dutasteride, a dual 5-alpha reductase inhibitor and a drug for benign prostate hyperplasia, in bladder cancer. *J Transl Med.* 2023;21(1):129. DOI:10.1186/s12967-023-03972-4
42. Courtney A, Triwongwarant D, Chim I, et al. Evaluating 5 alpha reductase inhibitors for the treatment of male androgenic alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24(18):1919-22. DOI:10.1080/14656566.2023.2280630

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.06.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска заболеваемости туберкулезом в России и Северо-Кавказском федеральном округе на современном этапе

Н.В. Кобесов^{✉1,2}, М.В. Синицин³, З.М. Загдын⁴, М.К. Пагиева²

¹ГБУЗ «Республиканский клинический центр фтизиопульмонологии» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Анализ факторов риска туберкулеза (ТБ) позволяет оценить целевые направления в борьбе с ТБ.

Цель. Проанализировать факторы риска распространения ТБ в России и Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО).

Материалы и методы. Исследование факторов риска выполнено по данным литературы за 2016–2023 гг. и эпидемической статистики ТБ за 2018–2022 гг. для России и СКФО.

Результаты. На эпидемические показатели ТБ на современном этапе оказывают влияние как эндогенные, так и экзогенные факторы. ТБ по-прежнему является социально значимым заболеванием. Социальные факторы риска ТБ включают: труднодоступное положение и отдаленность места проживания; тяжелые условия труда и быта; маргинальное поведение, в том числе низкую санитарную и финансовую культуру; присутствие в биографии человека сроков содержания в пенитенциарных учреждениях; наличие статуса «бомж»; наличие трудовых мигрантов. К медицинским факторам риска ТБ относятся: алкоголизм, наркомания, никотиновая зависимость, хронические неспецифические заболевания легких, язвенная болезнь желудка и гастрит, сахарный диабет, онкологические патологии. Некоторые указанные факторы риска приводят к появлению недолеченных больных и повышают риск развития ТБ у детей, находящихся в близком контакте с неблагополучными взрослыми. Отмечается наибольшая доля больных ТБ в трудоспособном возрасте 35–44 лет. Эпидемическая напряженность по ТБ сохраняется по причине наличия скрытых и неуправляемых источников инфекции в группах населения, в отношении которых проведение противотуберкулезных мероприятий затруднено либо невозможно. ВИЧ-инфекция остается основным эндогенным фактором риска ТБ.

Заключение. ВИЧ-инфекция и распространение ТБ с множественной лекарственной устойчивостью приводят к развитию инфекционных очагов с новыми характеристиками. Увеличивается заболеваемость ТБ с множественной лекарственной устойчивостью в России и СКФО, резкий скачок произошел в 2022 г. по сравнению с 2021 г. Постоянно растет доля больных с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции среди всех больных ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, риски, множественная лекарственная устойчивость, Российская Федерация, Северо-Кавказский федеральный округ

Для цитирования: Кобесов Н.В., Синицин М.В., Загдын З.М., Пагиева М.К. Факторы риска заболеваемости туберкулезом в России и Северо-Кавказском федеральном округе на современном этапе. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):469–475. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203338

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Туберкулез (ТБ) относится к инфекционным социально значимым заболеваниям (СЗБ) [1] и является основной причиной заболеваемости и смертности в результате развития инфекции в мире [2]. ТБ введен в ранг наиболее важных проблем общественного здравоохранения с глобальностью влияния на человечество в соответствии с резолюцией Всемирной организации здравоохранения и возведен в приоритет на государственном и мировом уровне как оказывающий пагубное влияние на здоровье человечества [3]. Борьба с ТБ в Российской Федерации приоритетна, что подтверждается высоким уровнем финансовых вложений для проведения противотуберкулезных мероприятий, при этом уровень подушевых расходов является наиболее высоким в мире [4]. РФ относится к ряду мировых «лидеров» по количеству случаев выявления возбудителя *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [5]. Актуальной задачей фтизиатрии является исследование патогенеза развития

ТБ, чтобы повысить эффективность диагностики и лечения пациентов. Патогенетические характеристики ТБ: высокая распространенность (по данным 2019 г., в год в мире болеют около 10 и 1,2 млн взрослых и детей, а в России – 41,1 на 100 тыс. взрослого населения), диагностические трудности, выраженный процент прогрессирования (87%), лекарственная устойчивость. ТБ является серьезным социальным, медицинским и экономическим бременем [6] с выраженными затратами из бюджета субъектов РФ [4]. Анализ факторов риска ТБ на современном этапе позволяет оценить целевые направления в борьбе с ТБ.

Цель исследования – анализ факторов риска распространения ТБ в России и Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО).

Материалы и методы

Составлен перечень факторов риска по современным данным литературы за 2016–2023 гг. Подбор источников

Информация об авторах / Information about the authors

Кобесов Николай Викторович – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ РКЦФП, ассистент каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СОГМА. E-mail: kobesovnv@mail.ru

Синицин Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача по хирургии ФГБУ НМИЦ ФПИ

Загдын Зинаида Моисеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко»

Пагиева Мадина Казбековна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО СОГМА

Nikolai V. Kobesov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Center of Phthisiopulmonology, North Ossetian State Medical Academy. E-mail: kobesovnv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9833-5700

Mikhail V. Sinitsyn – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases. ORCID: 0000-0001-8951-5219

Zinaida M. Zagdyn – D. Sci. (Med.), Semashko National Research Institute of Public Health. ORCID: 0000-0003-1149-5400

Madina K. Pagieva – Cand. Sci. (Med.), North Ossetian State Medical Academy. ORCID: 0000-0003-0957-912X

Risk factors for tuberculosis incidence in Russia and the North Caucasus federal district at the current stage

Nikolai V. Kobesov^{✉1,2}, Mikhail V. Sinitsyn³, Zinaida M. Zagdyn⁴, Madina K. Pagieva²

¹Republican Clinical Center of Phthisiopulmonology, Vladikavkaz, Russia;

²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

³National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

⁴Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Abstract

Background. Analysis of risk factors for tuberculosis allows us to assess targeted areas in the fight against tuberculosis.

Aim. To analyze risk factors for the spread of tuberculosis in Russia and the North Caucasus Federal District.

Materials and methods. The study of risk factors was carried out according to literature data for 2016–2023 and epidemic statistics of tuberculosis for 2018–2022 for Russia and the North Caucasus Federal District.

Results. Epidemic indicators of tuberculosis at the present stage are influenced by both endogenous and exogenous factors. Tuberculosis is still a socially significant disease. Social risk factors for tuberculosis include: inaccessible location and remoteness of the place of residence, difficult working and living conditions, marginal behavior, including poor sanitary and financial standards, the presence in a person's biography of periods of detention in penitentiary institutions, the presence of homeless people, the presence of migrant workers. Medical risk factors for tuberculosis include: alcoholism, drug addiction, nicotine addiction, chronic nonspecific lung diseases, gastric ulcers and gastritis, diabetes mellitus, and oncological pathologies. Some of the above risk factors lead to the emergence of undertreated patients and increase the risk of developing tuberculosis in children who are in close contact with disadvantaged adults. The largest proportion of tuberculosis patients is noted to be of working age 35–44 years. The epidemic intensity of tuberculosis remains due to the presence of hidden and uncontrollable sources of infection in population groups for which anti-tuberculosis measures are difficult or impossible. HIV infection remains the main endogenous risk factor for tuberculosis.

Conclusion. HIV infection and the spread of multidrug-resistant tuberculosis lead to the development of infectious foci with new characteristics. The incidence of multidrug-resistant tuberculosis is increasing in Russia and the North Caucasus Federal District; a sharp jump occurred in 2022 compared to 2021. The proportion of patients with a combination of tuberculosis and HIV infection among all patients with tuberculosis is constantly growing.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, risks, multidrug resistance, Russian Federation, North Caucasus Federal District

For citation: Kobesov NV, Sinitsyn MV, Zagdyn ZM, Pagieva MK. Risk factors for tuberculosis incidence in Russia and the North Caucasus federal district at the current stage. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):469–475. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203338

проводили посредством поиска в Yandex и Google, а затем с помощью углубленного подбора – на специализированных базах Cyberleninka, eLibrary, ResearchGate. При этом отдельно выполнен поиск для РФ, СКФО и его регионов. Далее проведен анализ баз данных российской службы государственной статистики на предмет особенностей эпидемиологии ТБ и его факторов риска. Статистические сведения по основным группам риска ТБ за 2018–2022 гг. получены в результате анализа годовых форм №8 и 33 [7]. Выполнен расчет прироста в динамике ТБ в группах риска.

Результаты

Факторы риска ТБ подразделяются на эндо- и экзогенные, т.е. особенности конкретного индивидуума и внешние факторы соответственно (табл. 1, 2).

Вакцинация новорожденных методом БЦЖ (штамм Кальметта–Герена) позволяет снизить вероятность развития тяжелых форм ТБ. Однако инфекционный риск остается по причине исключения новорожденных из программы вакцинации вследствие противопоказаний или отказа родителей. ВИЧ-инфекция считается основным эндогенным фактором риска ТБ. Как СЗБ туберкулезная инфекция усугубляется при тяжелых условиях труда и быта, а также отсутствии квалифицированной медицинской помощи [9].

Факторы риска в РФ. В РФ и на территории бывшего СССР после 1990 г. эпидемические показатели ТБ стали расти: больше всего – уровень смертности, затем – заболеваемости и наиболее медленно – распространенности. Темпы роста оказались в 2–3 раза выше, чем снижения, в 1970-е и 1980-е годы [10]. С 2000 по 2014 г. в РФ отмечалась динамика снижения показателей заболеваемости ТБ и смертности от ТБ [11]. Улучшение социальной характеристики общества и организация профилактических мероприятий приводят к уменьшению эпидемической напряженности ТБ, но она всегда сохраняется по причине наличия скрытых и неуправляемых источников инфекции, а именно в группах населения, в отношении которых проведение противоту-

беркулезных мероприятий затруднено либо невозможно. Выявлена связь более высоких эпидемических показателей ТБ с труднодоступным географическим положением и отдаленностью территорий, в которых уровень заболеваемости ТБ оказался прямо пропорционален плотности населения [10]. В 2010–2014 гг. сельские жители в РФ болели ТБ в 1,1–1,2 раза чаще городских [11].

По данным статистики, до пандемии COVID-19 число заболевших ТБ в России увеличивалось на 200 тыс. в год [12]. Факторами риска распространения ТБ ранее и на сегодняшний день являются маргинальные слои населения, в том числе содержащиеся в пенитенциарных учреждениях [13], недолеченные больные по причине отсутствия серьезного отношения к лечению [14] или наличия устойчивой формы ТБ [15]. Риск влияния ТБ на здоровье населения включает также факторы опасности поражения любых органов/тканей и лидерства по смертности в мире среди инфекционных заболеваний [16].

В настоящее время выделяют два основных фактора распространения ТБ в РФ. Это неблагоприятный процесс роста пациентов с ТБ среди ВИЧ-инфицированных, число которых растет, а следовательно, увеличивается и распространенность ТБ [16]. Кроме того, выявляется постоянный рост пациентов с ТБ, вызванным лекарственно устойчивыми штаммами *M. tuberculosis* [11, 16]. Так, в РФ за 1999 по 2017 г. доля ТБ с МЛУ возбудителей увеличилась с 6,7 до 27,4% и с 10,5 до 54,0% среди случаев впервые выявленных заболеваний и всех больных ТБ. Доля ВИЧ-инфицированных за 2009–2017 гг. выросла с 6,5 до 20,9% и с 5,5 до 18,5% соответственно [17].

В РФ проблема заболеваемости ТБ остается актуальной в инфекционных очагах, в которых повышается риск развития заболевания в 8–32 раза. Общепринятые методы не позволяют определить истинную заболеваемость инфекцией. В результате исследования детей в возрасте 0–6 лет, контактировавших с туберкулезным бактериовыделителем лекарственно устойчивых штаммов *M. tuberculosis*

Таблица 1. Эндогенные факторы риска заболеваемости ТБ	
Факторы	Описание
Возраст, лет	
0–4	Тяжелый диссеминированный ТБ и менингит (высокая летальность)
14–18	Внелегочные и вторичные формы (выше риск смерти у девочек)
18–25	Предрасположенность из-за социальных факторов риска
Пожилые	Активация латентной инфекции и посттуберкулезных изменений
Социальные	Нутритивная неполноценность, дефицит белка, витамина D, кальция и антиоксидантов, ↓иммунитета под влиянием внешних факторов
Сопутствующие патологии	ВИЧ-инфекция, хронические заболевания дыхательной системы (с активным курением) и желудочно-кишечного тракта, алкоголизм, наркомания с внутривенными инъекциями, СД, хроническая почечная недостаточность, неопластические патологии, психические расстройства
Снижение иммунной резистентности	Иммуносупрессия [глюкокортикоидные препараты, химио-, био- (с ингибиторами фактора некроза опухоли α) и лучевая терапия], гестация и роды
Примечание. Здесь и далее в табл. 2: составлено по данным [8].	

к изониазиду, выявлено увеличение риска заражения в 12 раз в отличие от такового при выявлении устойчивости штаммов к рифампицину. Снижению риска в 2–13 раз способствует вакцинация БЦЖ [18].

В российских клинических рекомендациях 2022 г. прописаны актуальные риски в РФ для ТБ с МЛУ (МЛУ ТБ) и его более тяжелых вариантов: ТБ с преширокой и широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ и ШЛУ). Трудность диагностики указанных форм ТБ заключается в отсутствии клинических особенностей течения инфекции. Поэтому предположение о МЛУ (пре-ШЛУ или ШЛУ) ТБ включают установленные группы риска:

- 1) первичный МЛУ ТБ (для ШЛУ);
- 2) достоверный контакт с пациентом с МЛУ ТБ (пре-ШЛУ или ШЛУ), рецидив ТБ;
- 3) ≥2 неэффективных процедур химиотерапии;
- 4) применение резервных препаратов в анамнезе, или
- 5) наличие других способов повторного лечения;
- 6) при негативной клинико-рентгенологической динамике процесса;
- 7) сохранение или появление бактериовыделения, несмотря на химиотерапевтическое лечение;
- 8) выявление резистентности к изониазиду или рифампицину, а в случае риска наличия пре-ШЛУ – к фторхинолонам. Появление пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ ТБ и коинфекцией ТБ/ВИЧ привело к формированию новых разновидностей очагов. По новым санитарным установкам лица с ВИЧ-инфекцией должны быть изолированы от инфекционного очага [19].

Установлено, что особую значимость у взрослых имеют медико-социальные факторы риска ТБ: низкая санитарная и финансовая (нищета, безработица) культуры, в том числе неудовлетворительность материально-жилищных условий, санитарной грамотности и уровня жизни (у 21, 14 и 5% пациентов); пагубные зависимости (алкоголизм, курение, употребление наркотиков – у 19,8–36,9%); отсутствие медицинского наблюдения/ухода; нахождение в местах лишения свободы (у 4%). Для детского населения: неблагополучная семья (45,1%); безработица, алкоголизм или употребление наркотиков (51,4; 28,2 и 6,3%) среди членов семьи; избегание ими медицинских обследований (26,1%) [5].

Региональные исследования. В регионах Северо-Запада РФ за период 2007–2017 гг. выявлена достоверная ($p < 0,039$) зависимость между распространением сочетанной инфек-

Таблица 2. Экзогенные факторы риска заболеваемости ТБ	
Факторы	Причины ТБ
Метеорологические	Влажность, холод, движение воздушных масс, атмосферное давление повышают риск реактивации ТБ
Загрязнение	Нарушение мукоцилиарной функции, хроническое воспаление бронхов и необратимость изменения структуры легких, что способствует развитию ТБ
Социально-экономические	Безработица и низкий доход (студенты, инвалиды, пенсионеры), социально-экономическая нестабильность мигрантов, перенаселенность приютов, высокая плотность населения, нелегальный статус, недоступность медицинской помощи
Психосоциальные	Социальный, профессиональный, семейный стресс; «военный ТБ»; вызванный недоеданием, повышенной плотностью населения, интенсивностью миграции, психологическим стрессом
Профессиональные	Развитие профессиональных пневмокониозов (силикоз, антракоз, асбестоз), нозокомиальная инфекция у медицинского персонала в туберкулезных учреждениях

ции ТБ/ВИЧ и эпидемиологическим фактором, обусловленным распространением ВИЧ-инфекции. При этом пенитенциарная система как зона группы риска распространения ТБ статистически значимо ($p < 0,011$) влияет на распространение ТБ как моноинфекции [20].

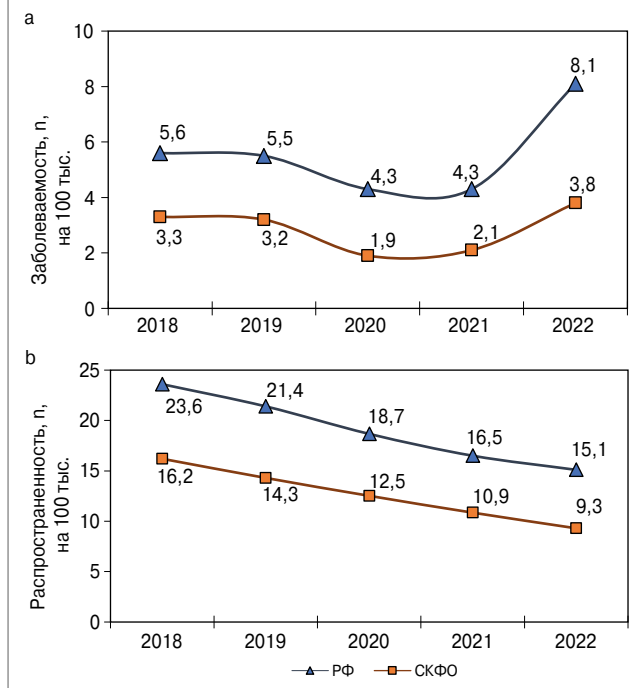
На базе туберкулезного диспансера в г. Ижевске выявлено, что среди эпидемических факторов риска основное место занимает тесный семейный контакт, а затем бытовой и случайный: 41,6, 21,4 и 2,7 на 100 пациентов, а социальными факторами риска являются стесненные условия проживания, затем – слабая санитарная культура, существенно реже – низкий уровень жизни и освобождение из пенитенциарных учреждений: 21, 14, 5 и 4 на 100 пациентов соответственно. Медицинские факторы включали: курение; хронические неспецифические заболевания легких; алкоголизм; язвенную болезнь желудка и гастрит; сахарный диабет (СД); онкологические патологии: 36,9, 25,7, 19,8, 18,5, 7,7 и 4,1 на 100 пациентов [21]. В центральных регионах проведен опрос детей 12–17 лет, находившихся на лечении по поводу ТБ органов дыхания в 2006–2007 и 2020–2021 гг. Социальными факторами риска ТБ являются проживание в неполной семье и сохранение влияния стрессового фактора на детей вследствие вредных привычек родителей, несбалансированности питания и необустроенности быта [22].

В Республике Саха (Якутия) исследованы мигранты как группа риска, численность которых постоянно росла за период 2018–2020 гг. ТБ выявлен у пациентов из Киргизии, Украины и Таджикистана в 23,3, 13,3 из 10%, чаще у мигрантов молодого (53%) и среднего (43%) возраста, особенно мужского пола (76,7%). Трудовых мигрантов необходимо относить к группе высокого риска заболевания ТБ [23].

Отдельно следует выделить исследования, касающиеся взаимосвязи COVID-19 и ТБ. Заболеваемость COVID-19 в популяции больных ТБ в 2,96 раза выше, чем среди населения, не болеющего ТБ (2876,05 и 971,17 на 10 тыс. соответственно) [24]. В Краснодарском крае на базе пациентов, проходивших лечение в период 2020–2022 гг., выявлено, что, как и до пандемии COVID-19, существенную роль в развитии рецидива ТБ играют наличие ВИЧ-инфекции, СД, хронических заболеваний, наркомания или алкоголизм, курение, пребывание в местах лишения свободы, безработица, диагноз МЛУ ТБ. Влияние перенесенного пациентами COVID-19 как фактора риска не доказано, однако активный ТБ легких значительно увеличивает риск инфекции COVID-19 [25].

Отмечены высокие уровни инцидентности ТБ в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, где уровень

Рис. 1. Заболеваемость и распространенность МЛУ ТБ.
Частично составлено по данным [28, 29].



заболеваемости (96,4 и 98,8 на 100 тыс.) в 1,5 раза превышал среднероссийский показатель (62,1 на 100 тыс.). Обнаружена обратная корреляция между заболеваемостью населения и уровнем профилактики посредством флюорографии. По данным 2015–2020 гг., заражалось в основном трудоспособное население. Высокие среднееголетние уровни заболеваемости ТБ отмечались для возраста 25–54 лет. Наиболее высокий ($t=2,5$) показатель инцидентности отмечен для лиц 35–44 лет (94,2 на 100 тыс.). Высокий уровень заболеваемости ТБ наблюдался в возрасте 3–6 и 15–17 лет у детей. Среди значимых факторов риска заболевания/прогрессирования ТБ отмечаются алкоголизм и курение, что может объяснить большее (в 2 раза чаще, чем у женщин) количество случаев ТБ среди мужского населения, а также у лиц в местах лишения свободы и со статусом бомжа [26].

Определены группы повышенного риска заболевания ТБ среди взрослых в Калужской области: с ВИЧ-инфекцией, имеющие контакт с больными ТБ с бактериовыделением, с нарко- или алкозависимостью, из учреждений Федеральной службы исполнения наказаний, без скрининга ≥ 2 лет, лица со статусом бомжа, мигранты [27].

Статистический анализ. В 2019–2021 гг. по сравнению с 2018 г. отмечалось снижение показателей заболеваемости МЛУ ТБ, однако в 2022 г. произошел резкий рост показателей (рис. 1).

Прирост в 2022 г. по сравнению с 2018 г. составил для РФ и СКФО +44,6 и +22,6% соответственно. Провал рассматриваемого параметра в 2021–2022 гг., очевидно, связан с пандемией COVID-19, во время которой ухудшились показатели профилактики и выявления ТБ [30]. В 2018–2022 гг. отмечалось снижение показателей распространенности МЛУ ТБ. Прирост для РФ и СКФО составил -26,7 и -7,5% соответственно. Доля МЛУ ТБ от показателей распространенности ТБ для РФ повысилась с 2018 по 2022 г. (прирост +11,2%), что показывает тенденцию распространения возбудителей с МЛУ. В СКФО ситуация более оптимистична, отмечается снижение процента (прирост -8,8%). Выявлено постоянное ежегодное увеличение доли сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ как в РФ, так и в СКФО (рис. 2) от показателей распространенности ТБ (прирост +26,1 и +47,3%).

Рис. 2. Доля сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ и МЛУ ТБ (%) от показателей распространенности ТБ.

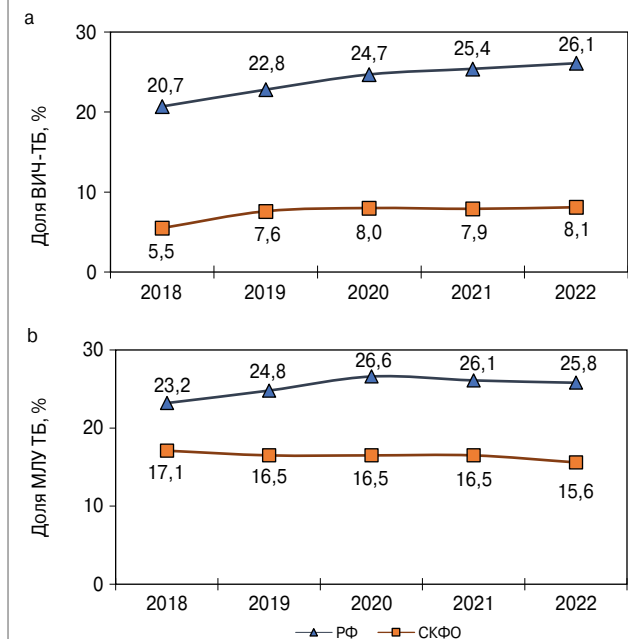
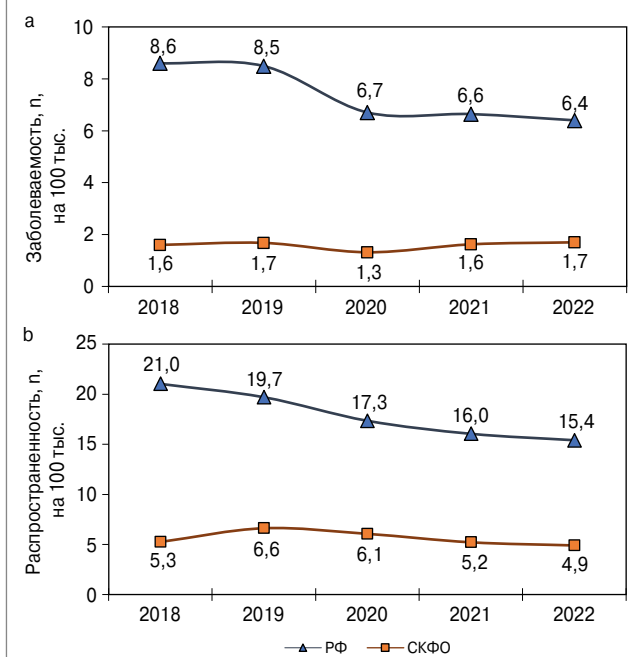


Рис. 3. Заболеваемость и распространенность сочетания ВИЧ-инфекции и ТБ.



Отмечено снижение заболеваемости и распространенности сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ в РФ (рис. 3) за 2018–2022 гг. (прирост -25,6 и -26,7%), в СКФО уровень заболеваемости за данный период практически не изменился, а прирост распространенности составил лишь -7,5%.

Борьба с факторами риска ТБ. Следующие факторы оказывают влияние на уровень распространенности ТБ в РФ: своевременность выявления, качество диагностики и лечения больных, устойчивость *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам и наличие ВИЧ-инфекции у больных ТБ [31]. В рамках выполнения государственной программы РФ «Развитие здравоохранения» и в целях стабилизации эпидемиологической ситуации по ТБ разработаны и утверждены планы: по снижению смертности населения от данной инфекции; усовершенствованию профилактики ТБ за

счет внедрения программ по химиопрофилактике ТБ лиц, инфицированных ВИЧ; улучшению выявления ТБ за счет увеличения охвата населения, особенно лиц из групп риска; повышению эффективности диагностики и лечения больных ТБ; внедрению электронной системы регулирования поставок фармацевтических препаратов [32]. Важнейшее профилактическое мероприятие по раннему выявлению ТБ среди населения старше 15 лет – флюорографический скрининг. Охват >65% численности населения достоверно снижает заболеваемость ТБ. Улучшается диспансерная работа с повышенным риском заболевания ТБ (приказ Минздрава России №109 от 2003 г.) [26].

Риски ТБ и предложения по борьбе с ними в регионах СКФО. Исследование в Республике Дагестан с 2006 по 2015 г. показало, что рисками ТБ являются рост инфицированности возбудителем детей и высокий (23,1%) удельный вес вторичных форм у них, а также у подростков (91,6%); неуклонный рост бычьих микобактерий (*Mycobacterium bovis*) у больных ТБ и доли больных с МЛУ ТБ (с 4,7 до 10,9% и с 6,9 до 23,0% соответственно). Предлагается всестороннее изучение данных проблем и в благополучных (с заболеваемостью ниже 40 на 100 тыс. населения) по ТБ регионах, и профилактический уклон в пользу групп риска [33]. Исследования в Республике Ингушетия в 2020 г. показали, что среди женщин и мужчин наиболее высокий процент и число больных отмечаются в пожилом (65 лет и старше) и предпенсионном (55–64 года) возрасте, что вписывается в основную тенденцию развития ТБ у трудоспособного населения. Отмечены неблагоприятные показатели распространенности, заболеваемости и смертности для лекарственно устойчивых форм ТБ. Утверждается, что проблема влияния бактериовыделителей может быть разрешена только в рамках комплексных медико-социальных программ. Играть роль также слабая материально-техническая база и кадровый дефицит фтизиатрической службы в связи с отсутствием врачей-фтизиатров в некоторых районах и преобладанием среди них лиц предпенсионного и пенсионного возраста, а также совмещением двух ставок у врачей в стационарах из-за дефицита кадров [34].

В 2022 г. смертность от ТБ в Кабардино-Балкарской Республике оказалась в 1,2 раза ниже среднероссийских значений (3,8 и 4,6 на 100 тыс. населения соответственно) [35]. Отмечается, что необходимо совместное взаимодействие по борьбе с ТБ всех задействованных служб (фтизиатрической, общей лечебной сети, министерств и ведомств) и внедрение инновационных технологий для достижения индикативных показателей [36]. Смертность от ТБ в Карачаево-Черкесской Республике в 2022 г. составила 0,0. Однако несвоевременность прекращения лечения ТБ с МЛУ и ШЛУ немного превышала среднюю по РФ в 2022 г. (12,6 и 11,9% соответственно) [29].

Сделан вывод, что в Республике Северная Осетия – Алания в период пандемии оценка ТБ оказалась сосредоточена на группах риска. Возможно, поэтому уровень более тяжелых клинических форм ТБ легких вырос с 2019 по 2021 гг. при $p < 0,05$ [37]. Выявлено, что относительный риск заболевания СД 1 и 2-го типа у больных ТБ к общей заболеваемости всего населения составил 9,5 и 2,6 соответственно ($p < 0,001$); для вирусного гепатита и психических расстройств – 6,4 и 3,2 ($p < 0,001$); для хронических неспецифических заболеваний легких – 2,3 ($p = 0,005$) [30].

Снижение на территории Чеченской Республики в 2013–2020 гг. показателей заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, ТБ и сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ, вероятно, возникло на фоне экономического развития региона, реализации социальных программ и стабилизации демографии, а также снижения уровня наркозависимости. Усовершенствованы материально-техническое оснащение и кадровое обеспечение инфекционной и противотуберкулезной служб. Отмечено, что в период пандемии COVID-19

эпидемический процесс социально значимых инфекций приобрел новые черты и характеристики в Республике [38], поэтому необходимо проводить углубленные ретроспективные исследования за тот период. На примере Ставропольского края наблюдается, что охват социальной группы риска по заболеванию ТБ на 90% с достижением показателя выявленных больных ТБ 75% способствует повышению качества профилактических осмотров на ТБ среди взрослого населения [39].

Заключение

Данные литературы показали, что на эпидемические показатели ТБ на современном этапе оказывают влияние эндогенные и экзогенные факторы. ТБ не перестает быть СЗБ, его эпидемиологические риски включают труднодоступность и отдаленность территории, профессионально-бытовые тяжелые условия (бомжи, трудовые мигранты), маргинальное поведение (низкая санитарная и финансовая культура, выходцы из пенитенциарных учреждений). Алкогольная, наркотическая и никотиновая зависимости, хронические неспецифические легочные заболевания, язва желудка и гастрит, СД, наличие онкологии являются медицинскими факторами риска. Указанные факторы, влияющие на поведение человека, приводят к появлению недолеченных больных и повышают риск развития ТБ у детей, близко контактирующих со взрослыми с маргинальным поведением и пагубными зависимостями. Трудоспособный возраст 35–44 лет выявляется как фактор риска развития туберкулезной инфекции. Эпидемическая напряженность ТБ продолжает сохраняться в том числе в результате постоянного присутствия скрытых и управляемых источников инфекции в группах населения, медицинское наблюдение за которыми затруднительно. ВИЧ-инфекция – основной эндогенный фактор риска ТБ в настоящее время. Проанализированные данные показали, что такие риски развития ТБ, как ВИЧ-инфекция и возбудители с МЛУ, продолжают влиять на эпидемические показатели заболевания. Несмотря на падение показателей заболеваемости и распространенности сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ, отмечается четкое увеличение ее доли от общих показателей распространенности ТБ. В СКФО уровень сочетанной заболеваемости сохраняется в течение 5 лет на одном и том же уровне. Отмечается резкий прирост показателей заболеваемости МЛУ ТБ в 2022 г. в РФ и СКФО.

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. Н.В. Кобесов – написание текста, окончательное оформление статьи, формулирование выводов, анализ результатов; М.В. Синицын – дизайн статьи, редактирование; З.М. Загдын – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи; М.К. Пагиева – подсчет статистики, оформление графиков, вычитывание текста на ошибки и опечатки.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.V. Kobesov – writing the text, finalizing the article, formulating conclusions, analyzing the results; M.V. Sinityn – article design, editing; Z.M. Zagdyn – concept of the article, approval of the final version of the article; M.K. Pageva – calculating statistics, drawing up graphs, proofreading text for errors and typos.

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

- Яворский К.М., Болотникова В.А., Брумари А.Г., и др. Туберкулез и социальные вызовы современного общества. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;4:1-7 [Yavorsky KM, Bolotnikova VA, Brumaru AG, et al. Tuberculosis and social challenges of modern society. *Smolensk medical almanac*. 2016;4:1-7 (in Russian)].
- Litvinenko S, Magwood O, Wu S, Wei X. Burden of tuberculosis among vulnerable populations worldwide: an overview of systematic reviews. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(12):1395-407. DOI:10.1016/S1473-3099(23)00372-9.
- Хожиматов Х.О. Туберкулез как глобальная медико-социальная проблема (краткий литературный обзор). *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2014;5:2:1-3 [Khozhimatov HO. Tuberculosis as a global medical and social problem (brief literature review). *Current problems in the humanities and natural sciences*. 2014;5:2:1-3 (in Russian)].
- Стерликов С.А., Обухова О.В., Нечаева О.Б., Белиловский Е.М. Результаты исследования финансирования противотуберкулезных мероприятий. *Менеджер здравоохранения*. 2017;8:24-38 [Sterlikov SA, Obukhova OV, Nechaeva OB, Belilovsky EM. Results of a study on financing anti-tuberculosis activities. *Healthcare manager*. 2017;8:24-38 (in Russian)].
- Корчагина С.А., Николаев В.А., Петрова Н.С. Сравнительный анализ факторов риска развития туберкулеза в разных возрастных группах. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2021;3:79-84 [Korchagina SA, Nikolaev VA, Petrova NS. Comparative analysis of risk factors for the development of tuberculosis in different age groups. *Scientific review. Medical Sciences*. 2021;3:79-84 (in Russian)].
- Басиева О.З., Джагаева З.К., Кобесов Н.В., Малиев Б.М. Патогенетически значимые факторы риска прогрессирования впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких. *РМЖ*. 2022;2:11-5 [Basieva OZ, Dzhaeva ZK, Kobesov NV, Maliev BM. Pathogenetically significant risk factors for the progression of newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis. *RMJ*. 2022;2:11-5 (in Russian)].
- Гордина А.В. Правила заполнения форм №№ 8 и 33 и типичные ошибки. Презентация. Режим доступа: <https://gkuzloptd.ru/wp-content/uploads/2021/08/gordina.pdf>. Ссылка активна на: 04.05.2024 [Gordina AV. Rules for filling out forms No. 8 and 33 and typical errors. Presentation. Available at: <https://gkuzloptd.ru/wp-content/uploads/2021/08/gordina.pdf>. Accessed: 03.09.2023 (in Russian)].
- Лесник Э., Малик А. Туберкулез. Общие сведения. Методические рекомендации для практических работ, семинаров и индивидуальных занятий. Кишинев: CEP Medicina, 2022 [Lesnik E, Malik A. Tubercules. Obshchie сведения. Metodicheskie rekomendatsii dlia prakticheskikh работ, seminarov i individualnykh zaniatii. Kishinev: CEP Meditsina, 2022 (in Russian)].
- Лепшина С.М., Лебедь Л.В., Миндрул М.А. Туберкулез и COVID-19. Презентация. ГОО ВПО ДОННМУ им. М. Горького. Донецк, 05.05.2023. Режим доступа: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2022/05/Лепшина-С.М.-Туберкулез-и-COVID-19.pdf>. Ссылка активна на: 04.05.2024 [Lepshina SM, Lebed LV, Mindrul MA. Tubercules i COVID-19. Presentatsia. GOO VPO DONNMU im. M. Gorky. Donetsk, 05.05.2023. Available at: <https://dnmu.ru/wp-content/uploads/2022/05/Lepshina-S.M.-Tuberculosis-and-COVID-19.pdf>. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].
- Алиев А.В., Чобанов Р.Э., Абдулдаева А.А. Факторы риска, связанные с эпидемиологической ситуацией туберкулеза, клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза легких в сельской местности. *J Clin Med Kaz*. 2016;1(39):20-4 [Aliiev AV, Chobanov RE, Abduldaeva AA. Risk factors associated with the epidemiological situation of tuberculosis, clinical and epidemiological features of pulmonary tuberculosis in rural areas. *J Clin Med Kaz*. 2016;1(39):20-4 (in Russian)].
- Киселева И.А., Зайнуллина Э.А., Симонович Н.Е. Факторы риска заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность*. 2017;1(346):20-4 [Kiseleva IA, Zainullina EA, Simonovich NE. Risk factors for tuberculosis incidence in the population of the Russian Federation. *National interests: priorities and security*. 2017;1(346):20-4 (in Russian)].
- Тевосян С.Т., Борисов Н.В., Груздева Е.С. Туберкулез как актуальная медико-социальная проблема. *Молодой ученый*. 2019;7(245):143-5 [Tevosyan ST, Borisov NV, Gruzdeva ES. Tuberculosis as an urgent medical and social problem. *Young scientist*. 2019;7(245):143-5 (in Russian)].
- Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Пономарев С.Б., Постольник Г.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2018;4:1-21 [Sterlikov SA, Belilovsky EM, Ponomarev SB, Postolnik GA. Epidemic situation of tuberculosis in institutions of the Federal Penitentiary Service of the Russian Federation. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2018;4:1-21 (in Russian)].
- Наумов А.Г., Шпрыков А.С. Различные подходы в коррекции уровня приверженности лечению больных туберкулезом. Перспективы использования аддитивных технологий во фтизиатрической практике. *Пульмонология*. 2024;34(1):80-9 [Naumov AG, Shprykov AS. Various approaches to improving adherence of patients with tuberculosis. Prospects for the use of additive technologies in TB practice. *Pulmonologiya*. 2024;34(1):80-9 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-3204
- Байбара О.О. Особенности развития и течения рецидивов при туберкулезе. *Молодой ученый*. 2022;48(443):547-9 [Baybara OO. Features of the development and course of relapses in tuberculosis. *Young scientist*. 2022;48(443):547-9 (in Russian)].
- Гуляева Н.А., Павлов Н.Г. Вопросы общей фтизиатрии. Учебное пособие. Якутск: ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», 2019 [Guljaeva NA, Pavlov NG. Voprosy obshchei ftiziatrii. Uchebnoe posobie. Yakutsk: FGAOU VO "Severo-Vostochnyi federalnyi universitet im. MK Ammosova", 2019 (in Russian)].
- Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. *Вестник РАМН*. 2018;5:330-7 [Ergeshov AE. Tuberculosis in the Russian Federation: situation, problems and prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(5):330-7 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1023
- Никифорова Н.А., Лозовская М.Э., Новик Г.А., и др. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(7):18-25 [Nikiforenko NA, Lozovskaya ME, Novik GA, et al. The Role of Risk Factors in the Development of Tuberculosis in Children Exposed to Rifampicin Resistant Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(7):18-25 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25
- Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». 2022. Режим доступа: https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf. Ссылка активна на: 04.05.2024 [All-Russian public organization "Russian Society of Phthisiatricians", National Association of Non-Profit Organizations of Phthisiatricians "Association of Phthisiatricians". Clinical guidelines "Tuberculosis in adults". 2022. Available at: https://roftb.ru/netcat_files/userfiles/project%202023.pdf. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].
- Загдын З.М. Основные факторы риска и их влияние на распространение двойной инфекции ВИЧ/туберкулез. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):137-49 [Zagdyn ZM. The main risk factors and their impact on the spread of dual HIV/tuberculosis infection. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):137-49 (in Russian)]. DOI:10.23888/PAVOJ2019272137-149
- Сысоев П.Г., Акимов М.И., Ямбаев А.В. Факторы риска заболевания туберкулеза в современных условиях. *Colloquium Journal*. 2019;11(35):17-9 [Sysoev PG, Akimov MI, Yambaev AV. Risk factors for tuberculosis in modern conditions. *Colloquium Journal*. 2019;11(35):17-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2520-6990-2019-10310
- Амосова Е.А., Порецкова Г.Ю., Санталова Г.В., и др. Сравнительная характеристика социальных факторов риска развития локальных форм туберкулеза у детей: на пике роста заболеваемости и в период улучшения эпидемиологической ситуации. *Врач*. 2022;9:78-83 [Amosova EA, Poretskova GYu, Santalova GV, et al. Comparative characteristics of social risk factors for the development of local forms of tuberculosis in children: at the peak of the increase in incidence and during the period of improvement of the epidemiological situation. *Doctor*. 2022;9:78-83 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2022-09-16
- Гуляева Н.А., Еремеева Д.С., Подольская К.Ю., Степанова О.А. Медико-социальные факторы возникновения туберкулеза у мигрантов по Республике Саха (Якутия) в период с 2018–2020 год. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;7(121):30-7 [Gulyaeva NA, Eremeeva DS, Podolskaya KYu, Stepanova OA. Medical and social factors of the occurrence of tuberculosis among migrants in the Republic of Sakha (Yakutia) in the period from 2018–2020. *International Scientific Research Journal*. 2022;7(121):30-7 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2022.121.7.042
- Лебедева И.Б., Осинцева И.Ю., Бондаренко Т.Е., и др. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3):71-84 [Lebedeva IB, Osintseva IYu, Bondarenko TE, et al. COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3):71-84 (in Russian)]. DOI:10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84
- Смердин С.В., Шешелякина Н.Н., Шевченко А.И., и др. Стратификация рисков развития рецидива туберкулеза в период пандемии новой коронавирусной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):87-93 [Smerdin SV, Sheshelyakina NN, Shevchenko AI, et al. Stratification of risks of tuberculosis relapses during the pandemic of the novel coronavirus infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):87-93 (in Russian)]. DOI:10.58838/2075-1230-2023-101-2-87-93
- Боботина Н.А., Меньшова О.Н. Эпидемиологические аспекты заболеваемости туберкулезом в Российской Федерации. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):519-34 [Bobotina NA, Menshova ON. Epidemiological Aspects of Morbidity with Tuberculosis in Russian Federation. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):519-34 (in Russian)]. DOI:10.23888/HMJ2023114519-534
- Лапшина И.С., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):20-8 [Lapshina IS, Tsybikova EB, Kotlovskiy MYu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):20-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28
- Нечаева О.Б. Туберкулез в России. М.: Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2019. Режим доступа: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf>. Ссылка активна на: 04.05.2024 [Nechaeva OB. Tuberculosis in Russia. Moscow: Monitoring Center for Combating the Spread of Tuberculosis in the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution "TsNIOIZ" of

- the Ministry of Health of Russia, 2019. 30 p. Available at: <https://mednet.ru/images/materials/CMT/tuberkulez-2019.pdf>. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].
29. Васильева И.А. Вопросы повышения качества противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Презентация, 2023. Режим доступа: https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5ddpm0bgm612smhmqzvker99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_.pdf. Ссылка активна на 04.05.2024 [Vasilyeva IA. Issues of improving the quality of anti-tuberculosis measures in the Russian Federation. Presentation, 2023. Available at: https://orennotd.orb.ru/upload/uf/6bc/r5ddpm0bgm612smhmqzvker99qp2e/Vasileva-28.09.2023-VKS-Minzdrav-_5_5_.pdf. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].
 30. Кобесов Н.В., Загдын З.М., Синыцын М.В., Пагиева М.К. Эпидемиология туберкулеза в России и РСО-Алания в период пандемии COVID 19. *Менеджер здравоохранения*. 2023;2:75-82 [Kobesov NV, Zagdyn ZM, Sinitsyn MV, Pagieva MK. Epidemiology of tuberculosis in Russia and Rno-Alania during the COVID-19 pandemic. *Manager Zdravooohranenia*. 2023;2:75-82 (in Russian)]. DOI:10.21045/1811-0185-2023-2-75-82
 31. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза в Российской Федерации в 1970–2019 годах и факторы, оказывающие влияние на ее уровень. *Медицинский алфавит*. 2021;(18):23-33 [Shilova MV. Prevalence of tuberculosis in Russian Federation in 1970–2019 and factors influencing its level. *Medical alphabet*. 2021;(18):23-33 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2021-18-23-33
 32. Сюнякова Д.А. Особенности эпидемиологии туберкулеза в мире и в России в период 2015–2020 гг. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021;3 [Syunyakova DA. Features of the epidemiology of tuberculosis in the world and in Russia in the period 2015–2020. Analytical survey. *Social aspects of population health*. 2021;3 (in Russian)]. DOI:10.21045/2071-5021-2021-67-3-11
 33. Гиреев Т.Г., Гусейнов Г.К., Мамаев И.А., и др. Динамика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Дагестан и перспективы ее дальнейшего улучшения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(3):155-60 [Gireev TG, Guseynov GK, Mamaev IA, et al. The dynamics of epidemiological situation on tuberculosis in the Republic of Dagestan and perspectives of its further amelioration. *Health care of the Russian Federation*. 2017;61(3):155-60 (in Russian)]. DOI:10.18821/0044-197X-2017-61-3-155-160
 34. Кодзоева Т.И., Хутиева Л.С., Евлов Р.Ю., Кодзоева М.И. Основные показатели заболеваемости туберкулезом среди взрослого населения в Республике Ингушетия за 2020 год. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;3:1-4. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-3.pdf>. Ссылка активна на 04.05.2024 [Kodzoeva TI, Khutueva LS, Evloev RY, Kodzoeva MI. Osnovnye pokazateli zabolevaemosti tuberkulezom sredi vzroslogo naseleniia v Respublike Ingushetiia za 2020 god [Main indicators of tuberculosis incidence among the adult population in the republic of Ingushetia for 2020]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021;3:1-4. Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-3.pdf>. Accessed: 04.05.2024 (in Russian)]. DOI:10.24412/2075-4094-2021-3-1-3
 35. Сабанчиева Ж.Х., Альмова И.Х., Шомахова А.М. Распространенность и динамика заболеваемости туберкулезом в Кабардино-Балкарской Республике. *Успехи современной науки*. 2016;3(2):77-81 [Sabanchieva ZhKh, Almova IKh, Shomakhova AM. Prevalence and dynamics of tuberculosis incidence in the Kabardino-Balkarian Republic. *Advances of modern science*. 2016;3(2):77-81 (in Russian)].
 36. Гусан А.О., Ураскулова Б.Б. Основные вехи развития фтизиатрической службы Карачаево-Черкесской Республики. Актуальные проблемы современной науки: состояние, тенденции развития: Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции. Черкесск: Северо-Кавказская государственная академия, 2019; с. 196-8 [Gusan AO, Uraskulova BB. Main milestones in the development of the phthisiatric service of the Karachay-Cherkess Republic. Current problems of modern science: state of the art, development trends: Collection of materials from the III All-Russian Scientific and Practical Conference. Cherkessk: North Caucasus State Academy, 2019; p. 196-8 (in Russian)].
 37. Гудиева И.Р., Малиев Б.М., Кобесов Н.В., и др. Заболеваемость сопутствующей патологией впервые выявленных больных туберкулезом взрослых. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(3):21-6 [Gudieva IR, Maliev BM, Kobesov NV, et al. Incidence of concomitant pathology in newly diagnosed adult tuberculosis patients. *Tuberculosis and lung diseases*. 2023;101(3):21-6 (in Russian)]. DOI:10.58838/2075-1230-2023-101-3-21-26
 38. Муртазалиев Х.Х., Алиева Е.В., Рассохин В.В. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и их сочетанием на территории Чеченской Республики. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022;14(2):62-72 [Murtazaliev KhKh, Alieva EV, Rassokhin VV. Analysis of the incidence of HIV infection, tuberculosis and their combination in the territory of the Chechen Republic. *HIV infection and immunosuppression*. 2022;14(2):62-72 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-2-62-72
 39. Одинец В.С., РОО «Ставропольское общество фтизиатров». Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Ставропольском крае по итогам 2022 года. 2023. Режим доступа: <https://kkptd.ru/upload/iblock/4c4/4c4f53b0e39b24634be044ece1333453.pdf>. Ссылка активна на: 04.05.2024 [Odinets VS, ROO "Stavropol Society of Phthisiatricians". Epidemic situation of tuberculosis in the Stavropol Territory based on the results of 2022. 2023. Available at: <https://kkptd.ru/upload/iblock/4c4/4c4f53b0e39b24634be044ece1333453.pdf>. Accessed: 05.04.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025

Взаимосвязь состава микробиоты кишечника и респираторной инфекции COVID-19

Е.А. Капустина¹, Д.В. Соколов^{✉1}, Д.А. Жаренков¹, У.А. Шушунина¹, К.П. Раевский²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлен обзор современной зарубежной и отечественной литературы, обобщающий известные данные о влиянии микробиоты кишечника (МК) на течение COVID-19, а также качественном и количественном изменении состава МК под воздействием новой коронавирусной инфекции. Результаты многих исследований говорят о модулировании микроорганизмами кишечника иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции, в том числе посредством стимуляции синтеза цитокинов, иммуноглобулинов, регуляции экспрессии рецепторов-мишеней вируса и поддержания тонуса иммунной системы. С одной стороны, такая закономерность находит отражение в различии тяжести течения заболевания в зависимости от состояния МК. С другой стороны, помимо респираторной симптоматики при инфекции SARS-CoV-2 присутствуют расстройства желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о тропности вируса к клеткам кишечника и влиянии на МК. Описанная двусторонняя связь получила название «ось «кишечник – легкие» и открывает перспективы для стимуляции иммунного ответа против SARS-CoV-2 и улучшения прогноза.

Ключевые слова: микробиота, кишечник, COVID-19, коронавирусная инфекция, иммунитет, желудочно-кишечный тракт, гастроэнтерологические проявления коронавирусной инфекции, пробиотики

Для цитирования: Капустина Е.А., Соколов Д.В., Жаренков Д.А., Шушунина У.А., Раевский К.П. Взаимосвязь состава микробиоты кишечника и респираторной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2025;27(8):477–482. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203344

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

The relationship between the composition of the gut microbiota and respiratory infection COVID-19: A review

Elizaveta A. Kapustina¹, Danila V. Sokolov^{✉1}, Daniil A. Zharenkov¹, Ulyana A. Shushunina¹, Kirill P. Raevskii²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The article presents a review of modern foreign and Russian literature, summarizing the data of the influence of intestinal microbiota on COVID-19 course and the components and quantities of microbiota changing due to coronavirus infection. The results of many studies indicate the immune response against new coronavirus infection modulation, including stimulation of the synthesis of cytokines, immunoglobulins, regulation of the expression of viral target receptors and maintaining the tone of the immune system. This principle determines the severity of the disease depending on the state of the microbiota. On the other hand, in addition to respiratory symptoms, gastrointestinal disorders are observed with SARS-CoV-2 infection, which indicates the tropism of the virus to intestinal cells and the effect on the microbiota. The described two-way relationship is called "gut-lung axis" and opens up opportunities for stimulating the immune response against SARS-CoV-2 and improving the prognosis.

Keywords: microbiota, intestine, COVID-19, coronavirus infection, immunity, gastrointestinal tract, gastrointestinal signs of coronavirus infection, probiotics

For citation: Kapustina EA, Sokolov DV, Zharenkov DA, Shushunina UA, Raevskii KP. The relationship between the composition of the gut microbiota and respiratory infection COVID-19: A review. Consilium Medicum. 2025;27(8):477–482. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203344

Введение

Микробиота кишечника (МК) представляет собой совокупность симбиотических бактерий, населяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека [1]. Колонизация кишечника начинается внутриутробно и активно

продолжается после рождения под действием различных внешних факторов. К ним относятся попадание микроорганизмов в организм новорожденного во время родов (при естественном или искусственном родоразрешении), контакт с микрофлорой кожных покровов матери при прикла-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Соколов Данила Викторович** – студент VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: danila-sokolov-danila@mail.ru

Капустина Елизавета Анатольевна – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Жаренков Даниил Алексеевич – студент VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Шушунина Ульяна Алексеевна – студентка VI курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Раевский Кирилл Павлович – аспирант каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

[✉]**Danila V. Sokolov** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: danila-sokolov-danila@mail.ru; ORCID: 0009-0000-7465-6799

Elizaveta A. Kapustina – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0003-5098-2380

Daniil A. Zharenkov – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0004-2391-6350

Ulyana A. Shushunina – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0008-3554-0572

Kirill P. Raevskii – Graduate Student, Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-9939-3443

дыхании к груди и общении, взаимодействие с домашними животными и другими объектами среды [2]. Состав микробного биоценоза кишечника продолжает изменяться и во взрослом возрасте в зависимости от особенностей питания, приема лекарственных средств и перенесенных инфекционных заболеваний [3]. МК выполняет защитную функцию, участвует в регуляции работы нервной и эндокринной систем, играет важную роль в пищеварительных процессах, синтезирует витамины группы В и К, местные антибиотики, короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), а также помогает нейтрализовать лекарства и ксенобиотики [1]. Кроме того, МК отвечает за формирование иммунного ответа, синтез эффекторных клеток и регуляцию толерантности этих клеток к собственной флоре [4]. Пищевые антигены, различные микроорганизмы, их метаболиты и молекулярные микроструктуры, поступающие в кишечник, существенно влияют на иммунный гомеостаз организма [5].

В последние годы изучение кишечного микробиома приобретает все большее значение ввиду его особой роли в формировании иммунного ответа против респираторных инфекций, в частности SARS-CoV-2. Известно, что этот возбудитель поражает эпителий слизистой оболочки дыхательных путей, однако многочисленные исследования также указывают на ЖКТ как на одну из важных мишеней COVID-19 [5, 6]. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в кале у 55,41% всех пациентов с респираторными симптомами COVID-19 [7], что указывает на вовлечение ЖКТ в инфекционный процесс [8]. Клиническое отражение этого процесса – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, анорексия, возникающие у данных пациентов.

Значимость взаимосвязи между состоянием пищеварительной системы и течением коронавирусной инфекции подтверждается исследованиями группы ученых из Китая. В 2020 г. Х. Jin и соавт. провели сравнительный анализ, в котором участвовали 2 группы пациентов: имеющие симптоматику со стороны ЖКТ и те, кто не отмечал подобных симптомов. У 1-й группы чаще встречались осложнения острого респираторного дистресс-синдрома, возникала потребность в искусственной вентиляции легких и лечении в отделениях интенсивной терапии в связи с тяжестью течения заболевания, чаще отмечались случаи поражения печени. Кроме того, гастроинтестинальная симптоматика нередко ассоциирована с жалобами на лихорадку, усталость, одышку и головную боль [9].

COVID-19 способен воздействовать на микробиом кишечника человека, приводя к увеличению в его бактериальном составе условно-патогенных микроорганизмов и истощению комменсальных видов. Даже изолированный факт имеющейся или уже перенесенной коронавирусной инфекции без гастроинтестинальных проявлений коррелирует с уменьшением количества бактерий-комменсолов [10]. Дисбиоз кишечника и связанные с ним повреждения защитного барьера способны ухудшать состояние пациентов с COVID-19 и влиять на их респираторный статус [5]. Это двунаправленное взаимодействие, получившее название оси «кишечник – легкие», открывает возможности для поиска патогенетических мишеней терапии и новых подходов к лечению коронавирусной инфекции.

Ось «кишечник – легкие»: влияние МК на течение инфекции COVID-19

Существует ряд исследований, подтверждающих взаимосвязь состава МК и реализации иммунного ответа против респираторных инфекций. Он контролируется двунаправленным перекрестным взаимодействием, известным как ось «кишечник – легкие» [11, 12]. Научные поиски и дискуссии о взаимодействии слизистой кишечника и респираторного тракта начались еще до начала эпидемии COVID-19. Оригинальное исследование Т. Ichinohe и соавт.

доказывает критически важное значение кишечного биотопа в иммунном ответе респираторного тракта. Он реализуется путем выработки вируссpezifических CD4 и CD8 Т-клеток и регуляции выработки антител во время инфекций на примере вируса гриппа [13]. Научная группа из Японии во главе с Y. Nagaо утверждает, что антигены кишечного комменсала рода *Clostridium* влияют на развитие и экспрессию Тreg-клеток, обеспечивающих толерантность к МК и поддерживающих иммунный гомеостаз [11]. Бактериальный полисахарид *Bacteroides fragilis*, основного представителя микробиоты толстой кишки, стимулирует CD4+ клетки и корректирует дисбаланс между Th1 и Th2 [14–16].

В формировании единого иммунного ответа против новой коронавирусной инфекции важную роль играют определенные механизмы взаимодействия кишечного-легочной оси, речь о которых пойдет далее.

1. Синтез провоспалительных цитокинов и активация эффекторных клеток. В патогенезе развития COVID-19 значимую роль играет нарастающее системное воспаление. С тяжестью заболевания тесно связано избыточное продуцирование цитокинов, известное как цитокиновый шторм [17, 18]. Поскольку микробиом кишечника значительно богаче, чем микробиом респираторного тракта, он несет большую иммунную нагрузку и играет значительную роль в поддержании иммунного гомеостаза и баланса цитокинов. Под действием МК энтероциты синтезируют провоспалительные цитокины и факторы роста (ИЛ-10, 1, 2, 6, 8, 12, фактор некроза опухоли α, интерферон γ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), впоследствии поступающие в системный кровоток. При этом МК не участвует в индукции цитокиновых каскадов напрямую, а лишь опосредованно влияет на их индукцию [5, 19]. В литературе приводится понятие о некоторых видах бактерий как о «кишечных комменсалах с иммуномодулирующим потенциалом». Примерами таких бактерий могут служить *Clostridia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* [20]. В 2022 г. Т. Mizutani и соавт. [21] произвел корреляционный анализ между изменениями МК и цитокиновым ответом у пациентов с коронавирусной инфекцией в течение госпитализации. Изменение количества определенных бактерий коррелировало с показателями конкретных цитокинов: *Propionibacteriaceae* положительно коррелировало с уровнями ИЛ-6 и интерферона γ, а *Clostridia* и *Faecalibacterium* показали обратную связь с уровнями ИЛ-8 и ИЛ-12. В свою очередь, численность кишечных бактерий *Bacteroides dorei*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus gnavus*, *Enterococcus faecium* соотносится с высокими показателями ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α [22].

Механизмы регуляции выброса цитокинов до конца не изучены, на данный момент изменения их уровней в системном кровотоке связывают с активацией Т-лимфоцитов и мононуклеарных макрофагов, секретирующих эти молекулы. Иммуномодулирующее действие бактерий-симбионтов также осуществляется путем активации генов некоторых цитокинов [23].

Кроме того, важную роль в системных воспалительных реакциях играет повышенная проницаемость кишечника, возникающая на фоне повреждения кишечного барьера вирусом. Это может привести к повышению уровня системных бактериальных липополисахаридов и пептидогликана, усилению воспаления и формированию цитокинового шторма [6]. Эти данные подчеркивают важность МК в формировании не только местного иммунного ответа, но и системных воспалительных реакций [24, 25].

2. Воздействие метаболитов и продуктов биологического распада МК. Кишечные симбионты вырабатывают различные метаболиты и другие структуры, играющие самостоятельную роль в иммунных реакциях [25]. В процессе бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в анаэробных условиях образуются КЖК. Они служат

энергетическими субстратами для эпителия кишечника и дыхательных путей, а также обладают иммунорегуляторными свойствами: способны соединяться с поверхностными рецепторами и модулировать функцию иммунной системы [26].

После распада бактериальной клетки высвобождаются микроорганизм-ассоциированные молекулы (МAMP). Эти структуры способны взаимодействовать с сигнальными рецепторами клеток врожденного иммунитета и реализовывать системные эффекты. Проникая через слизистый слой кишки, они связываются с паттерн-распознающими рецепторами не только в ЖКТ, но и в других органах. Паттерн-распознающие рецепторы координируют деятельность всех компонентов иммунного ответа и выполняют функцию иммунорегуляторов, поддерживающих «тонус» иммунитета как кишечного, так и респираторного тракта [27].

3. Реализация мукозального иммунитета. Иммунный ответ всех слизистых организма регулируется с помощью сложной многоуровневой системы мукозоассоциированной лимфоидной ткани (MALT). В кишечнике она представлена скоплениями лимфоидной ткани (GALT) в виде пейеровых бляшек, тканей аппендикулярного отростка, а также лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки [25]. Микробиом кишечника может влиять на работу GALT и регулировать дифференцировку отдельных субпопуляций Т-клеток [28]. Благодаря хоминг-эффекту MALT активация адаптивного иммунитета любого компонента системы сопровождается выходом в системный кровоток пула антиген-ассоциированных клеток, который «предупреждает» другие слизистые об опасности и позволяет секретировать защитные антитела [29]. Таким образом, активация одного компонента MALT вызывает секрецию специфических IgA во всех слизистых тканях организма, в частности бронхолегочных лимфатических фолликулах, составляющих BALT [30]. Таким образом, миграция иммунных клеток из ЖКТ в слизистую оболочку дыхательных путей повышает эффективность местного иммунного ответа при респираторных инфекциях [5].

4. Синтез рецепторов АПФ 2. Известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2). Наряду с альвеолоцитами, энтероциты активно экспрессируют рецепторы АПФ 2, необходимые для адгезии и инвазии возбудителя [31]. Различные исследования показали, что АПФ 2 также функционирует как шаперон для мембранного переносчика аминокислот (B0AT1), необходимого для доставки этих молекул в клетки. Когда SARS-CoV-2 блокирует рецептор АПФ 2, он также блокирует B0AT1 и, как следствие, тормозит всасывание аминокислот в тонкой кишке [32, 33]. Истощение депо аминокислот приводит к анорексии, гиповитаминозу и ухудшению состояния больных.

Однако некоторые бактерии рода *Bacteroides* способны изменять синтез АПФ 2 и тем самым влиять на инвазию вируса и восприимчивость энтероцитов к SARS-CoV-2 [4].

Таким образом, МК может опосредованно влиять на восприимчивость, инвазию, тяжесть течения и исходы COVID-19. Сбалансированный состав кишечной флоры поддерживает иммунный гомеостаз всего организма, обеспечивая не только местную защиту ЖКТ, но и протекцию других жизненно важных органов. МК поддерживает общий тонус и реактивность организма, участвует в системных реакциях и имеет неразрывную иммунологическую связь с эпителием респираторного тракта.

Воздействие SARS-CoV-2 на функционирование ЖКТ и микробиоту кишечника

Поражение, обусловленное SARS-CoV-2, характеризуется мультисистемностью. У большого числа пациентов с COVID-19, по разным данным у 11,4–61,1%, наблюдаются гастроэнтерологические проявления [34–36]. COVID-

ассоциированную диарею можно считать обособленным синдромом, который достаточно типичен для инфекции, вызванной семейством коронавирусов [37]. Диарея встречается в 2–50% случаев и может наблюдаться у части пациентов еще до развития респираторной клинической картины. В большинстве случаев она непродолжительна, около 5 дней, и характеризуется легким течением, не приводящим к обезвоживанию. Кроме диареи у пациентов с более тяжелым течением инфекции могут встречаться такие гастроэнтерологические симптомы, как тошнота и рвота. Боль в животе реже сопутствует коронавирусной инфекции, однако она распространена среди пациентов, нуждающихся в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии. В 26,8% случаев регистрировалась анорексия. Помимо данных симптомов, наиболее распространенных у больных с тяжелым течением инфекции, встречаются такие осложнения, как диарея с примесью крови, запор, геморрагический колит, язвенные и ишемические изменения слизистой ЖКТ. Это характерно и для родственных ему вирусов из семейства *Coronaviridae*: SARS-CoV-1 и MERS-CoV [36]. Последний вызывает различные проявления со стороны ЖКТ у 32% пациентов [37]. Такая симптоматика характерна и для других респираторных вирусов, в частности вируса гриппа и респираторно-синцитиального вируса, что доказывает тесную связь дыхательной и пищеварительной системы [38].

В литературе рассматривается несколько механизмов влияния COVID-19 на пищеварительную систему. Наиболее изученный из них опосредован рецептором АПФ 2 и трансмембранной сериновой протеазы TMPRSS-2. Известно, что они локализуются в альвеолоцитах и необходимы для проникновения SARS-CoV-2 в клетки и их инфицирования, однако эти рецепторы присутствуют не только в легких, но и в пищеводе, подвздошной и толстой кишке, а также слизистой полости рта и языка [34, 37]. Стоит отметить, что в некоторых отделах ЖКТ экспрессия таких рецепторов даже выше, чем в легких [36]. Согласно исследованиям, проведенным в 2020 г. в Сингапуре, у 50% больных новой коронавирусной инфекцией в кале выявляли РНК вируса, хотя только у 19% пациентов с обнаруженной в фекалиях РНК SARS-CoV-2 наблюдалась гастроэнтерологическая симптоматика [8, 39]. РНК SARS-CoV-2 выявляется в кале уже на 5-й день заболевания и не исчезает даже после клинического выздоровления и отрицательного теста полимеразной цепной реакции [6, 34, 40]. Путем забора мазков кала и верхних дыхательных путей каждые 1–2 дня установлено, что после исчезновения РНК вируса в мазках из зева и носа еще около 5 нед она сохранялась в фекалиях. В связи с этим предполагается потенциальный фекально-оральный путь передачи инфекции [35]. С.Д. Бахарев и соавт. указывают, что вместе с мокротой во время кашлевого рефлекса частицы вируса попадают из дыхательных путей в пищеварительную систему, за счет чего происходит реинфицирование [31].

Другой путь влияния SARS-CoV-2 на ЖКТ заключается в развитии колита вирусной этиологии. Патологоанатомическое исследование подтверждает это, определяя в кишечнике больных коронавирусной инфекцией такие признаки, как инфильтрация слизистой лимфоцитами, плазматическими клетками и отек интерстиция. В пищеводе обнаруживается инфильтрация лимфоцитами, а в желудке – частичная атрофия эпителия, некроз и отслоение слизистой оболочки [31, 36, 39].

Кроме того, на функционирование ЖКТ вирус значительно влияет посредством изменения состава микробиоты в виде нарушения соотношения комменсалов к условно-патогенным бактериям. Вследствие этого истончаются межклеточные контакты, что способствует повышению проницаемости кишечной стенки и развитию воспаления низкой активности. Это может быть причиной возникновения желудочно-кишечной симптоматики [6]. Качествен-

ные и количественные изменения МК у пациентов проанализированы во многих исследованиях и будут отражены в соответствующем разделе статьи.

Имеются литературные данные, свидетельствующие о нейротропной активности SARS-CoV-2, вследствие чего вирус может воздействовать на местную регуляцию моторики кишки. У многих пациентов с COVID-19 развивается цитокиновый шторм: определяется повышенный уровень ИЛ-7, ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-6, Г-КСФ, МР-1а, МСР-1, ФНО-α и IP-10. Это обуславливает мультисистемность поражения и может вносить свой вклад в нарушение нормальной активности кишки. Кроме того, при коронавирусной инфекции поражаются печень и желчные протоки, эпителий которых имеет рецепторы к АПФ 2, а также поджелудочная железа [34].

Диспептические явления, в частности диарея, – наиболее частая нежелательная реакция на противовирусную и противовоспалительную терапию коронавирусной инфекции. Таким образом, специалистам стоит учитывать, что у пациента с коронавирусной инфекцией помимо респираторной симптоматики стоит ожидать и гастроэнтерологических проявлений в связи с разнонаправленным воздействием вируса на ЖКТ [6, 37].

Изменение состава микробиоты при COVID-19

Множество исследований, опубликованных на отечественных и зарубежных платформах, указывают на влияние коронавирусной инфекции на состав МК [41–43]. Исследователи отмечают значительные изменения МК пациентов с коронавирусной инфекцией даже без клинических проявлений со стороны ЖКТ в сторону увеличения условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*, и снижения количества симбиотических микроорганизмов, включающих в себя *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Dorea formicigenerans*, *Bifidobacterium adolescentis*, по сравнению с контрольной группой без COVID-19 [38, 44].

У части пациентов с подтвержденным COVID-19 в сравнении со здоровой группой в кале не обнаружены следующие микроорганизмы: *Butyricoccus pullicaecorum*, *Clostridium ruminatum*, *Lachnospira pectinoschiza*, *Pseudobutyrvibrio xylanivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium adolescentis* [20, 44].

Существует корреляционная связь между составом МК и не только наличием коронавирусной инфекции, но и тяжестью ее течения. У пациентов с наиболее тяжелой формой COVID-19, которым потребовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких, относительное содержание бактерий рода *Paraprevotella*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Enterococcus* и *Lactobacillus* и видов *Streptococcus thermophilus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*, *Arababacteroides distasonis*, *Ruminococcus gnavus*, *Bifidobacterium animalis* было доминирующим. В то же время обнаружено снижение численности таких родов, как *Bacteroides*, *Butyricimonas*, *Odoribacter* и видов *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides faecis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Parabacteroides goldsteinii*, *Lachnospiraceae bacterium* [44–47].

Стоит отметить, что значительная часть перечисленных кишечных комменсалов способна вырабатывать КЖК, которые в норме обладают противовоспалительным действием [44, 48].

Четыре вида *Bacteroides* (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* и *Bacteroides ovatus*) показали значимую обратную корреляцию с содержанием SARS-CoV-2 в фекалиях [38, 47, 48]. Эти данные свидетельствуют о том, что виды *Bacteroides* могут играть потенциальную защитную роль в борьбе с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, препятствуя проникновению вируса в организм через рецепторы АПФ 2 [38].

Не исключено, что состояние МК также влияет на развитие постковидного синдрома. У пациентов с сохраняющимися симптомами коронавирусной инфекции через 3 мес и даже через год после выписки выявлено значительное уменьшение разнообразия МК, в том числе снижение симбиотических бактерий, продуцирующих КЖК, таких как *Eubacterium*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Dorea*, *Coprococcus* [49, 50], причем выраженность постковидного синдрома зависит от степени снижения разнообразия МК, что говорит о роли МК в выздоровлении пациентов и возникновении отдаленных последствий [49].

Эти данные показывают, что новый целенаправленный подход к модуляции МК может стать терапевтическим методом лечения COVID-19 и сопутствующих заболеваний.

Влияние пробиотиков на течение COVID-19

Особенности взаимодействия МК и COVID-19 позволяют включать в схему лечения пробиотические препараты. Пробиотики – это непатогенные для человека микроорганизмы, которые способны восстанавливать нормальную микрофлору органов, а также губительно воздействовать на патогенные и условно-патогенные бактерии [51].

P. Wischmeyer и соавт. сообщают, что прием пробиотиков позволил снизить выраженность симптомов и отсрочить время их наступления. В своем исследовании группа ученых использовала пробиотик, содержащий *Lactisaseibacillus rhamnosus* GG в качестве постконтактной профилактики (подтвержденный диагноз COVID-19 методом полимеразной цепной реакции менее 7 дней) [52]. Другая группа исследователей во главе с F. Leal-Martinez получила положительные результаты использования комплекса витаминов (преимущественно группы B), минералов и пробиотического компонента (*Saccharomyces boulardii*) в составе питательной поддержки пациентов с подтвержденным COVID-19. Ученые сделали вывод, что прием этого комплекса позволил снизить смертность и повысить выживаемость у больных с новой коронавирусной инфекцией. Выявлена связь между приемом питательного комплекса и улучшением настроения, повышением уровня мелатонина у пациентов и улучшением цикла «сон – бодрствование», что исследователи связывают с выработкой микрофлорой кишечника серотонина, дофамина и мелатонина [53]. В то же время V. Ivashkin и соавт. доложили о влиянии многостаммового пробиотика на длительность и качество течения COVID-19. Исследование показало, что прием пробиотика, содержащего *Lactisaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911 и *Bifidobacterium longum subsp. longum* PDV 2301, привел к снижению уровня смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в отличие от других групп. При этом длительность как внебольничной, так и внутрибольничной диареи снизилась у пациентов, получавших пробиотик. Также доказано, что прием пробиотика позволил избежать диареи у пациентов, получавших один антибиотик [54].

Имеются данные о благоприятном влиянии кефира, используемого в качестве пробиотика, на лабораторные показатели при COVID-19. R. Googee и соавт. заявили о повышении уровня лимфоцитов, снижении скорости оседания эритроцитов и улучшении насыщения кислородом крови при приеме кефира. Авторы объясняют эти результаты противовоспалительным действием микрофлоры в связи с уменьшением экспрессии ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО-α и интерферона γ, что также позволяет снизить пагубное влияние цитокинового шторма [55].

Несмотря на различия в эффективности пробиотиков в отдельных исследованиях, их прием позволяет достичь положительных эффектов при лечении и профилактике COVID-19.

Заключение

МК – сложная биосистема, участвующая в поддержании гомеостаза иммунной системы, и в частности ее ответе на респираторные инфекции. Это влияние осуществляется на разных уровнях посредством двунаправленной оси «кишечник – легкие», в которую входят регуляция инвазии вирионов, поддержание тонуса иммунной системы, формирование системного воспалительного ответа, синтез цитокинов, иммунных клеток и другие механизмы, описанные в обзоре. Видовой состав МК играет значимую роль в патогенезе COVID-19, его течении, скорости выздоровления пациентов и возникновении у них отдаленных последствий перенесенной инфекции, входящих в состав постковидного синдрома. Кроме того, сама коронавирусная инфекция оказывает повреждающее воздействие на МК как напрямую через рецепторы-мишени, так и посредством инициации местного воспаления, влияния цитокинового шторма, изменения моторики и вовлечения других органов ЖКТ. Коррекция состава микробиома препаратами пробиотиков может позволить опосредованно влиять на восприимчивость организма или течение инфекции и открывает новые возможности терапии этого заболевания. Поддержка оптимального состава МК на этапе лечения и после острого периода заболевания – важный фактор, определяющий прогноз пациентов.

На основании полученных сведений можно сделать вывод о необходимости дополнительных исследований в этой области для понимания роли состава кишечного микробиома в развитии инфекций респираторного тракта и разработки новых терапевтических стратегий для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

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

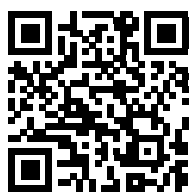
1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. *Русский медицинский журнал*. 2017;(17):1244-7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kishechnaya_mikrobiota_sovremennye_predstavleniya_o_vidovom_sostave_funktsiyah_i_metodah_issledovaniya/# Ссылка активна на 10.11.2024 [Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EYu, et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition, functions and diagnostic techniques. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2017;(17):1244-7. Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Kishechnaya_mikrobiota_sovremennye_predstavleniya_o_vidovom_sostave_funktsiyah_i_metodah_issledovaniya/# Accessed: 10.11.2024 (in Russian)].
2. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):13-8 [Nikolaeva IV, Tsaregorodtsev AD, Shaikhieva GS. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2018;63(3):13-8 (in Russian)]. DOI:10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

3. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника. *Русский медицинский журнал*. 2021;4(4):10-6. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/5fe/10-16.pdf>. Ссылка активна на 10.11.2024 [Gaus OV, Belyakov DG. Modern views on the gut microbiota role in intestinal pathology. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2021;4(4):10-6. Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/5fe/10-16.pdf>. Accessed: 10.11.2024 (in Russian)].
4. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75-84. DOI:10.1038/nature18848
5. Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник — легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):355-61 [Taranushenko TE. Unity of bowel-lung axis and the role of beneficial microbiota in anti-infectious protection. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):355-61 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361
6. Карпеева Ю.С., Кликунова К.А., Платонова А.Г., Балукова Е.В. Микробиота тонкой кишки у больных с COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):80-5 [Karpeeva YS, Kli kunova KA, Platonova AG, Balukova EV. Microbiota of the small intestine in patients with COVID-19. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):80-5 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-207-11-80-85
7. Yongjian W, Cheng G, Lantian T, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30083-2
8. Chen Y, Chen L, Deng Q, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-40. DOI:10.1002/jmv.25825
9. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320926
10. Chhibber-Goel J, Gopinathan S, Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog*. 2021;13(1):14. DOI:10.1186/s13099-021-00407-7
11. Nagano Y, Itoh K, Honda K. The induction of Treg cells by gut-indigenous Clostridium. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):392-7. DOI:10.1016/j.coi.2012.05.007
12. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. DOI:10.1111/cmi.12966
13. Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(13):5354-9. DOI:10.1073/pnas.1019378108
14. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes*. 2015;6(4):234-42. DOI:10.1080/19490976.2015.1056973
15. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107-18. DOI:10.1016/j.cell.2005.05.007
16. Eribo OA, du Plessis N, Chegou NN. The Intestinal Commensal, *Bacteroides fragilis*, Modulates Host Responses to Viral Infection and Therapy: Lessons for Exploration during Mycobacterium tuberculosis Infection. *Infect Immun*. 2022;90(1):e0032121. DOI:10.1128/IAI.00321-21
17. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):144. DOI:10.3390/medicina58020144
18. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Viral J*. 2022;19(1):92. DOI:10.1186/s12985-022-01814-1
19. Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. *Gastroenterology*. 2023;164(2):272-88. DOI:10.1053/j.gastro.2022.09.024
20. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698-706. DOI:10.1136/gutjnl-2020-323020
21. Mizutani T, Ishizaka A, Koga M, et al. Correlation Analysis between Gut Microbiota Alterations and the Cytokine Response in Patients with Coronavirus Disease during Hospitalization. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0168921. DOI:10.1128/spectrum.01689-21
22. Гуменюк Л.Н., Голод М.В., Силаева Н.В., и др. Изменения микробиоты кишечника и их связь с тяжестью заболевания и некоторыми показателями цитокинового профиля у пациентов с COVID-19. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2022;(1):23-30 [Gumenyuk LN, Golod MV, Silaeva NV, et al. Gut microbiota alterations and their relationship to the disease severity and some cytokine profile indicators in patients with COVID-19. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;(1):23-30 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2022.006
23. Sun Z, Song ZG, Liu C, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022;20(1):24. DOI:10.1186/s12916-021-02212-0
24. Wang J, Zhu N, Su X, et al. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells*. 2023;12(5):793. DOI:10.3390/cells12050793
25. Топол И.А., Полякова И.С., Елыкова А.В. Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунных реакций в иммунной системе кишечника в условиях стресса и при модуляции ее состава путем введения антибиотиков и пробиотиков. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(6):722-33 [Topol IA, Polyakova IS, Elykova AV. Role of intestinal

- microbiota in regulation of immune reactions of gut-associated lymphoid tissue under stress and following the modulation of its composition by antibiotics and probiotics administration. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(6):722-33 (in Russian). DOI:10.36233/0372-9311-270
26. Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *Русский медицинский журнал*. 2019;10:31-5. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_kortkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru#. Ссылка активна на 09.11.2024 [Tlyustangelova RK, Dolinnyy SV, Pshenichnaya NY. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;10:31-5. Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_kortkocepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru#. Accessed: 09.11.2024 (in Russian)].
 27. Каннер Е.В., Заплатников А.Л., Каннер И.Д., Фарбер И.М. Пробиотики и противоионфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):184-91 [Kanner EV, Zaplatnikov AL, Kanner ID, Farber IM. Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):184-91 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191
 28. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. 2018;154(1):28-37. DOI:10.1111/imm.12896
 29. Ruane D, Brane L, Reis BS, et al. Lung dendritic cells induce migration of protective T cells to the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2013;210(9):1871-88. DOI:10.1084/jem.20122762
 30. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печуров Д.В., и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(11):100-7 [Kanner EV, Gorelov AV, Pechukurov DV, et al. Mucosal immune system of digestive and respiratory tracts: possibilities of prevention and treatment of infectious diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2019;(11):100-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-11-100-107
 31. Бахарева С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., и др. COVID-19 и тонкая кишка. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):343-7 [Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, et al. COVID-19 and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):343-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200662
 32. Zhang Y, Yan R, Zhou Q. ACE2, B0AT1, and SARS-CoV-2 spike protein: Structural and functional implications. *Curr Opin Struct Biol*. 2022;74:102388. DOI:10.1016/j.sbi.2022.102388
 33. Солдатова О.В., Горянская И.Я., Намазова Л.Э., Абрамова К.И. Взаимодействие SARS-CoV-2 с кишечной микробиотой. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;220(12):59-67 [Soldatova OV, Goryanskaya IY, Namazova LE, Abramova KI. Interaction of SARS-CoV-2 with gut microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12):59-67 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-220-12-59-67
 34. Rajput S, Paliwal D, Naithani M, et al. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(3):266-77. DOI:10.1007/s12291-020-00948-9
 35. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, et al. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:635471. DOI:10.3389/fimmu.2021.635471
 36. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(12):1362-88. DOI:10.1093/trstmh/tra042
 37. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., и др. Диарея, ассоциированная с COVID-19. *Вопросы питания*. 2021;90(6):18-30 [Shchikota AM, Pogonchenkova IV, Turova EA, et al. COVID-19-associated diarrhea. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(6):18-30 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30
 38. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-55. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.048
 39. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69(6):1144-5. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321051
 40. Новикова В.П., Хавкин А.И., Горелов А.В., Полунина А.В. Ось «легкие-кишечник» и COVID-инфекция. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):91-6 [Novikova VP, Khavkin AI, Gorelov AV, Polunina AV. The lung-gut axis and COVID-19. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-1-91-96
 41. Li S, Zhou Y, Yan D, Wan Y. An Update on the Mutual Impact between SARS-CoV-2 Infection and Gut Microbiota. *Viruses*. 2022;14(8):1774. DOI:10.3390/v14081774
 42. Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Влияние SARS-CoV-2 на кишечник и его микробиом: что мы знаем и что хотели бы знать. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(4):658-66 [Evdokimova NV, Chernenkaya TV. The Effect of SARS-CoV-2 on the Gut and Its Microbiome: What We Know and What We Would Like to Know. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(4):658-66 (in Russian)]. DOI:10.23934/2223-9022-2023-12-4-658-666
 43. Zhang F, Wan Y, Zuo T, et al. Prolonged Impairment of Short-Chain Fatty Acid and L-Isoleucine Biosynthesis in Gut Microbiome in Patients With COVID-19. *Gastroenterology*. 2022;162(2):548-61. DOI:10.1053/j.gastro.2021.10.013
 44. Khan M, Mathew BJ, Gupta P, et al. Gut Dysbiosis and IL-21 Response in Patients with Severe COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(6):1292. DOI:10.3390/microorganisms9061292
 45. Mazzarelli A, Giancola ML, Fontana A, et al. Gut microbiota composition in COVID-19 hospitalized patients with mild or severe symptoms. *Front Microbiol*. 2022;13:1049215. DOI:10.3389/fmicb.2022.1049215
 46. Fan R, Liu S, Sun N, et al. Gut microbiota composition is associated with disease severity and host immune responses in COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1274690. DOI:10.3389/fcimb.2023.1274690
 47. Li S, Yang S, Zhou Y, et al. Microbiome Profiling Using Shotgun Metagenomic Sequencing Identified Unique Microorganisms in COVID-19 Patients With Altered Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021;12:712081. DOI:10.3389/fmicb.2021.712081
 48. Kim HN, Joo EJ, Lee CW, et al. Reversion of Gut Microbiota during the Recovery Phase in Patients with Asymptomatic or Mild COVID-19: Longitudinal Study. *Microorganisms*. 2021;9:1237. DOI:10.3390/microorganisms9061237
 49. Zhou Y, Zhang J, Zhang D, et al. Linking the gut microbiota to persistent symptoms in survivors of COVID-19 after discharge. *J Microbiol*. 2021;59(10):941-8. DOI:10.1007/s12275-021-1206-5
 50. Zhang D, Zhou Y, Ma Y, et al. Gut Microbiota Dysbiosis Correlates With Long COVID-19 at One-Year After Discharge. *J Korean Med Sci*. 2023;38(15):e120. DOI:10.3346/jkms.2023.38.e120
 51. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. DOI:10.1038/nrgastro.2014.66
 52. Wischmeyer PE, Tang H, Ren Y, et al. Efficacy of probiotic treatment as post-exposure prophylaxis for COVID-19: A double-blind, Placebo-Controlled Randomized trial. *Clin Nutr*. 2024;43(1):259-67. DOI:10.1016/j.clnu.2023.11.043
 53. Leal-Martínez F, Abarca-Bernal L, García-Pérez A, et al. Effect of a Nutritional Support System to Increase Survival and Reduce Mortality in Patients with COVID-19 in Stage III and Comorbidities: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1172. DOI:10.3390/ijerph19031172
 54. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactobacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15:460-8. DOI:10.1007/s12602-021-09858-5
 55. Gooruee R, Pahlavani N, Hadi V, Hadi S. Evaluation of the effect of kefir supplementation on inflammatory markers and clinical and hematological indices in COVID-19 patients; a randomized double-blinded clinical trial. *Advances in Integrative Medicine*. 2024;11(1):10-6. DOI:10.1186/s13063-019-4008-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Динамика эндолимфатического гидропса по данным магнитно-резонансной томографии внутреннего уха после дренирования эндолимфатического мешка

В.М. Свистушкин¹, С.В. Старостина¹, И.Т. Мухамедов¹, Е.А. Степанова², Д.Б. Биданова³

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Болезнь Меньера – многофакторное заболевание, характеризующееся рецидивирующим головокружением, флуктуирующим изменением слуха, заложенностью и шумом в ухе. Несмотря на то, что у 71% больных через 8 лет от начала заболевания зарегистрирована спонтанная ремиссия, у ряда пациентов наблюдается прогрессирующее течение заболевания, в 10% случаев – с двусторонним поражением, изнурительными эпизодами головокружения, потерей слуха. Визуализация эндолимфатического гидропса (ЭГ) осуществляется с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) внутреннего уха с контрастным веществом, содержащим гадолиний, путем внутривенного или интратимпанального введения. Хирургическое лечение рекомендовано при неэффективности медикаментозной терапии в течение 6–12 мес; в качестве варианта в мировой практике с 1927 г. рассматривается дренирование эндолимфатического мешка (ДЭМ).

Цель. Оценить изменение ЭГ после ДЭМ с помощью МРТ внутреннего уха с интратимпанальным контрастным усилением (ИТКУ).

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов с болезнью Меньера: 18 женщин и 8 мужчин в возрасте от 20 до 71 года, со средней продолжительностью заболевания 8,15 (±7,04) года. Средние показатели длительности и частоты приступов до операции составили 4,29 (±3,29) ч и 6,08 (±5,81) раза в месяц соответственно. Всем больным выполнено ДЭМ, период наблюдения составил 1 год. МРТ внутреннего уха с ИТКУ проводилось до операции и через 6 мес после нее и оценивалось в соответствии с критериями Барани (2015 г.).

Результаты. После ДЭМ положительный результат контроля головокружений достигнут у 17 (65,39%) пациентов. С помощью МРТ на дооперационном этапе выявлены выраженный преддверный ЭГ, умеренный улитковый ЭГ – у 14 (53,84%) пациентов; выраженный преддверный ЭГ, выраженный улитковый ЭГ – у 8 (30,77%); выраженный улитковый ЭГ – у 2 (7,69%), умеренный преддверный ЭГ – у 1 (3,85%); выраженный преддверный ЭГ – у 1 (3,85%) больного. Через 6 мес после операции контрольная МРТ с контрастным усилением продемонстрировала следующие результаты: отсутствие ЭГ – у 3 (11,54%) пациентов, уменьшение ЭГ – у 16 (61,54%), без динамики – у 7 (26,92%) больных. Проведенное исследование показало уменьшение степени ЭГ после ДЭМ в 61,54% случаев по данным МРТ внутреннего уха с ИТКУ.

Заключение. Полученные по результатам исследования данные изменения ЭГ по показателям МРТ с контрастным усилением до ДЭМ и после его проведения у пациентов с болезнью Меньера наглядно демонстрируют эффективность данного метода хирургического лечения больных.

Ключевые слова: болезнь Меньера, эндолимфатический мешок, дренирование эндолимфатического мешка, эндолимфатический гидропс, магнитно-резонансная томография, внутреннее ухо, гадолиний

Для цитирования: Свистушкин В.М., Старостина С.В., Мухамедов И.Т., Степанова Е.А., Биданова Д.Б. Динамика эндолимфатического гидропса по данным магнитно-резонансной томографии внутреннего уха после дренирования эндолимфатического мешка. Consilium Medicum. 2025;27(8):483–487. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203208

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Болезнь Меньера (БМ) – многофакторное заболевание, характеризующееся рецидивирующим головокружением, флуктуирующим изменением слуха, заложенностью и шумом в ухе. У подавляющего большинства пациентов симптомы активной фазы болезни оказывают значимое влияние на качество жизни: распространенность тревожности и депрессии у пациентов с БМ значительно превышает данные в общей популяции [1]. Несмотря на то, что у 71% пациентов через 8 лет от начала заболевания зарегистрирована спонтанная ремиссия, у ряда пациентов наблюдается прогрессирующее течение заболевания, в 10% случаев – с двусторонним поражением, изнурительными эпизодами головокружения, потерей слуха. Такое течение заболевания обуславливает важность долгосрочного на-

блюдения за этими пациентами, однако затрудняет анализ лечения БМ: в 9% случаев от начала приступов головокружения до потери слуха проходит более 10 лет [2–4].

Диагноз ставится на основании диагностических критериев и данных аудиологического исследования [5, 6]. Так, для постановки диагноза «Определенная БМ» необходимо учитывать следующее: 2 приступа головокружения или более продолжительностью более 20 мин каждый, нейросенсорное снижение слуха, шум или ощущение заложенности в пораженном ухе, отсутствие других причин, объясняющих перечисленные симптомы [5].

Идиопатический эндолимфатический гидропс (ЭГ) впервые обнаружен в 1938 г. при посмертном гистологическом исследовании [7, 8]. Эндолимфатический мешок (ЭМ) и проток представляют собой морфофункциональ-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Биданова Дарима Буянтуевна – врач-оториноларинголог, отоневролог ФГБУ ФНКЦ. E-mail: alex-bid@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ Darima B. Bidanova – otorhinolaryngologist, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies. E-mail: alex-bid@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5401-4350

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7414-1293

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7165-1308

Dynamics of endolymphatic hydrops according to magnetic resonance imaging of the inner ear after drainage of the endolymphatic sac

Valery M. Svistushkin¹, Svetlana V. Starostina¹, Isa T. Muhamedov¹, Elena A. Stepanova², Darima B. Bidanova^{✉3}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia

Abstract

Background. Ménière's disease is a multifactorial disease characterized by recurrent dizziness, fluctuating hearing changes, congestion and noise in the ear. Despite the fact that spontaneous remission was registered in 71% of patients 8 years after the onset of the disease, a number of patients have a progressive course of the disease, in 10% of cases with bilateral lesions, debilitating episodes of dizziness, and hearing loss. Visualization of endolymphatic hydrops (EH) is performed using gadolinium-enhanced inner ear magnetic resonance imaging (MRI), by intravenous or intratympanic administration. Surgical treatment is recommended in case of ineffectiveness of drug therapy for 6–12 months; drainage of the endolymphatic sac (DEM) has been considered as an option in world practice since 1927.

Aim. To evaluate the change in EH after drainage of the DEM using intratympanic gadolinium-enhanced MRI of the inner ear.

Materials and methods. The study included 26 patients with Ménière's disease: 18 women and 8 men aged 20 to 71 years, with an average disease duration of 8.15 years (± 7.04). The average duration and frequency of seizures before surgery were 4.29 hours (± 3.29) and 6.08 times (± 5.81) per month, respectively. All patients underwent DEM drainage, and the follow-up period was 1 year. An Intratympanic gadolinium-enhanced MRI of the inner ear was performed before and 6 months after surgery and evaluated in accordance with the criteria of Barani (2015).

Results. After EM drainage, a positive result of vertigo control was achieved in 17 (65.39%) patients. MRI examination at the preoperative stage revealed: pronounced vestibular hydrops, moderate cochlear EH – 14 (53.84%) patients, pronounced vestibular EH, pronounced cochlear EH – 8 (30.77%) patients, pronounced cochlear EH – 2 (7.69%) patients, moderate vestibular EH – 1 (3.85%) patient, severe vestibular EH – 1 (3.85%) patient. Six months after the operation, a control MRI examination with intratympanic gadolinium showed the following: without EH – 3 (11.54%) patients, decrease EH – 16 (61.54%) patients, no dynamics – 7 (26.92%) patients. The study showed a decrease in the degree of EH after DEM in 61.54% of cases according to intratympanic gadolinium-enhanced MRI of the inner ear.

Conclusion. Gadolinium-enhanced MRI data on endolymphatic hydrops changes in Ménière's disease patients, obtained before and after endolymphatic sac drainage, clearly demonstrate the effectiveness of this surgical treatment approach.

Keywords: Ménière's disease, endolymphatic sac, endolymphatic sac drainage, endolymphatic hydrops, inner ear, magnetic resonance imaging, gadolinium

For citation: Svistushkin VM, Starostina SV, Muhamedov IT, Stepanova EA, Bidanova DB. Dynamics of endolymphatic hydrops according to magnetic resonance imaging of the inner ear after drainage of the endolymphatic sac. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):483–487. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203208

ную единицу; окружающие перидуктальные каналы могут участвовать в реабсорбции эндолимфы и структурно похожи на клетки спиральной связки улитки [9]. В настоящее время неизвестны патофизиологические механизмы ЭГ при БМ. Согласно теории W. Gibson и I. Arenberg (1997 г.) нормальная регуляция эндолимфы в улитке представлена локальным радиальным потоком, регулируемым сосудистой полоской; в случае ЭГ возникает продольный поток эндолимфы из улитки в ЭМ [10]. При БМ эндолимфа может накапливаться и переполнять синус эндолимфатического протока; функциональное восстановление последнего позволяет сохранить слух [11].

В 2007 г. T. Nakashima с помощью МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением (ИТКУ) продемонстрировал ЭГ у пациентов с БМ [12]. С тех пор этот метод начал применяться для оценки размера и формы эндолимфатических пространств. Визуализация ЭГ осуществляется с помощью МРТ внутреннего уха с контрастным веществом, содержащим гадолиний, путем внутривенного или интратимпанального введения: вещество избирательно проникает в перилимфу, а эндолимфа определяется как дефект контрастирования. Для оценки полученных изображений было предложено несколько шкал: полуколичественная [12], качественная [13], морфологическая [14],

объемная [15]. Наиболее часто используется трехступенчатая шкала T. Nakashima, сравнивающая объемы эндолимфатического и перилимфатического пространств [12]. Методика постоянно совершенствуется для повышения чувствительности и специфичности; проведены исследования корреляции клинических симптомов и данных кохлеовестибулярного тестирования со степенью ЭГ [16].

Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России (2024 г.) лечение БМ включает применение вестибулярных супрессантов, бетагистина, диуретиков. Хирургическое лечение рекомендовано при неэффективности медикаментозной терапии в течение 6–12 мес [6]. Согласно Международному консенсусу по лечению БМ I этап заключается в медикаментозном лечении и изменении образа жизни, II – интратимпанальном введении кортикостероида, III – дренировании эндолимфатического мешка (ДЭМ), IV этап – деструктивном вмешательстве (в виде интратимпанальной инъекции гентамицина или вестибулярной нейрэктомии) [17].

В качестве варианта хирургического лечения в мировой практике с 1927 г. рассматривается ДЭМ [18]. В настоящем исследовании результаты, полученные с помощью МРТ

Мухамедов Иса Туктарович – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Степанова Елена Александровна – д-р мед. наук, зав. каф. лучевой диагностики фак-та совершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», рук. отд-ния рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии (рентгенологического отд-ния) ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Isa T. Muhamedov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3514-9417

Elena A. Stepanova – D. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. ORCID: 0000-0002-9037-0034

височных костей с контрастным усилением, сравнивали с таковыми до хирургического вмешательства и после него у пациентов с клиническим диагнозом БМ в соответствии с Диагностическими критериями БМ Общества Барани (2015 г.) [5].

Цель исследования – оценить изменение ЭГ после ДЭМ с помощью МРТ внутреннего уха с ИТКУ.

Материалы и методы

В проспективное нерандомизированное исследование включены 26 пациентов с БМ, находившихся на стационарном обследовании и лечении в оториноларингологическом отделении УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в период с 2016 по 2020 г., с хирургическим вмешательством на ЭМ в связи с неэффективностью консервативного лечения. Критериями не включения являлись отказ от исследования, наличие декомпенсации со стороны другой соматической патологии.

В исследовании принимали участие 18 (69,23%) женщин и 8 (30,77%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 46,15 ($\pm 14,66$) года, период наблюдения – 1 год. Средние продолжительность заболевания и приступов составили 8,15 ($\pm 7,04$) года и 4,29 ($\pm 3,29$) ч соответственно; средняя частота приступов – 6,08 ($\pm 5,81$) раза в месяц.

Для выявления ЭГ проводили МРТ внутреннего уха с ИТКУ (патент RU 2741252) до/после хирургического вмешательства и через 6 мес после такового. За 1 сут до проведения МРТ пациенту интратимпанально вводили контрастное вещество гадолиамид, разведенное восьмикратно, в пораженное ухо в положении лежа на спине с несколько повернутой головой в противоположную сторону. После аппликационной анестезии 10% раствором лидокаина интратимпанально вводили 0,5 мл разведенного контрастного вещества, после чего пациенты оставались лежа в течение получаса. Спустя 24 ч проводили МРТ внутреннего уха на аппарате с силой магнитного поля 3 Тесла с 8-канальной катушкой.

Результаты МРТ интерпретировали по шкале T.Nakashima: оценивали объем контрастного вещества как в преддверии, так и в улитке внутреннего уха. Определены 3 градации ЭГ: отсутствие ЭГ, умеренный и выраженный ЭГ. Контрастное усиление позволяет получить более четкое изображение, визуализировать отдельно эндо- и перилимфатическое пространство. Проводили расчет соотношения эндолимфатического к перилимфатическому пространствам с помощью информационной системы Philips IntelliSpace Portal (Philips, Нидерланды). Если соотношение эндолимфатического пространства к перилимфатическому в преддверии составляет 33,3% и менее, то это свидетельствует об отсутствии преддверного ЭГ. При умеренном преддверном ЭГ соотношение эндолимфатического пространства к перилимфатическому составляет 33,3% и менее и 50% и более; при выраженном преддверном ЭГ данное соотношение составляет больше 50%. Для оценки кохлеарного ЭГ определяли положение мембраны Рейсснера: несмещаемость последней свидетельствовала об отсутствии ЭГ в улитке внутреннего уха. При умеренном кохлеарном ЭГ отмечалось смещение мембраны Рейсснера, при этом площадь улиткового протока не превышала площадь лестницы преддверия. При выраженном кохлеарном ЭГ площадь улиткового протока превышала площадь лестницы преддверия.

Проводили оценку слуховой функции с помощью тональной пороговой аудиометрии (ТПА) на дооперационном этапе и через 1 год после хирургического вмешательства; рассчитывались среднеарифметические пороги на 500, 1000, 2000, 4000 кГц. Дооперационно осуществляли

экстратимпанальную электрокохлеографию на аппарате Bravo (Nicolet, США): определяли значение отношения SP/AP: суммарный потенциал улитки (SP) и потенциал действия слухового нерва (AP) для определения соотношения амплитуд SP/AP, референсное значение составляло менее 0,42. Пациенты заполняли опросники ушного шума, тяжести головокружения и Шкалу функционального уровня до хирургического вмешательства и после такового.

Методика операции по ДЭМ: после расширенной антромастоидотомии и определения анатомических ориентиров (короткого отростка наковальни, горизонтального и заднего полукружных каналов) проводили освобождение ЭМ от костной пластинки, выделяли эндолимфатический проток. Серповидным скальпелем вскрывали просвет ЭМ с последующей установкой силиконовой пластинки. Послеоперационное ведение пациентов было аналогичным таковому при других хирургических вмешательствах на сосцевидном отростке.

Результаты

Распределение среди пациентов (n=26) по степеням тугоухости, согласно Международной классификации тугоухости Всемирной организации здравоохранения, было следующим: I степень тугоухости диагностирована у 5 (19,23%) больных, II степень – у 12 (46,15%), III степень тугоухости – у 7 (26,92%), IV степень – у 1 (3,85%), глухота – у 1 (3,85%) больного. По данным ТПА на дооперационном этапе средние пороги слуха составили 51,11 ($\pm 16,27$) дБ.

При контрольной ТПА – через 1 год после хирургического вмешательства – пациенты (n=26) распределились следующим образом: I степень тугоухости зарегистрирована у 4 (15,38%) человек, II степень – у 6 (23,08%), III степень – у 12 (46,15%), IV степень – у 3 (11,54%), глухота – у 1 (3,85%); средние пороги слуха составили 55,48 ($\pm 18,97$) дБ. Интерпретация послеоперационного изменения слуховой функции определялась как «без динамики» – пороги слуха на дооперационном уровне, «улучшение» – снижение порогов слуха на 10 дБ и более, «ухудшение» – повышение порогов на 10 дБ и более. Отсутствие динамики отмечено у 16 (61,54%) пациентов, положительная динамика присутствовала у 2 (7,69%), отрицательная – у 8 (30,77%) больных.

По данным электрокохлеографии среднее значение SP/AP в пораженном ухе составило 0,57 ($\pm 0,11$).

Для оценки контроля головокружения после операции определены следующие критерии: «отличный контроль» – за период послеоперационного наблюдения не было приступов головокружения; «хороший контроль» – уменьшение интенсивности, длительности и частоты головокружений; «частичный контроль» – незначимое уменьшение интенсивности и длительности головокружений, однако частота осталась прежней; «отсутствие контроля» – интенсивность, длительность и частота приступов головокружений остались прежними. Отмечены следующие послеоперационные показатели: «отличный контроль» – у 9 (34,62%) пациентов, «хороший контроль» – у 8 (30,77%), «частичный контроль» – у 5 (19,23%), «отсутствие контроля» – у 4 (15,38%) больных. Эффективным результатом хирургического лечения считался «отличный» и «хороший контроль» головокружения: за период наблюдения 1 год после ДЭМ показатель составил 65,39%.

Изменения параметров до ДЭМ и после него анализировали с помощью W-критерия Уилкоксона для связанных выборок, медианные изменения параметров представлены в табл. 1.

По данным МРТ внутреннего уха с ИТКУ на дооперационном этапе определена степень ЭГ: выраженный преддвер-

*Свиштушкин В.М., Морозова С.В., Биданова Д.Б., и др. Способ выбора метода хирургического лечения пациентов с болезнью Меньера. Патент RU 2741252 C1; заявл. 01.06.2020; опублик. 22.01.2021. Бюл. №3. Режим доступа: <https://patenton.ru/patent/RU2741252C1?ysclid=m8cxq2hggo53806886>. Ссылка активна на 05.12.2024.

Таблица 1. Медианные изменения порогов слуха, длительности головокружения и частоты приступов в месяц у пациентов (n=26)

Параметр	Изменение показателей после операции относительно исходного уровня	95% доверительный интервал	p
Средние пороги слуха по данным ТПА, дБ	7,5	[2,5; 12,5]	0,01
Длительность головокружения, ч	-3,37	[-6,25; -1,67]	0,006
Частота приступов головокружения, раз в месяц	-2,75	[-4,5; -1,17]	0,006

ный ЭГ, умеренный улитковый ЭГ – у 14 (53,84%) пациентов; выраженный преддверный ЭГ, выраженный улитковый ЭГ – у 8 (30,77%); выраженный улитковый ЭГ – у 2 (7,69%); умеренный преддверный ЭГ – у 1 (3,85%); выраженный преддверный ЭГ – у 1 (3,85%) пациента. Согласно классификации Т. Nakashima данные МРТ распределились следующим образом: отсутствие ЭГ – у 3 (11,54%) пациентов, уменьшение ЭГ – у 16 (61,54%), без динамики – у 7 (26,92%) больных.

По данным Опросника ушного шума отмечена положительная динамика: субъективное уменьшение ушного шума после хирургического вмешательства – медианное значение снизилось с 53 до 30 баллов; $p < 0,0001$ (рис. 1).

По данным Опросника тяжести головокружения отмечено субъективное уменьшение приступов головокружения после хирургического вмешательства – медианное значение снизилось с 74 до 34 баллов; $p < 0,0001$ (рис. 2).

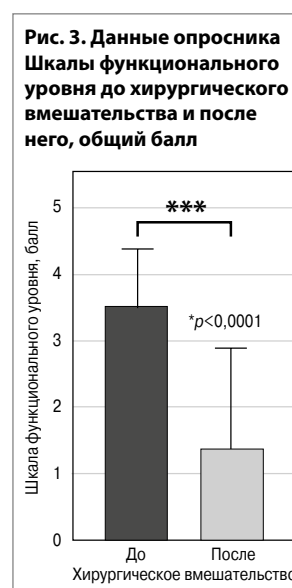
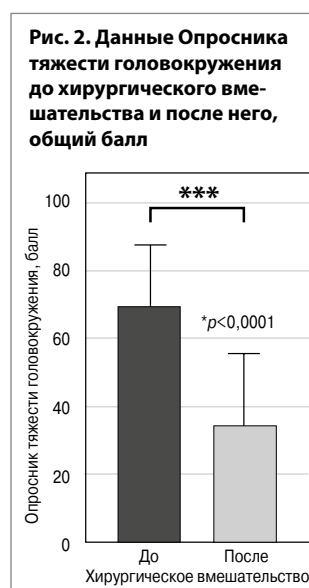
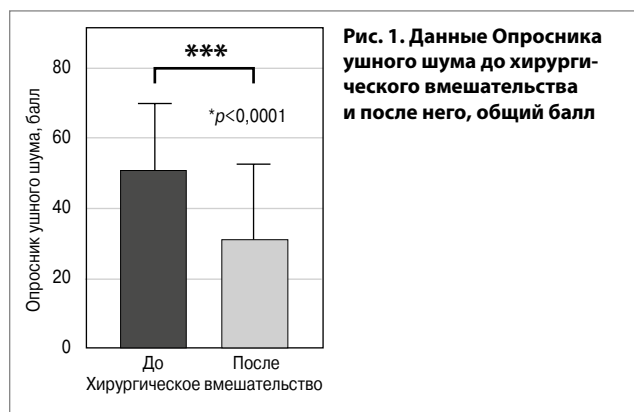
Анализ шкалы функционального уровня показал достоверное улучшение качества жизни – медианное значение снизилось с 4 до 1 балла; $p < 0,0001$ (рис. 3).

Обсуждение

Декомпрессия ЭМ впервые предложена М. Portmann в 1927 г., она основана на гипотезе уменьшения давления в ЭМ [19]. Эффективность хирургического вмешательства на ЭМ, по данным метаанализа, варьирует от 33 до 94%, при этом большинство авторов сообщали о положительном результате контроля головокружения в диапазоне 70–80% [20]. В 1960 г. W. House предложил методику субарахноидального шунтирования: положительный результат достигнут в 75% наблюдений [21]. В 1976 г. М. Paparella и соавт. представили методику установки Т-образной трубки-«клапана» в эндолимфатический проток: в 94% случаев достигнут контроль головокружений [22]. Возможной причиной рецидива головокружений, по мнению некоторых авторов, является аномальное рубцевание и развитие фиброза [23, 24].

Проведенное нами исследование показало, что контроль головокружения после ДЭМ составил 65,39%, что соответствует данным других авторов. Метаанализ F. Szott и соавт. (2023 г.) результатов хирургического вмешательства на ЭМ показал повышение средних порогов слуха на 9 дБ, что соответствует клинически незначимой потере слуха, а также клинически значимое снижение разборчивости речи на 26,23% [25]. По данным нашего исследования, слух сохранился на дооперационном уровне у 61,54% пациентов.

По данным литературы, МРТ внутреннего уха с контрастным усилением применяется с целью оценки изменения степени ЭГ как после курса консервативного лечения, так и после операций на ЭМ. В исследовании А. Peng и соавт. (2021 г.) оценивалось изменение ЭГ после хирургических вмешательств на ЭМ: после пломбировки и ДЭМ ЭГ уменьшился только у некоторых пациентов, после декомпрессии ЭМ соотношение пери- и эндолимфы не изменилось [26].



Т. Ito и соавт. (2019 г.) вводили в полость ЭМ 20 мг раствора преднизолона, затем – желатиновую губку, пропитанную дексаметазоном. Через 2 года после операции МРТ внутреннего уха с внутривенным контрастным усилением показало уменьшение степени ЭГ [27]. Показано также, что степень ЭГ у больных после курса приема бетатагистина не изменилась, несмотря на выявленное у них клиническое улучшение [28]. F. Fiorino и соавт. не выявили изменений ЭГ у пациентов после интратимпанального введения гентамицина, хотя клинически наблюдалось купирование приступов головокружения [29]. Проведенное нами исследование показало уменьшение степени ЭГ в 61,54% случаев после ДЭМ по данным МРТ внутреннего уха с ИТКУ.

Заключение

Полученные по результатам исследования изменения ЭГ по показателям МРТ с контрастным усилением до ДЭМ и после него у пациентов с БМ наглядно демонстрируют эффективность данного метода хирургического лечения больных, что обеспечивает хороший контроль головокружения и сохранение слуха 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. В.М. Сви-тушкин, С.В. Старостина, И.Т. Мухамедов, Е.А. Степанова – концепция и дизайн исследования; Д.Б. Биданова, С.В. Старостина – написание текста статьи; Д.Б. Биданова –

сбор и обработка материала, обзор литературы; Д.Б. Биданова, Е.А. Степанова, С.В. Старостина – анализ материала исследования; С.В. Старостина – редактирование статьи; С.В. Старостина, В.М. Свистушкин – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. V.M. Svistushkin, S.V. Starostina, I.T. Muhamedov, E.A. Stepanova – concept and design of the study; D.B. Bidanova, S.V. Starostina – writing the text; D.B. Bidanova – collection and processing of material, literature review; D.B. Bidanova, E.A. Stepanova, S.V. Starostina – research material analysis; S.V. Starostina – editing of the article; S.V. Starostina, V.M. Svistushkin – approval of the final version of the article.

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.

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

- Lahiji MR, Akbarpour M, Soleimani R, et al. Prevalence of anxiety and depression in Meniere's disease; a comparative analytical. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103565. DOI:10.1016/j.amjoto.2022.103565
- Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, et al. Meniere's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16028. DOI:10.1038/nrdp.2016.28
- Tyrrell JS, Whinney DJ, Koukumunne OC, et al. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease. *Ear Hear*. 2014;35(4):e162-9. DOI:10.1097/AUD.0000000000000041
- Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2009;130(6):644-51. DOI:10.3109/00016480903382808
- Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, et al. Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolaryngology and Neurology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7. DOI:10.3233/VES-150549
- Кунельская Н.Л., Диаб Х.М., Попадюк В.И., и др. Болезнь Меньера. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/18_2. Ссылка активна на 05.12.2024 [Kunel'skaya NL, Diab KhM, Popadiuk VI, et al. Bolezn' Men'era. Klinicheskie rekomendatsii. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/18_2. Accessed: 05.12.2024 (in Russian)].
- Yamakawa K. Histopathology of Meniere's patient reported in 1938. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(6):660-2. PMID:1637546
- Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Proc R Soc Med*. 1938;31(11):1317-36. PMID:19991672
- Linthicum FH, Doherty J, Webster P, et al. The periductal channels of the endolymphatic duct, hydrodynamic implications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(3):441-7. DOI:10.1177/0194599813516420
- Gibson WP, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997;30(6):961-7. PMID: 9386233
- Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Современные проблемы болезни Меньера. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(5):89-93 [Boiko NV, Kunel'skaya NL. The current problems related to Meniere's disease. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;81(5):89-93 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201681589-93
- Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2007;117(3):415-20. DOI:10.1097/MLG.0b013e31802c300c
- Baráth K, Schuknecht B, Naldi AM, et al. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Meniere disease using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1387-92. DOI:10.3174/ajnr.A3856
- Attyé A, Eliezer M, Boudiaf N, et al. MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: A case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3138-46. DOI:10.1007/s00330-016-4701-z
- Bernaerts A, Vanspauwen R, Blaivie C, et al. The value of four stage vestibular hydrops grading and asymmetric perilymphatic enhancement in the diagnosis of Ménière's disease on MRI. *Neuroradiology*. 2019;61(4):421-9. DOI:10.1007/s00234-019-02155-7
- Liu Y, Pyykkö I, Naganawa S, et al. Consensus on MR imaging of endolymphatic hydrops in patients with suspected hydropic ear disease (Meniere). *Front Surg*. 2022;9:874971. DOI:10.3389/fsurg.2022.874971
- Nevo J, Barbara M, Dornhoffer J, et al. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(Suppl. 1):S29-32. DOI:10.1016/j.janorl.2017.12.006
- Basura GJ, Adams ME, Monfared A, et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;162(Suppl. 2):S1-55. DOI:10.1177/0194599820909438
- Portmann M. The Portmann procedure after sixty years. *Am J Otol*. 1987;8(4):271-4. PMID:3631231
- Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: A systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2014;35(6):1033-45. DOI:10.1097/MAO.0000000000000324
- House WF. Subarachnoid shunt for drainage of endolymphatic hydrops. A preliminary report. *Laryngoscope*. 1962;72:713-29. PMID:14449308
- Paparella MM, Hanson DG. Endolymphatic sac drainage for intractable vertigo (method and experiences). *Laryngoscope*. 1976;86(5):697-703. PMID:933659
- Flores García ML, Llaeta Segura C, Cisneros Lesser JC, Pane Pianese C. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease – Current opinion and literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017;21(2):179-83. DOI:10.1055/s-0037-1599276
- Kersbergen CJ, Ward BK. A historical perspective on surgical manipulation of the membranous labyrinth for treatment of Meniere's disease. *Front Neurol*. 2021;12:794741. DOI:10.3389/fneur.2021.794741
- Szot FA, Westhofen M, Hackenberg S. Is endolymphatic sac surgery an efficient treatment of Ménière's disease patients? A systematic literature search and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(3):1119-28. DOI:10.1007/s00405-022-07580-8
- Peng A, Hu J, Wang Q, et al. A comparison of endolymphatic duct blockage, endolymphatic sac drainage and endolymphatic sac decompression surgery in reversing endolymphatic hydrops in Meniere's disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50(1):70. DOI:10.1186/s40463-021-00545-7
- Ito T, Inui H, Miyasaka T, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging reveals the relationship between the control of vertigo and decreases in endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage with steroids for Meniere's disease. *Front Neurol*. 2019;10:46. DOI:10.3389/fneur.2019.00046
- Gürkov R, Flatz W, Keeser D, et al. Effect of standard-dose Betahistine on endolymphatic hydrops: An MRI pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1231-5. DOI:10.1007/s00405-012-2087-3
- Fiorino F, Pizzini FB, Barbieri F, Beltramello A. Magnetic resonance imaging fails to show evidence of reduced endolymphatic hydrops in gentamicin treatment of Meniere's disease. *Otol Neurotol*. 2012;33(4):629-33. DOI:10.1097/MAO.0b013e318248ee1f

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025



OMNIDOCTOR.RU

Качество жизни пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в реальной клинической практике

О.А. Суворова^{✉1}, Н.В. Трушенко^{1,2}, Б.Б. Лавгинова¹, Ю.А. Левина¹, З.М. Мержоева¹, С.Н. Авдеев^{1,2}

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

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких, часто приводящее к легочному фиброзу, что ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов.

Цель. Оценка КЖ у пациентов с различными фенотипами ГП с использованием опросников K-BILD и EQ-5D-5L и выявление клинических и функциональных параметров, значимо влияющих на КЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациентов с ГП [33 – нефиброзный (нфГП), 72 – фиброзный (фГП), из них 32 – с паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по высокоразрешающей компьютерной томографии]. Кроме КЖ, оценивали демографические и клинические данные, параметры функции дыхания и эхокардиограммы, одышку по шкале mMRC и кашель по Визуальной аналоговой шкале и опроснику LCQ, результаты теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), изменения по высокоразрешающей компьютерной томографии исходно и через 12 мес. Статистический анализ включал непараметрические методы сравнения 2 групп, корреляционный анализ, линейную и множественную регрессию.

Результаты. Пациенты с фГП характеризовались более длительным стажем заболевания, более выраженными симптомами, сниженной функцией легких и худшими показателями КЖ по шкалам K-BILD и EQ-5D-5L. При этом пациенты с фГП+ОИП демонстрировали худшие показатели функции легких, более длительное течение заболевания и более частое прогрессирование заболевания, однако не отличались по КЖ от пациентов с фГП без ОИП. По опроснику K-BILD наибольшее влияние на КЖ оказали выраженность кашля (LCQ), дистанция в 6МТХ и форсированная жизненная емкость легких. На индекс EQ-5D-5L наиболее значимое влияние оказывала дистанция 6МТХ.

Заключение. Пациенты с фГП и паттерном ОИП характеризуются более тяжелым течением заболевания по сравнению с нфГП. Опросники K-BILD и EQ-5D-5L можно считать надежными инструментами оценки КЖ при ГП. Наибольшее влияние на КЖ оказывают выраженность кашля, форсированная жизненная емкость легких и толерантность к физической нагрузке.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, гиперчувствительный пневмонит, качество жизни, K-BILD, EQ-5D-5L, LCQ

Для цитирования: Суворова О.А., Трушенко Н.В., Лавгинова Б.Б., Левина Ю.А., Мержоева З.М., Авдеев С.Н. Качество жизни пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2025;27(8):488–494. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203403
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – это иммуноопосредованное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), которое развивается у восприимчивых людей после воздействия вдыхаемых антигенов и в значительной части случаев приводит к формированию легочного фиброза [1]. Согласно клиническим рекомендациям ГП делится на фибротический (фГП) и нефибротический (нфГП) фенотипы на основании данных высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки (ВРКТ ОГК) и/или гистологической картины, что важно для выбора тактики лечения и определения прогноза [2]. Особый интерес представляет фГП, который характеризуется более выраженными клиническими проявлениями и нарушением функции дыхания, частым прогрессированием и плохим прогнозом [2, 3]. По данным исследований, у 30–40% пациентов с фГП по ВРКТ выявляется паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), ассоциированный с более быстрым прогрессированием и худшей выживаемостью [4].

Значительно меньше исследований посвящено качеству жизни (КЖ) при ГП по сравнению, например, с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) – одним из наиболее распространенных ИЗЛ [5, 6]. При этом М. Lubin и соавт. показали, что пациенты с хроническим ГП характеризуются худшим КЖ и более выраженными клиническими симптомами, чем пациенты с ИЛФ [6].

В настоящее время существует несколько методов оценки КЖ у пациентов с ГП, однако стандартизированный подход для определения этого показателя у таких пациентов еще не разработан. Один из наиболее широко используемых инструментов – опросник K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire), специально разработанный для оценки КЖ у пациентов с ИЗЛ [7], подтвердивший свою значимость у пациентов с ИЛФ и рядом других заболеваний (ГП, неспецифическая интерстициальная пневмония и др.). Кроме того, в исследованиях КЖ при ИЗЛ часто используется опросник EuroQoL (EQ-5D-5L). Эта шкала используется для оценки КЖ как при респираторных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Суворова Ольга Александровна** – ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Трушенко Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), науч. сотр. Научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии»

Лавгинова Баина Баатровна – ординатор каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉]**Olga A. Suvorova** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: olga.a.suvorova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9661-7213

Natalia V. Trushenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Federal Pulmonology Research Institute. ORCID: 0000-0002-0685-4133

Baina B. Lavginova – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1254-6863

Quality of life in patients with hypersensitivity pneumonitis in real clinical practice

Olga A. Suvorova^{✉1}, Natalia V. Trushenko^{1,2}, Baina B. Lavginova¹, Iuliia A. Levina¹, Zamira M. Merzhoeva¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Federal Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

Background. Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an immune-mediated interstitial lung disease that often progresses to pulmonary fibrosis, negatively affecting patients' quality of life (QOL).

Aim. To assess QOL in patients with different HP phenotypes using the K-BILD and EQ-5D-5L questionnaires and identify clinical and functional factors affecting QOL.

Materials and methods. The study included 105 HP patients [33 non-fibrotic (nfHP), 72 fibrotic (fHP), 32 with usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography]. QOL, clinical data, respiratory function, echocardiography, dyspnea (mMRC scale), cough (VAS scale, LCQ), 6MWT results, and high-resolution computed tomography changes over 12 months were assessed. Statistical analysis involved nonparametric methods, correlation, linear, and multiple regression.

Results. fHP and nfHP patients showed significant differences. fHP patients had a longer disease duration, more severe symptoms, lower lung function, and worse QOL. Those with fHP+UIP had worse lung function and more disease progression but similar QOL to fHP patients without UIP. For K-BILD, cough severity (LCQ), 6MWT distance, and forced vital capacity most affected QOL. For EQ-5D-5L, the 6MWT distance was the key factor.

Conclusion. fHP patients experience a more severe disease course than nfHP patients. UIP pattern correlates with a more aggressive clinical progression. K-BILD and EQ-5D-5L are reliable tools for assessing QOL in HP. The greatest influence on QOL is exerted by the severity of cough, forced vital capacity and exercise tolerance.

Keywords: interstitial lung diseases, hypersensitivity pneumonitis, quality of life, KBILD, EQ-5D-5L, LCQ

For citation: Suvorova OA, Trushenko NV, Lavginova BB, Levina IA, Merzhoeva ZM, Avdeev SN. Quality of life in patients with hypersensitivity pneumonitis in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2025;27(8): 488–494. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203403

торных, так и нереспираторных заболеваниях [8]. В различных исследованиях для оценки КЖ при ГП использовались такие опросники, как Short Form-36 (SF-36) [6] или St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-I) [9].

Цель исследования – оценка КЖ у пациентов с ГП с использованием опросников K-BILD и EQ-5D-5L, а также выявление потенциальных факторов, существенно влияющих на КЖ при этом заболевании.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено продольное наблюдательное неинтервенционное исследование на базе Клиники пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Анализ данных проводили на момент включения в исследование, через 6 и 12 мес наблюдения. Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) и одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №19-23). От всех участников получено письменное информированное согласие.

Пациенты. В исследование включены взрослые пациенты (старше 18 лет) с подтвержденным диагнозом ГП. Группа ГП разделена на нфГП и фГП, с отдельной подгруппой па-

циентов с фГП, у которых по ВРКТ выявлен паттерн ОИП. Пациентов не включали, если у них выявляли какое-либо из следующих состояний: обструктивные заболевания легких, декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), активный рак или метастазы в легкие, патологическое ожирение [индекс массы тела (ИМТ) >40 кг/м²] или пневмония. Классификация нфГП и фГП основывалась на клинических рекомендациях ATS/JRS/ALAT 2020 г. [2]. Диагноз ГП устанавливала мультидисциплинарная комиссия на основании клинических симптомов, анамнеза, данных ВРКТ и при наличии данных гистологического исследования и/или исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа [2, 3]. Прогрессирование заболевания оценивали на основе критериев ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 г. [4].

Сбор данных. Проанализированы демографические характеристики и клинические признаки, включая продолжительность заболевания, возраст, пол, ИМТ, анамнез курения [индекс курящего человека (ИКЧ)], тяжесть одышки [шкала Medical Research Council (mMRC)], интенсивность кашля [Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)] и влияние кашля на КЖ (Leicester Cough Questionnaire – LCQ) [10], сопутствующие заболевания (индекс коморбидности Чарлсона).

Лабораторные показатели включали параметры газового состава артериальной крови (парциальное напряжение

Левина Юлия Алексеевна – ординатор каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Мержоева Замира Магомедовна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), дир. Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», вед. науч. сотр. ФГБУ «НИИ пульмонологии», гл. внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России. SPIN-код: 1645-5524

Iuliia A. Levina – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0928-2900

Zamira M. Merzhoeva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3174-5000

Sergey N. Avdeev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Federal Pulmonology Research Institute. ORCID: 0000-0002-5999-2150

кислорода в артериальной крови, парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови).

Также оценивали результаты теста с 6-минутной ходьбой (6MTX), параметры функции легких [форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), ОФВ₁/ФЖЕЛ, общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональная остаточная емкость легких, диффузионная способность легких по оксиду углерода (DLco)]. Параметры функции легких регистрировали в соответствии с референтными уравнениями ATS/ERS. DLco измеряли с помощью метода диффузии оксида углерода при однократном вдохе, результаты выражали в виде абсолютных значений и процентов от прогнозируемых значений, скорректированных с учетом концентрации гемоглобина. Расчеты соответствовали стандартам Глобальной инициативы по функции легких [11]. Рассчитывали индекс CPI (Composite Physiologic Index) по формуле:

$$91,0 - (0,65 \times \text{DLco \% прогнозируемого}) - \\ - (0,53 \times \text{ФЖЕЛ \% должн.}) + (0,34 \times \text{ОФВ}_1 \text{ \% должн.}).$$

Для всех участников рассчитывали индекс и стадию GAP (Gender – Age – Physiology) на основе пола, возраста, ФЖЕЛ и DLco в процентах от должных значений.

Проанализированы отдельные параметры эхокардиограммы [размеры камер правых отделов сердца, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), экскурсия систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE)].

Оценка КЖ. КЖ пациентов оценивали проспективно с использованием вопросников K-BILD и EQ-5D-5L на исходном уровне и через год наблюдения. Общий балл K-BILD в диапазоне от 0 до 105 получен из 15 вопросов с 7 вариантами ответов; более высокие баллы соответствовали лучшему КЖ [7]. Мы считали общий балл K-BILD <50 баллов пороговым значением, ассоциированным с плохим прогнозом [12].

Опросник EQ-5D-5L включал 5 доменов, таких как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия, каждый из которых оценивали по 5 баллам, за которыми следовала шкала ВАШ от 0 до 100, где 100 представляло наилучшее состояние здоровья. Баллы преобразованы в шкалу от 0 до 1 (где 1 указывало на наивысшее КЖ) с использованием алгоритма оценки, специфичного для российской популяции, а общее значение суммировано из ответов на все 5 вопросов (EQ-5D-5L индекс) [13].

Статистический анализ. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка. Описательная статистика включала медиану (Me) и межквартильный размах (IQR) или среднее значение и стандартное отклонение для непрерывных переменных, а также проценты для категориальных переменных. Сравнения непрерывных переменных между группами проводились с помощью U-критерия Манна–Уитни для 2 независимых выборок и критерия Краскела–Уоллиса для сравнения нескольких групп. Категориальные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат Пирсона. Корреляции оценивали с помощью метода Спирмена. Проведен линейный регрессионный анализ для изучения связи между доменами КЖ, демографическими данными, клиническими симптомами и результатами исследования функции легких. Кривые ROC использовали для расчета чувствительности и специфичности прогнозирования оценки КЖ <50 баллов по шкале K-BILD по факторам риска и для определения оптимальных пороговых значений (метод Youden). Результаты анализа ROC представлены в виде площади под кривой (AUC), 95% доверительного интервала (ДИ) и уровня диагностической значи-

мости (p). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием IBM SPSS Statistics, версия 26 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Общие характеристики. В исследование вошли 105 пациентов. Среди пациентов с ГП у 33 (31,4%) – фенотип нфГП, а у 72 (68,6%) – фенотип фГП, из них у 32 (30,5%) наблюдался паттерн ОИП по ВРКТ.

Основные характеристики пациентов с ГП, нфГП, фГП и отдельно для фГП+ОИП представлены в табл. 1.

Анализ показал значимые различия по следующим показателям между пациентами с фГП и нфГП: возраст, распространенность ССЗ, индекс коморбидности Чарлсона, стадия GAP, интенсивность одышки по шкале mMRC, интенсивность кашля по ВАШ, дистанция и десатурация в 6MTX (см. табл. 1).

Пациенты с фГП имели более низкие показатели функции легких по сравнению с группой нфГП: ООЛ [69 (53–85) % должн. vs 80 (62–113) % должн.; $p=0,035$], DLco [39 (29–57) % должн. vs 56 (43–61) % должн.; $p=0,007$]. СДЛА оказалось выше у пациентов с фГП [41 (35–51) мм рт. ст. vs 35 (31–31) мм рт. ст.; $p=0,024$], а отношение TAPSE/СДЛА – ниже [0,55 (0,48–0,69) vs 0,69 (0,51–0,81); $p=0,030$].

Важно отметить, что пациенты с фГП+ОИП отличались от пациентов с фГП без ОИП по длительности заболевания [84 (36–192) мес vs 37 (21–81) мес; $p=0,013$] и по периоду между началом заболевания и постановкой диагноза [45 (18–120) мес vs 24 (6–40) мес; $p=0,017$]. У пациентов с фГП+ОИП наблюдались значительно более низкие показатели функции легких, включая ФЖЕЛ [52 (46–61) % должн. vs 63 (47–85) % должн.; $p=0,032$], ОФВ₁ [57 (45–68) % должн. vs 66 (53–87) % должн.; $p=0,046$] и ОЕЛ [56 (46–67) % должн. vs 64 (54–83) % должн.; $p=0,020$].

Качество жизни K-BILD

КЖ по опроснику K-BILD значительно ниже в подгруппе фГП по сравнению с нфГП [50 (44–59) vs 61 (51–68); $p=0,045$]. КЖ по K-BILD существенно не отличалось между пациентами с фГП без ОИП и пациентами с фГП+ОИП [51 (45–72) vs 51 (45–72); $p=0,170$] (рис. 1).

Более высокая стадия GAP связана с более низким КЖ согласно опроснику K-BILD со средним баллом 63 (51–78) на стадии GAP I, 46 (43–57) на стадии GAP II и 44 (36–52) на стадии GAP III ($p < 0,001$) в группе ГП (табл. 2).

EQ-5D-5L

В группе ГП наиболее значимое снижение КЖ зафиксировано по домену подвижности [3 (3–4)], тогда как наименьшие изменения КЖ – по домену тревожности [2 (1–3)]; $p < 0,001$.

Пациенты в группе фГП продемонстрировали более низкие показатели КЖ, чем нфГП, в следующих категориях EQ-5D-5L: подвижность [3 (3–4) vs 3 (2–3), $p=0,035$]; уход за собой [3 (2–3) vs 1 (1–2); $p=0,002$]; повседневная деятельность [3 (2,5–4) vs 2 (2–3); $p=0,016$]. Кроме того, шкала EQ-5D-5L (ВАШ) значительно ниже в группе фГП [60 (45–70) vs 70 (60–80); $p=0,003$], индекс EQ-5D-5L хуже в группе фГП, чем в группе нфГП [0,695 (0,606–0,789) vs 0,818 (0,737–0,906); $p=0,013$] (рис. 2).

В то же время существенной разницы в КЖ между фГП+ОИП и фГП без ОИП по опросникам K-BILD и EQ-5D-5L не выявлено.

При сравнении результатов различных опросников КЖ обнаружена сильная корреляция между отдельными категориями и значением EQ-5D-5L, а также между показателями EQ-5D-5L и K-BILD.

Оценка K-BILD тесно связана со следующими доменами EQ-5D-5L: подвижность ($r=-0,513$; $p < 0,0001$), уход за собой

Таблица 1. Сравнение между группами пациентов

Параметр	нфГП (n=33)	фГП (n=72)	p (нфГП vs фГП)	фГП+ОИП (n=32)	фГП без ОИП (n=40)	p (фГП+ОИП vs фГП без ОИП)
Возраст, лет	52 (44–58)	61 (54–68)	0,001	58 (48–65)	63 (57–69)	0,056
Пол (муж/жен), абс. (%)	7 (24) / 22 (76)	17 (24) / 55 (76)	1,000	10 (31) / 22 (69)	7 (18) / 32 (82)	0,265
ИКЧ, пачка/год	0 (0–0)	0 (0–0)	0,549	0 (0–0)	0 (0–0)	0,764
ИМТ, кг/м ²	26,7 (23,3–30,6)	28,4 (24,4–32,4)	0,344	26,5 (22,0–29,6)	29,2 (27,3–32,5)	0,556
Продолжительность заболевания, мес	36 (11–61)	48 (24–120)	0,175	84 (36–192)	37 (21–81)	0,013
Период между началом заболевания и постановкой диагноза, мес	24 (9–42)	24 (10–60)	0,637	45 (18–120)	24 (6–40)	0,017
GAP, баллы	2 (1–3)	3,0 (2,0–4,0)	<0,001	3,0 (2,0–4,0)	3 (2–4)	0,707
GAP, стадии	I (I–II)	I (I–II)	0,004	I (I–II)	I (I–II)	0,859
Паттерн ОИП, абс. (%)	–	32 (44)	–	–	–	–
Легочная гипертензия, абс. (%)	9 (36)	50 (76)	0,147	19 (66)	21 (70)	0,754
ССЗ, абс. (%)	5 (20)	33 (50)	0,016	15 (52)	18 (49)	0,804
ГЭРБ, абс. (%)	7 (28)	20 (30)	0,862	7 (24)	12 (32)	0,586
Индекс Чарльсона, баллы	2 (1–4)	4 (2–5)	0,017	3 (2–4)	4 (3–5)	0,075
mMRC, баллы	2,0 (1,5–3,0)	3 (2–4)	0,010	3 (2–4)	3,0 (2,5–4,0)	0,480
Кашель, абс. (%)	20 (74)	60 (87)	0,136	27 (90)	32 (84)	0,721
ВАШ для кашля, баллы	2,0 (1,0–5,0)	6,0 (4,0–8,0)	0,001	5,5 (4,0–8,0)	6,5 (4,0–8,0)	0,789
LCQ, баллы	11,91 (11,50–12,32)	13,13 (10,50–14,74)	0,540	14,57 (12,55–17,32)	12,64 (8,84–13,74)	0,096
Дистанция 6МТХ, м	400 (365–510)	329 (200–430)	0,018	353 (130–475)	329 (251–400)	0,961
6МТХ, SpO ₂ в начале, %	94 (95–97)	94 (92–96)	0,279	94 (93–96)	94 (92–96)	0,695
6МТХ, SpO ₂ в конце, %	87 (82–88)	83 (78–87)	0,035	83 (78–86)	84 (79–88)	0,527
ФЖЕЛ, % должн.	69 (52–81)	55 (46–79)	0,075	52 (46–61)	63 (47–85)	0,032
ОФВ ₁ , % должн.	73 (55–82)	61 (48–82)	0,112	57 (45–68)	66 (53–87)	0,046
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	83,4 (81,5–86,4)	85,5 (80,6–90,0)	0,242	86,3 (80,7–91,0)	85,1 (81,3–89,1)	0,567
ОЕЛ, % должн.	70 (60–90)	61 (47–78)	0,007	56 (46–67)	64 (54–83)	0,020
ООЛ, % должн.	80 (62–113)	69 (53–85)	0,035	70 (56–83)	70 (53–85)	0,837
DLco, % должн.	56 (43–61)	39 (29–57)	0,007	38 (29–54)	41 (33–59)	0,223
PaO ₂ /FiO ₂ , %	337 (279–398)	321 (262–350)	0,186	336 (310–367)	279 (238–338)	0,039
Правый желудочек: линейный размер, мм	37 (35–38)	38 (36–39)	0,132	38 (35–39)	38 (36–41)	0,559
Правое предсердие: линейный размер, мм	15 (13–16)	15,0 (14,0–17,0)	0,402	15,0 (14,0–18,0)	15 (14–17,5)	0,652
СДЛА, мм рт. ст.	35 (31–41)	41 (35–51)	0,024	41 (35–48)	40 (37–52)	0,939
ТАРСЕ, мм	25 (23–25)	24 (23–25)	0,124	23,5 (22–25)	25 (23–25)	0,120
ТАРСЕ/СДЛА	0,59 (0,51–0,81)	0,55 (0,48–0,69)	0,030	0,54 (0,47–0,63)	0,57 (0,48–0,68)	0,481
Прогрессирование, абс. (%)	1 (12,5)	19 (66)	0,011	10 (91)	9 (56)	0,099
Летальность, абс. (%)	0 (0)	4 (10)	0,562	3 (14)	1 (5)	0,606
EQ-5D-5L, подвижность	3 (2–3)	3 (3–4)	0,035	3 (2–4)	3 (3–4)	0,538
EQ-5D-5L, уход за собой	1 (1–2)	3 (2–3)	0,002	2 (2–3)	3 (1–4)	0,484
EQ-5D-5L, повседневная деятельность	2 (2–3)	3 (2,5–4)	0,016	3 (2–4)	3 (2–4)	0,748
EQ-5D-5L, дискомфорт	2 (1–2)	2 (1,5–3)	0,124	3 (2–3)	2 (1–3)	0,215
EQ-5D-5L, тревога	2 (1–2)	2 (1–3)	0,129	2 (2–3)	2 (1–3)	0,956
EQ-5D-5L баллы здоровья (ВАШ)	70 (60–80)	60 (45–70)	0,003	55 (40–65)	50 (40–68)	0,670
EQ-5D-5L, индекс	0,818 (0,737–0,906)	0,695 (0,606–0,789)	0,013	0,704 (0,618–0,832)	0,699 (0,593–0,846)	0,926
K-BILD	61 (51–68)	50 (44–59)	0,045	51 (45–72)	49 (43–60)	0,170

Примечание. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, FiO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови.

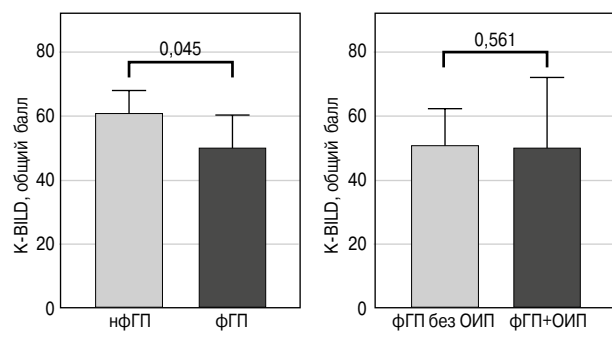
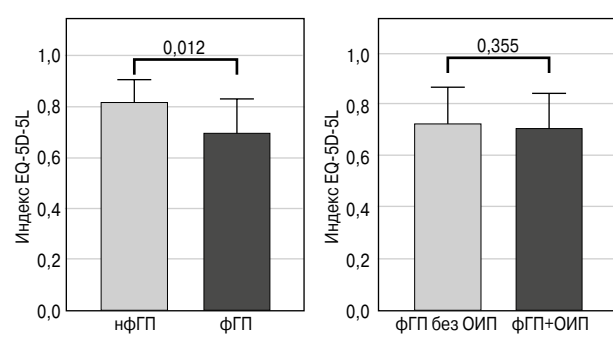
($r=-0,590$; $p<0,0001$), повседневная деятельность ($r=-0,587$; $p<0,0001$), тревога/депрессия ($r=-0,454$; $p<0,0001$), а также с оценкой по ВАШ ($r=0,428$; $p<0,0001$) и индексом EQ-5D-5L ($r=0,578$; $p<0,0001$).

Оценка динамических данных. Проспективные данные получены для 69 из 105 (66%) пациентов с ГП.

В ходе наблюдения за пациентами с различными фенотипами ГП выявлено, что различия в КЖ между группами фГП и нфГП, имевшие место на исходном этапе, нивелировались к 12 мес. Показатели клинической симптоматики (одышка, кашель) и функции дыхания также демонстрировали тенденцию к выравниванию между группами.

Тем не менее, несмотря на сходные показатели КЖ и функции дыхания в динамике, выявлены различия по частоте прогрессирования между пациентами с разными фенотипами заболевания. В течение периода наблюдения прогрессирование заболевания зарегистрировано у 66% пациентов с фГП и только у 12,5% пациентов с нфГП ($p=0,011$). В подгруппе фГП с паттерном ОИП частота прогрессирования еще выше – 91% по сравнению с 56% у пациентов с фГП без ОИП ($p=0,099$).

За период наблюдения летальные исходы зарегистрированы у 10% пациентов с фГП и отсутствовали у пациентов с нфГП ($p=0,562$). При анализе подгрупп фГП отмечено,

Рис. 1. Общий балл K-BILD в группах нфГП и фГП, фГП без ОИП и фГП+ОИП.**Рис. 2. Значение EQ-5D-5L в группах нфГП и фГП, фГП без ОИП и фГП+ОИП.****Таблица 2. Качество жизни у пациентов с ГП в зависимости от стадии GAF**

Оценка КЖ	Стадия I	Стадия II	Стадия III	p
EQ-5D-5L, подвижность	3 (2–3)	3 (2–4)	3,5 (3–4)	0,038 ¹⁻³
EQ-5D-5L, уход за собой	2 (1–3)	3 (2–3)	3 (2–3,5)	0,048 ¹⁻²
EQ-5D-5L, повседневная деятельность	2 (2–4)	3 (2,5–4)	3,5 (2,5–4)	0,112
EQ-5D-5L, дискомфорт	2 (2–3)	2 (1–3)	2,5 (1,5–3)	0,633
EQ-5D-5L, тревога	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2,5–3)	0,159
EQ-5D-5L, баллы здоровья	60 (50–75)	50 (43–70)	40 (33–60)	0,058
EQ-5D-5L, индекс	0,78 (0,67–0,91)	0,70 (0,61–0,84)	0,67 (0,62–0,71)	0,131
K-BILD, баллы	63 (51–78)	46 (51–78)	44 (36–52)	<0,001 ¹⁻³

Примечание. $p < 0,05$ между указанными группами.

что летальность составила 14% у пациентов с паттерном ОИП и 5% – у пациентов без него ($p=0,606$). Эти данные могут свидетельствовать о более агрессивном течении заболевания у пациентов с фГП, особенно при наличии ОИП, несмотря на схожесть субъективных показателей КЖ в динамике.

Связь между КЖ и клиническими, функциональными параметрами. В ходе корреляционного анализа продемонстрировано, что КЖ, оцененное по опроснику K-BILD, связано со следующими параметрами: наличие фиброза на ВРКТ ($r=-0,254$; $p=0,045$), баллы по шкале GAF ($r=-0,297$; $p=0,017$), оценка кашля по ВАШ ($r=-0,375$; $p=0,006$), баллы по шкале LCQ ($r=0,559$; $p=0,002$), оценка одышки по шкале mMRC ($r=-0,360$; $p=0,004$), дистанция 6MTX ($r=0,357$; $p=0,011$), ФЖЕЛ % должн. ($r=0,341$; $p=0,006$), ОФВ₁ % должн. ($r=0,315$; $p=0,012$), функциональная остаточная емкость легких % должн. ($r=0,298$; $p=0,021$), DLco % должн. ($r=0,262$; $p=0,040$) и индекс CPI ($r=-0,356$; $p=0,008$).

При использовании множественного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных, показавших значимость для КЖ по K-BILD в однофакторном регрессионном анализе (наличие фиброза на ВРКТ ОГК, баллы по шкале GAF, интенсивность кашля по ВАШ, баллы по шкале LCQ, одышка по шкале mMRC, дистанция 6MTX, ФЖЕЛ % должн., ОФВ₁ % должн., ОЕЛ % должн., DLco % должн.), построена модель ($R^2=0,764$; $p=0,0001$), показавшая наибольшую значимость следующих факторов: баллы по шкале LCQ (коэффициент $\beta=0,700$; $p=0,0001$), дистанция 6MTX (коэффициент $\beta=0,584$; $p=0,0001$) и ФЖЕЛ % должн. (коэффициент $\beta=0,290$; $p=0,032$).

Предикторы снижения оценки КЖ по K-BILD <50 баллов: ФЖЕЛ (% должн.) <55% [Se 59,0%, Sp 58,3%; AUC 0,651 (95% ДИ 0,510–0,792; $p=0,026$)] и общая оценка по LCQ

<13 баллов [Se 73,3%, Sp 61,5%; AUC 0,738 (95% ДИ 0,553–0,924; $p=0,012$)].

Оценка КЖ по индексу EQ-5D-5L при корреляционном анализе зависела от следующих переменных: фиброз по ВРКТ ($r=-0,322$; $p=0,011$), кашель по ВАШ ($r=-0,294$; $p=0,038$), баллы по шкале LCQ ($r=0,378$; $p=0,047$), оценка одышки по шкале mMRC ($r=-0,334$; $p=0,008$), дистанция 6MTX ($r=0,392$; $p=0,005$) и потребность в длительной кислородной терапии ($r=-0,307$; $p=0,027$).

При построении предиктивной модели для оценки КЖ по EQ-5D-5L в итоговую модель ($R^2=0,170$; $p=0,003$) вошел только один фактор: дистанция 6MTX (коэффициент $\beta=0,412$; $p=0,003$).

Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования пациенты с ГП характеризовались преобладанием фГП, выраженными клиническими проявлениями и функциональными нарушениями. В нашей когорте 44% пациентов с фГП продемонстрировали типичный паттерн ОИП на ВРКТ, что соответствует результатам когортного исследования, включавшего пациентов с ИЛФ или фГП в США в 2003–2019 гг., где у 30,8% пациентов с фГП наблюдалось «сотовое легкое» по ВРКТ [4].

На сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, оценивающих КЖ у пациентов с ГП. По данным K. Aronson и соавт. [5], средний балл по K-BILD у пациентов с ГП составил 54,8 (46,5–61,0). В исследовании S. Hasan и соавт., где преобладал ГП, средний балл K-BILD составил 52, что сопоставимо с нашими результатами: 52,0 (45,0–65,0) [14].

M. Lubin и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с хроническим ГП худшее КЖ, чем у пациентов с ИЛФ, согласно опроснику SF-36. Ключевые факторы, связанные с более низким КЖ при ГП, – молодой возраст, женский пол и тяжесть клинических симптомов (одышка, усталость, боли в суставах и конечностях). Эти различия не связаны с параметрами функции легких (ФЖЕЛ, DLco), что подчеркивает, что КЖ зависит от сложного взаимодействия физиологических и психологических факторов. Учитывая, что ГП связан с воздействием антигена, авторы не исключают существенного влияния социально-экономических факторов на КЖ в этой популяции [6].

Согласно реестру ILD-PRO пациенты с ГП существенно не отличались по КЖ от пациентов с другими прогрессирующими легочными фиброзами [15]. Средний балл по ВАШ EQ-5D-5L составил 70 (50–76), а индекс EQ-5D-5L – 0,8 (0,6–0,9) у пациентов с ГП [15]. Эти результаты близки к полученным в нашем исследовании для пациентов с ГП: 60 (45–70) баллов по ВАШ EQ-5D-5L и 0,7 (0,6–0,9) по индексу EQ-5D-5L.

Важное направление нашего исследования – оценка КЖ у пациентов с различными фенотипами ГП (фГП и нфГП), и особенно у пациентов с фГП+ОИП. Пациенты с фГП проде-

монстрировали более низкие показатели КЖ по сравнению с пациентами с нГП, при этом различия обнаружены как в опросниках K-BILD, так и в EQ-5D-5L (подвижность, уход за собой, обычная деятельность, категории ВАШ и индекс). Регрессионный анализ показал, что наличие фиброза на ВРКТ значительно повлияло на КЖ, оцененное обоими опросниками, хотя этот фактор исключен в окончательной регрессионной модели. В то же время пациенты с фГП и ОИП существенно не отличались по КЖ от пациентов с фГП без ОИП.

ГП является гетерогенным заболеванием, и пациенты с фГП характеризуются более выраженным снижением функции легких, более высокими показателями прогрессирования и худшими результатами выживания [16]. Таким образом, крайне важно учитывать фенотип заболевания при разработке будущих исследований КЖ при ГП.

Кроме того, мы выявили различия в КЖ между пациентами с ГП на разных стадиях GAP в соответствии с опросником K-BILD и такими категориями EQ-5D-5L, как уход за собой, повседневная деятельность и ВАШ. Регрессионный анализ подтвердил, что стадия GAP – значимый предиктор КЖ в обоих опросниках. Эти результаты подтверждают мнение о том, что индекс GAP отражает не только тяжесть заболевания и прогноз, но и КЖ. В нескольких исследованиях также сообщалось о связях между стадией GAP и КЖ при ИЗЛ. Например, T. Prior и соавт. показали, что при ИЛФ увеличение числа баллов по шкале GAP связано с более низкими показателями K-BILD ($p=0,0001$) [17]. В исследовании I. Cox и соавт. более низкие показатели ВАШ EQ-5D-5L и среднего индекса по EQ-5D-5L у пациентов с ИЛФ обратно коррелировали с тяжестью стадии GAP [8]. Таким образом, в дополнение к диагнозу и фенотипу, стадию заболевания в соответствии со шкалой GAP следует учитывать при оценке КЖ у пациентов с ГП.

С помощью регрессионного анализа мы определили, что основные факторы, определяющие КЖ у пациентов с ГП, – влияние кашля на КЖ пациентов по шкале LCQ, показатель ФЖЕЛ % должн. и толерантность к физической нагрузке, оцененная по дистанции, пройденной в 6МТХ. Согласно нашим результатам дистанция 6МТХ – наиболее значимый фактор, влияющий на КЖ, оцениваемый как по шкале K-BILD, так и по EQ-5D-5L.

При ИЗЛ использование 6МТХ в качестве суррогата физической функциональной способности помогало в оценке тяжести заболевания и прогноза. K. D'Souza и соавт. выявили, что у пациентов с ИЗЛ десатурация при 6МТХ – основной предиктор снижения КЖ, измеряемого как с помощью K-BILD, так и EQ-5D-5L [18]. T. Prior и соавт. обнаружили слабую или умеренную корреляцию между показателями K-BILD и 6МТХ у пациентов с ИЛФ, при этом самая сильная корреляция наблюдалась для общего балла и одышки [17].

Одышка и кашель – наиболее распространенные симптомы у пациентов с ИЗЛ, которые значительно ограничивают ежедневную физическую активность, связаны с тревожно-депрессивными расстройствами и влияют на прогноз [18].

В нашем исследовании до 90% пациентов с ГП жаловались на кашель. При этом оценка кашля по LCQ – один из наиболее значимых предикторов снижения КЖ пациентов. Кашель – важный клинический симптом при ИЗЛ, потенциально отражающий тяжесть функциональных нарушений и служащий прогностическим фактором [19]. J. Lee и соавт. в когорте пациентов с ИЗЛ (8% с ГП) показали связь между более низкими показателями LCQ и повышенным риском госпитализации, смерти и трансплантации легких [20]. По данным Y. Khog и соавт., усиление кашля у пациентов с ИЗЛ ассоциировалось с ухудшением общего КЖ, снижением DLco в течение года, прогрессированием заболевания и снижением выживаемости без трансплантации [21].

Параметры функции легких (ФЖЕЛ, DLco) играют ключевую роль в оценке тяжести заболевания, прогрессирования и прогноза у пациентов с ИЗЛ. Согласно нашим

данным, при проведении множественного регрессионного анализа показатель ФЖЕЛ % должн. существенно влиял на оценку КЖ по K-BILD. Эти результаты подчеркивают, что физиологические маркеры тяжести заболевания, в отличие от клинических симптомов и показателей общей физической работоспособности, не в полной мере отражают влияние заболевания на КЖ пациентов.

Противоречивые результаты относительно связи между функцией легких и КЖ пациентов также получены в других исследованиях. K. Aronson и соавт. показали, что пациенты с ГП и ФЖЕЛ <50% должн., а также пациенты с DLco ≤ 59% должн. имели значительно более низкое КЖ [5]. I. Glaspole и соавт. подтвердили влияние ФЖЕЛ % должн. на КЖ пациентов, измеренное с помощью SGRQ при ИЛФ [22]. P. Maqfuzi и соавт. продемонстрировали значимость ФЖЕЛ % должн. и DLco % должн. для оценки КЖ по K-BILD при различных ИЗЛ [23].

Одна из целей нашего исследования – сравнение результатов оценки КЖ с использованием наиболее часто применяемых для этой цели опросников – EQ-5D-5L и K-BILD. Выявлена тесная связь между различными доменами EQ-5D-5L и баллами K-BILD, причем самая сильная корреляция обнаружена между общим баллом K-BILD и значением индекса EQ-5D-5L.

По данным исследований между показателями K-BILD и EQ-5D-5L существуют умеренные или сильные ассоциации, что подтверждает значимость обоих инструментов для оценки КЖ при заболеваниях легких у пациентов с ИЗЛ. B. Szentes и соавт. отметили, что EQ-5D-5L более чувствителен к социально-демографическим переменным (возраст, пол), тогда как K-BILD более восприимчив к показателям функции легких (например, ФЖЕЛ % должн.), особенно в областях «одышка и активность» и «симптомы со стороны грудной клетки» [24].

Наши результаты подчеркивают несколько различий между этими анкетами: КЖ по шкале K-BILD в большей степени зависело от параметров функции легких (ФЖЕЛ), в то время как на КЖ, оцененное по EQ-5D-5L, больше влияли такие параметры, как дистанция 6МТХ и потребность в длительной кислородотерапии. Это позволяет рассматривать EQ-5D-5L как более универсальный и общий инструмент.

Заключение

Результаты исследования позволяют предположить, что использование обоих опросников – EQ-5D-5L и K-BILD – оправдано для оценки КЖ у пациентов с ГП. Ключевые детерминанты КЖ у пациентов с ГП – тяжесть клинических симптомов и переносимость физической нагрузки. 6МТХ представляет собой важный интегральный показатель, отражающий как функциональное состояние, так и КЖ у пациентов с ГП, подтверждая его клиническую ценность при оценке тяжести заболевания и мониторинге. Интересным открытием стала роль часто недооцениваемого кашлевого синдрома, который значительно влияет на КЖ пациентов.

Одно из ограничений настоящего исследования – короткий период наблюдения, что затрудняет оценку динамических изменений показателей КЖ. Для более глубокого понимания факторов, влияющих на КЖ при ГП, необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением и учетом фенотипов и стадии 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. О.А. Суворова – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на ан-

глийский язык, анализ материала, статистическая обработка, редактирование; Н.В. Трушенко – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, статистическая обработка, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Б.Б. Лавгина – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, анализ материала, редактирование; Ю.А. Левина – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, анализ материала, редактирование; З.М. Мерзоева – написание текста, анализ материала, редактирование; С.Н. Авдеев – концепция статьи, концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. O.A. Suvorova – article concept, research concept and design, writing, collection and processing of material, literature review, translation into English, analysis of material, statistical processing, editing; N.V. Trushenko – article concept, research concept and design, writing, collection and processing of material, literature review, analysis of material, statistical processing, editing, approval of the final version of the article; B.B. Lavginova – writing, collection and processing of material, literature review, translation into English, analysis of material, editing; Yu.A. Levina – writing, collection and processing of material, literature review, translation into English, analysis of material, editing; Z.M. Merzhoeva – writing, analysis of material, editing; S.N. Avdeev – article concept, research concept and design, analysis of material, editing, approval of the final version of the article. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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 №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, 26 Aug 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.

Литература/References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-69. DOI:10.1164/rccm.202005-2032ST
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А., и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2025;35(1):16–41 [Avdeev SN, Aisanov ZR, Vizel AA, et al. Federal clinical guidelines on diagnosis

- and treatment of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya.* 2025;35(1):16-41 (in Russian). DOI:10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Adams TN, Batra K, Kypreos M, Glazer CS. Impact of radiographic honeycombing on transplant free survival and efficacy of immunosuppression in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):224. DOI:10.1186/s12890-023-02523-3
5. Aronson KI, Rajan M, Varadarajan J, et al. Development and initial validation of a disease-specific instrument to measure health-related quality of life in hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res.* 2024;10(4):00155-2024. DOI:10.1183/23120541.00155-2024
6. Lubin M, Chen H, Elicker B, et al. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest.* 2014;145(6):1333-8. DOI:10.1378/chest.13-1984
7. Patel AS, Siebert RJ, Brignall K, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax.* 2012;67(9):804-10. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-201581
8. Cox IA, Campbell J, de Graaff B, et al. Assessment of health-related quality of life in Australian patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a comparison of the EQ-5D-5L and the AHRQ-8D. *Qual Life Res.* 2023;32(2):473-93. DOI:10.1007/s11136-022-03205-z
9. Takei R, Matsuda T, Fukihara J, et al. Changes in patient-reported outcomes in patients with non-idiopathic pulmonary fibrosis fibrotic interstitial lung disease and progressive pulmonary fibrosis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1067149. DOI:10.3389/fmed.2023.1067149
10. Birring SS, Prudon B, Carr AJ, et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax.* 2003;58(4):339-43. DOI:10.1136/thorax.58.4.339
11. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101499. DOI:10.1183/13993003.01499-2021
12. Rautajoki T, Rantala HA, Sutinen E, et al. Health-related quality of life measured with K-BILD is associated with survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):480. DOI:10.1186/s12890-024-03303-3
13. Omelyanovskiy V, Musina N, Ratushnyak S, et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual Life Res.* 2021;30(7):1997-2007. DOI:10.1007/s11136-021-02804-6
14. Hasan S, Verma A, Haque S, et al. A clinical study to monitor prescription patterns, clinical outcomes, and adverse drug reactions among patients of various interstitial lung diseases attending respiratory medicine outpatient department at tertiary care hospital in Northern India. *Perspect Clin Res.* 2024;15(3):141-6. DOI:10.4103/picr.picr_108_23
15. Lobo LJ, Liu Y, Li P, et al. Design and baseline characteristics of the ILD-PRO registry in patients with progressive pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):468. DOI:10.1186/s12890-024-03247-8
16. Julia-Serda G, Navarro-Esteva J, Doreste-Salgado L, et al. Survival and lung function changes in hypersensitivity pneumonitis according to radiological phenotypes compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Cureus.* 2024;16(3):e57307. DOI:10.7759/cureus.57307
17. Prior TS, Hilberg O, Shaker SB, et al. Validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):255. DOI:10.1186/s12890-019-1018-0
18. D'Souza K, Ravichandran T, Venkatnarayan K, et al. Assessment of health-related quality of life in individuals with interstitial lung diseases in a tertiary care hospital in south India. *Indian J Med Res.* 2024;160(2):246-53. DOI:10.25259/IJMR_218_2024
19. Trushenko NV, Suvorova OA, Schmidt AE, et al. Updates on the Prevalence, Quality of Life, and Management of Chronic Cough in Interstitial Lung Diseases. *Diagnostics.* 2025;15(9):1139. DOI:10.3390/diagnostics15091139
20. Lee J, White E, Freiheit E, et al. Cough-specific quality of life predicts disease progression among patients with interstitial lung disease: data from the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry. *Chest.* 2022;162(3):603-13. DOI:10.1016/j.chest.2022.03.025
21. Khor YH, Johansson KA, Marcoux V, et al. Epidemiology and prognostic significance of cough in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;210(8):1035-44. DOI:10.1164/rccm.202311-2101OC
22. Gaspole IN, Chapman SA, Cooper WA, et al. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: data from the Australian IPF Registry. *Respirology.* 2017;22(5):950-6. DOI:10.1111/resp.12989
23. Maghazu PN, Szentes BL, Kreuter M, et al. Determinants of health-related quality of life decline in interstitial lung disease. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:334. DOI:10.1186/s12955-020-01570-2
24. Szentes BL, Kreuter M, Bahmer T, et al. Quality of life assessment in interstitial lung diseases: a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res.* 2018;19(1):101. DOI:10.1186/s12931-018-0808-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 25.08.2025