

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 18

№ 4

2024

КЛИНИЦИСТ

THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



МЕНТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

**МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ СТЕАТОЗНАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ**

ТРУДНОЛЕЧИМЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Журнал «Клиницист» входит в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 4, том 18
'24

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей. В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
Издатель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19,
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редакторы: И.К. Прягина, Н.В. Жукова
Корректоры: Р.В. Журавлева,
Т.Н. Помылуйко, Н.А. Виленкина
Дизайн: Е.В. Степанова
Верстка: О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И. В. Шургаева, base@abvpress.ru
Руководитель проекта
Н.В. Семенова, n.semenova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

Условия использования статей
в соответствии с лицензией **CC BY 4.0**.
Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Клиницист». Редакция принимает все установленные законом меры

для публикации правомерной и корректной рекламы.
Периодичность: 4 выпуска в год.
ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2024. Том 18.
№ 4. 1–80.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Отпечатано в типографии «Лайдер Принт», 142104, Московская обл., Подольск, ул. Свердлова, 26.
Тираж 10 000 экз. Бесплатно
<http://klinists.abvpress.ru>

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Жиляев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины терапевтического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лиля Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических инфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Института нейронаук и нейротехнологий ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олеко Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и диетологии Института дополнительного образования и профессионального развития ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иваново, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авадбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемичану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии Университета горного дела и геологии святого Ивана Рильского (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «Описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),

- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполнены средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of peer-reviewed scientific recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

THE CLINICIAN

No 4^{VOL. 18}'24

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

The main task of the journal "The Clinician" is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press" 24 Kashirskoe Shosse, Build. 15, Moscow 115478

Publishing office: Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15, Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editors: I.K. Pryakhina, N.V. Zhukova
Proofreaders: R.V. Zhuravleva,
T.N. Pomilukho, N.A. Vilenkina
Designer: E. V. Stepanova
Maker-up: O. V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

Project Manager: N.V. Semenova,
n.semenova@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media
ПН No. ФС 77-36931 dated 21 July 2009.*

Terms of use of articles in accordance with CC BY 4.0 license.

The Editorial Board is responsible for publication of promotional content within the framework of the advertising policy of "The Clinician". The Editorial Board complies with all legal measures to publish legitimate and correct advertisements.

Periodicity: 4 issues per year.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Klinitsist. 2024. Vol. 18.

№ 4, 1–80.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2024

10,000 copies.

Free distribution.

Printed at the printing house "LIDER PRINT"
26 St. Sverdlova, Podolsk,
Moscow region 142104

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor of the Department of Hospital Therapy of Faculty of Medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Associate Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Family Medicine Faculty of Internal Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Interdisciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor of the Department of Pathological Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics of the Institute of Additional Education and Professional Development, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Rheumatology of the Faculty of Postgraduate Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Professor of the Department of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of the Department of Skin Diseases and Cosmetology of the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakushevich, MD, PhD, Professor of the Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center "Erebuni", Head of the Department of Rheumatology, Acad. S.H. Avdalbekyan National Institute of Health of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology and Nephrology, N. Testemitanu Chisinau State University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogly Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center "AYAN", Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E. E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor of the Department of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfenya E. Karamova, PhD, Head of the Department of Dermatology, State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

А.А. Клименко, А.Ю. Александрова

Ментальные расстройства у больных муковисцидозом12

О.О. Каршина

Распространенность метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени у пожилых людей: анализ и перспективы20

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.В. Жиляев, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, И.В. Пожаров

Труднолечимый ревматоидный артрит: предикторы и возможности предупреждения (анализ данных московского единого регистра артритов)27

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Е.А. Кантимирова, Д.В. Дмитренко

Случай дифференциальной диагностики расстройства поведения в фазу быстрого сна и гипермоторной эпилепсии, связанной со сном37

ЛЕКЦИЯ

А.А. Клименко, А.А. Богданова, В.А. Мареева

Современные возможности эхокардиографической диагностики при легочной артериальной гипертензии44

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Ю.М. Саакян

Остеоартрит, ассоциированный с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, лечение59

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Тезисы докладов призеров конкурса молодых ученых, врачей и студентов XII Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения»69

Новые возможности нейро- и ангиопротекции в контексте агрессивного сосудистого старения и связанных с алкоголем проблем74

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2024 году80

CONTENTS

REVIEW

A.A. Klimenko, A. Yu. Aleksandrova

Mental disorders in patients with cystic fibrosis12

O.O. Karshina

**Prevalence of metabolically associated steatotic liver disease in the elderly:
analysis and perspectives20**

ORIGINAL INVESTIGATION

E.V. Zhilyaev, G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt, K.A. Lytkina, I.V. Pozharov

**Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: predictors and prevention possibilities
(analysis of the Moscow unified register of arthritis data).27**

CASE REPORT

E.A. Kantimirova, D.V. Dmitrenko

**A case of differential diagnosis of REM sleep behavior disorder and sleep-related
hypermotor epilepsy37**

LECTION

A.A. Klimenko, A.A. Bogdanova, V.A. Mareeva

Modern possibilities of echocardiographic diagnosis in pulmonary arterial hypertension44

PHARMACOTHERAPY

A.A. Klimenko, N.A. Shostak, Yu.M. Saakyan

Osteoarthritis associated with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, treatment.59

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

**Abstracts of the reports of the winners of the competition of young scientists, doctors and students
of the XII All-Russian scientific and practical conference “Nesterov readings”69**

**New possibilities of neuro- and angioprotection in the context of aggressive vascular
aging and alcohol-related problems74**

THE REVIEWERS OF KLINITISIST (“THE CLINICIAN”) IN 2024.80

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

МЕНТАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

А.А. Клименко^{1,2}, А.Ю. Александрова³

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саяма Адила, 2/44;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 1

Контакты: Александр Анатольевич Клименко alexaless@yandex.ru

Введение. Муковисцидоз (МВ) – хроническое генетическое заболевание, приводящее к нарушению функции внутренних органов, а также повышающее в значительной мере частоту развития инфекционных процессов. По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», у 1 из 9 тыс. новорожденных обнаруживается МВ. Наличие хронического заболевания негативно влияет на ментальное здоровье и предрасполагает к развитию тревожно-депрессивных расстройств, определенных акцентуаций характера и расстройств личности.

Цель обзора – суммирование имеющихся на сегодняшний день данных о ментальных расстройствах у пациентов с МВ, а также обобщение актуальных рекомендаций, касающихся тактики ведения пациентов с этим заболеванием.

Материалы и методы. Проведен поиск статей с 2014 по 2024 г. в базах Google Scholar, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed по ключевым словам на русском и английском языках в соответствии с целью исследования.

Результаты. Показано, что ментальное неблагополучие является прогностически неблагоприятным фактором, в том числе и потому, что такие пациенты демонстрируют более низкую приверженность в отношении лечения основного заболевания, сложности с самоорганизацией и заботой о себе. Проведен анализ актуальных данных касательно психических расстройств у пациентов с МВ, представлен ряд гипотез, позволяющих объяснить патогенез развития ментальных расстройств у данной группы пациентов. Описаны варианты течения и особенности клинической картины ментальных расстройств у пациентов с МВ, приведены методические рекомендации по купированию психопатологических симптомов с учетом особенностей метаболизма психофармакологических препаратов у данной группы пациентов, описана тактика ведения, включая необходимость формирования мультидисциплинарных команд (врач соматического профиля, психиатр и психолог). Предложена потенциальная траектория развития данного аспекта помощи больным с МВ.

Заключение. Привлечение внимания научного сообщества к проблеме ментальных расстройств у пациентов с МВ позволит внедрить методики мониторинга психического статуса и раннего выявления симптомов, а также повлечет за собой создание мультидисциплинарных команд, включающих психиатра и медицинского психолога.

Ключевые слова: муковисцидоз, кистозный фиброз, тревога, депрессия, ментальное расстройство, расстройство личности, расстройство пищевого поведения, психосоматическое расстройство, таргетная терапия, ген *CFTR*

Для цитирования: Клименко А.А., Александрова А.Ю. Ментальные расстройства у больных муковисцидозом. Клинист 2024;18(4):12–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

Mental disorders in patients with cystic fibrosis

A.A. Klimenko^{1,2}, A. Yu. Aleksandrova³

¹L.A. Vorohobov City Clinical Hospital №67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adillya St., Moscow 123423, Russia;

²Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³Faculty of Fundamental Medicine of M.V. Lomonosov Moscow State University; 27 Lomonosovskiy Avenue, Moscow 119192, Russia

Contacts: Aleksandr Anatolyevich Klimenko alexaless@yandex.ru

Introduction. Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease that leads to dysfunction of internal organs and significantly increases the risk of respiratory infections. According to the N.P. Bochkov Medical and Genetic Research Center, 1 out of 9,000 newborns suffers from CF. Chronic disease has a negative impact on mental health and can contribute to the development of anxiety and depressive disorders, as well as accentuated traits and personality disorders.

Aim. To summarize the currently available data on mental disorders in patients with CF, as well as to summarize current recommendations regarding the management of patients with this disease.

Materials and methods. Articles were searched in Google Scholar databases, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed from 2014 to 2024 by key words in Russian and English in accordance with the purpose of the study.

Results. It has been established that mental health problems are associated with worse compliance to the treatment, as well as difficulties with self-organization and self-care. Some hypotheses that explain the pathogenesis of mental disorders have been provided. The key characteristics of course and clinical presentation of mental disorders in this group of patients have been described. Some potential recommendations for the treatment are provided, taking into the account the specificities of the metabolism of psychotropic drugs in people with CF. The tactics of management, including the creation of a multidisciplinary team that would consist of a doctor of somatic profile, psychiatrist and a psychologist. A strategy for development of this aspect of medical care for patients with CF has also been proposed.

Conclusion. Drawing the attention of the scientific community to the problem of mental disorders in patients with CF will allow the introduction of methods for monitoring mental status and early detection of symptoms, and will also entail the creation of multidisciplinary teams, including a psychiatrist and a medical psychologist.

Keywords: mucoviscidosis, cystic fibrosis, anxiety, depression, mental disorder, personality disorder, eating disorder, psychosomatic disorder, target therapy, gene *CFTR*

For citation: Klimenko A. A., Alexandrova A. Yu. Mental disorders in patients with cystic fibrosis. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):12–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K727>

Введение

Муковисцидоз (МВ) — хроническое аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, поражающее экзокринные железы, а также жизненно важные органы и системы, возникает в результате мутаций гена *CFTR* [1]. Этот ген кодирует белок, участвующий в транспорте хлора и бикарбоната через цитоплазматическую мембрану [2, 3]. Нарушение его экспрессии приводит к тому, что клетки не могут адекватным образом транспортировать натрий и воду, в результате чего мукозный секрет уплотняется, а слизистая оболочка утолщается и становится жесткой [4]. Следствием нарушения мукоцилиарного транспорта в дыхательных путях становятся сбой элиминации бактериальных агентов [3] и, как следствие, высокий риск развития инфекционных заболеваний, поражение других органов-мишеней, таких как поджелудочная железа и печень [2].

По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», заболеваемость МВ встречается у 1 из 9 тыс. новорожденных, а общее число пациентов с МВ в Российской Федерации, указанное в Программе 14 высокочрезвычайных нозологий Минздрава России, составляет 4259 человек [5].

Материалы и методы

Проведен поиск статей в базах Google Scholar, eLIBRARY.ru, Elsevier, PubMed с 2014 по 2024 г. по ключевым словам (муковисцидоз, кистозный фиброз, тревога, депрессия, ментальное расстройство, расстройство личности, расстройство пищевого поведения,

психосоматическое расстройство, таргетная терапия, ген *CFTR*) на русском и английском языках в соответствии с целью исследования.

Ментальные расстройства как фактор худшего прогноза при муковисцидозе

В исследовании M.S. Schechter и соавт. проведена оценка пятилетней выживаемости пациентов с МВ и коморбидными психическими расстройствами [6]. Построение кривых Каплана–Майера показало, что риск смертности у больных с депрессией почти в 2 раза превышает таковой в отсутствие ментальных расстройств (14,7 и 7,8 % соответственно) [6]. Есть несколько гипотез, объясняющих этот феномен. Так, для пациентов с ментальными расстройствами и коморбидными МВ характерны снижение комплаентности в отношении лечения [6, 7], сложности с заботой о себе, самоорганизацией, более низкий уровень энергии, выраженная дисрегуляция иммунной системы, интенсификация провоспалительного фона [6], более низкая легочная функция [8] и, наконец, высокий уровень аутоагрессии [6, 9]. Показано, что около 3 % больных МВ умирают от суицида или передозировки лекарственными средствами [9].

Ментальные расстройства среди больных МВ чаще обнаруживаются у лиц женского пола, а также у тех, кто перенес легочные осложнения за последние 6 мес, находится в ожидании трансплантации, у кого более низкая сатурация и индекс массы тела (ИМТ) [10]. Тревожно-депрессивные расстройства и эмоциональная дисрегуляция наблюдаются в основном у взрослых,

тогда как дети более склонны к расстройству пищевого поведения (РПП) [10, 11]. Значение имеют и общие для всех ментальных расстройств факторы риска, такие как генетическая отягощенность, низкая самооценка, стратегии совладания и социальное благополучие [12].

Патогенез ментальных расстройств при муковисцидозе

Функция белка CFTR в головном мозге

Показано, что ген *CFTR* широко экспрессируется в организме человека, его трансмембранный белок обнаруживается в том числе и в головном мозге [6]. Как уже было сказано, белок CFTR представляет собой лиганд-ассоциированный трансмембранный канал [4]. Хлор участвует в механизме гиперполяризации нейронов, что приводит к их торможению и играет важную роль в процессах, регулируемых гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) [4]. Она важна для правильного функционирования процессов торможения в головном мозге и снижает проявление симптомов тревоги и депрессии [4]. Например, таким образом осуществляется анксиолитическое действие бензодиазепинов [4]. Снижение концентрации ГАМК в роstralной части передней поясной извилины приводит к гиперактивации глутаматергических нейронов и потенцированию нейровоспаления [4]. Дополнительно CFTR обладает способностью гидролизовать аденозинтрифосфат и может регулировать синтез глутатиона, который представляется важным антиоксидантом, защищает клетки мозга от воздействия активных форм кислорода, а также выполняет нейрорегуляторную и нейротрансмиттерную функции [6].

Предполагаемая роль модуляторов трансмембранной проводимости при муковисцидозе в патогенезе психических расстройств

В настоящее время для лечения МВ используется таргетная терапия – модуляторы трансмембранной проводимости при муковисцидозе (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), появление которых стало настоящим прорывом в терапии МВ. Прием данных препаратов способствует нормализации ионных токов в организме человека, что приводит к значительному улучшению его соматического статуса, в первую очередь за счет нормализации дыхательной функции [13, 14]. Ряд авторов в своих работах отмечают также изменения психического статуса, происходящие у пациентов с МВ после инициации терапии таргетными препаратами [15–19]. В связи с этим необходимо дальнейшее исследование влияния этих методов лечения на психическое здоровье пациентов с МВ, в том числе проведение более масштабных клинических исследований.

Роль нейровоспаления при муковисцидозе

При МВ повышается концентрация различных провоспалительных факторов, таких как интерлейкин

(ИЛ) 1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , что может приводить к потенцированию нейровоспаления [2]. Данные молекулы способны проникать через участки гематоэнцефалического барьера с повышенной проницаемостью, попадать в головной мозг путем активного транспорта, передавать сигнал с помощью вторичных мессенджеров или осуществлять трансмиссию сигнала посредством афферентных нервных волокон, в том числе блуждающего нерва [20]. Попадая в головной мозг, данные вещества потенцируют развитие нейровоспалительной реакции, нарушая в итоге трофические процессы в нервной ткани и значительно снижая нейропластичность, что может приводить к развитию депрессии [20].

Клиническая картина ментальных расстройств при муковисцидозе

Тревожные и депрессивные расстройства

Депрессивное состояние характеризуется снижением настроения, отсутствием интереса к деятельности, ранее приносившей удовольствие, и рядом других менее специфических симптомов, таких как потеря аппетита, бессонница и астения [12]. Последние довольно часто встречаются у пациентов с МВ и в отсутствие истинно депрессивной симптоматики, что делает необходимым проведение тщательного дифференциального диагноза [12].

Тревога характеризуется чувством внутреннего напряжения, беспокойными мыслями и вегетативными проявлениями, такими как увеличение частоты сердечных сокращений и потливость [12]. Большинство пациентов с МВ так или иначе испытывают беспокойство о своем будущем и тревогу о собственном здоровье, страх инвалидизации и смерти [12, 21], что влечет необходимость мониторинга интенсивности тревожных переживаний у данной группы пациентов.

Тревога и снижение настроения являются сравнительно неспецифическими симптомами, характерными для ряда нозологий, таких как рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, пограничное расстройство личности и расстройства тревожного спектра, например генерализованное тревожное расстройство [12].

Согласно крупному исследованию, участниками которого стали жители 9 различных стран, депрессивная симптоматика обнаруживается у 5–19 % подростков и 13–29 % взрослых, страдающих МВ, а тревожные расстройства – у 22 % подростков и 32 % взрослых соответственно [10]. Для сравнения: общая заболеваемость в популяции составляет 2–6 % [22]. Согласно результатам другого исследования, в котором проанализированы данные более тысячи пациентов с МВ, у 25,1 % больных обнаруживались симптомы депрессии, а у 33,6 % – симптомы тревоги [6], что в целом соотносится с приведенными результатами. Психопатологические симптомы среди больных МВ в основном

выявляются у лиц женского пола и молодых людей [17]. Есть корреляция с тяжестью течения МВ: ментальные расстройства встречаются чаще у перенесших серьезные осложнения со стороны дыхательной системы за последние 6 мес, ожидающих трансплантацию или у тех, чей статус характеризуется низкими сатурацией и ИМТ [10].

В силу высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств в популяции пациентов с МВ (в том числе среди подростков и молодых людей) они представляют собой значительную проблему и способны негативно влиять на прогноз основного заболевания. В связи с этим очевидна необходимость как своевременной диагностики, так и лечения этой патологии.

Особенности личности, темперамента и поведения

H.S. Akiskal в 1977 г. на основе классификаций личностных расстройств К. Шнайдера и Э. Крепелина выделил несколько типов темпераментов: гипертимный, возбудимый, дистимный, тревожный и циклотимный [23, 24]. A. Amerio и соавт. в исследовании с использованием опросной методики TEMPS-A показали, что гипертимный темперамент у пациентов с МВ встречается реже, чем в общей популяции [25, 26], тогда как дистимный, тревожный и циклотимный темпераменты, предрасполагающие к развитию тревожных и аффективных расстройств, выявлены у 58,2 % всех опрошенных людей [26, 27].

U. Niehammer и соавт. установили, что акцентуации характера чаще встречаются у пациентов с МВ, чем у здоровых пациентов из контрольной группы. Более того, обнаружено, что 59 % пациентов с МВ продемонстрировали повышенные относительно общей популяции результаты по шкалам негативизма, шизоидности, пограничности, депрессии и паранойи. Показано, что у этого кластера пациентов обнаруживается меньший показатель качества жизни, что обусловлено состоянием здоровья, однако это связано не с более низкими функцией легких и ИМТ, а скорее с небιологическими детерминантами. У пациентов с акцентуированной личностью также обнаруживаются признаки нереалистичных ожиданий, они менее адекватно сообщают о своих потребностях и характеризуются меньшей приверженностью к лечению, что может приводить к трудностям во взаимодействии с медицинским персоналом и худшему прогнозу [28].

В исследованиях В.М. Ялтонского и И.Н. Абримова пациенты с МВ были разделены на 2 группы в соответствии с отношением к своему заболеванию. Пациенты 1-й группы в обоих исследованиях воспринимали болезнь оптимистично и оценивали как умеренную угрозу жизни. Во 2-й группе пациенты были настроены пессимистично в отношении своего заболевания и воспринимали его как угрозу жизни и фактор значительной эмоциональной и социальной дезадаптации [21, 29]. Пациенты 1-й группы характеризова-

лись оптимистично-совладающим стилем поведения, ориентированным на решение конкретных проблем и подразумевающим возможность контроля заболевания и преодоление болезни [29], и меньшей эмоциональной реакцией на свое заболевание [21]. Тогда как пациенты 2-й группы, напротив, проявляли конфронтативно-избегающий механизм совладания, способствующий временному купированию их негативного эмоционального статуса [29] и продиктованный выраженной аффективной реакцией на факт заболевания [21], однако не представляющийся эффективным в отношении контроля своего заболевания [29]. Показано также, что пациенты 1-й группы демонстрируют более высокий уровень приверженности к лечению [29].

Таким образом, личностные характеристики и стили совладающего поведения во многом определяют качество жизни пациентов с МВ, внутреннюю картину болезни, приверженность лечению и, как следствие, прогноз основного заболевания. Будучи стойкими паттернами аффективной, когнитивной и поведенческой сфер, они требуют своевременного психотерапевтического вмешательства.

Расстройства пищевого поведения

Также среди пациентов с МВ сравнительно широко распространены РПП. Так, по данным D.A. Pearson и соавт., около 16,4 % подростков и 2,8 % взрослых, страдающих МВ, демонстрировали значительные нарушения пищевого поведения по аноректическому типу [11]. Более современные исследования подтверждают эти данные. Так, например, в одном из них было показано, что 13 % пациентов с МВ полностью соответствовали критериям того или иного РПП [30], а в исследовании M. Bryon и соавт. те или иные нарушения питания с преобладанием ограничительного паттерна имелись у 24 % девочек-подростков [31]. Это опасно, потому что более низкий ИМТ и нутритивный статус ассоциирован с более низкой респираторной функцией [32]. Но есть и альтернативное мнение о том, что больные МВ в меньшей степени демонстрируют черты перфекционизма, неудовлетворенность своим телом и стремление к худобе [30, 32]. У них могут быть попытки снижения массы тела путем злоупотребления или неправильного использования глюкокортикоидов, панкреатических ферментов и инсулина [30].

К проблемам больных МВ относятся избыток массы тела, который наблюдается у 15 % детей с МВ, и ожирение (8 %) [33]. В другом исследовании эти показатели составили 25 и 10 % соответственно [33]. У пациентов с МВ обнаружено снижение безжировой массы тела. Особенно это характерно для больных, принимающих длительное время модуляторы CFTR. У таких пациентов жир составляет до 64 % массы тела, что ассоциировано с более низкой легочной функцией, риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [33].

По всей видимости, у пациентов с МВ часто формируется дезадаптивное отношение к пище, потенциально способное привести к возникновению нарушений питания и РПП. Одним из объяснений этого феномена может служить необходимость постоянного соблюдения высококалорийной диеты с большим содержанием жиров, неспособность заниматься спортом и, как следствие, набирать мышечную массу, нарушение работы поджелудочной железы, а также тревожно-депрессивные расстройства [30].

Другие ментальные расстройства

Целесообразным представляется изучение и других ментальных расстройств, коморбидных МВ. К таковым относится, например, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Показано, что распространенность СДВГ у пациентов с МВ варьирует от 5,26 до 21,9 %, что превышает показатели распространенности в общей популяции, однако причина такой высокой коморбидности пока не известна [34]. Показано, что наличие СДВГ коррелирует с тяжестью заболевания, приверженностью к лечению [12, 34, 35] и более низким качеством жизни пациентов с МВ [36]. Требуются дальнейшие исследования в этой области, направленные на раннюю диагностику и выработку адекватных механизмов медикаментозной и поведенческой терапии у пациентов с МВ и коморбидным СДВГ [34, 35].

Также накапливаются данные о развитии синдрома зависимости от алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ) среди больных МВ [37]. В исследовании С. J. Richards и соавт. злоупотребление ПАВ обнаружено у 19 % испытуемых, причем в этой группе пациентов также отмечался и более высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств, определенный по шкале генерализованного тревожного расстройства (General Anxiety Disorder, GAD-7) и опросника здоровья пациента (Patient Health Questioner 9, PHQ-9). Показано, что злоупотребление ПАВ ассоциировано с более интенсивной эмоциональной дисрегуляцией и худшим соматическим статусом [38]. По результатам других исследований, злоупотребление алкоголем отмечалось у 54 % испытуемых [39], кроме того, чрезмерное увлечение алкоголем значительно повышало риск развития хронического панкреатита за счет еще большего ингибирования работы CFTR [40].

Перспективы диагностики и терапии ментальных расстройств при муковисцидозе

В 2016 г. МКМЗ (Международный комитет по охране психического здоровья при муковисцидозе — International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis) разработал рекомендации по профилактике, диагностике и терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с МВ [1]. Согласно этим рекомендациям, для профилактики ментальных расстройств следует проводить как психопросвещение пациентов

и лиц, осуществляющих уход, так и поддерживающие и психокоррекционные мероприятия [1].

В качестве диагностических методик рекомендуется оценка депрессивных и тревожных симптомов с помощью критериев шкалы GAD-7 и опросника PHQ-9 соответственно [1, 41]. Эти критерии представляются оптимальными для скрининга и оценки динамики в ходе лечения. Среди преимуществ можно выделить быстроту заполнения опросников, а также их высокую специфичность и чувствительность [41]. Диагностика в виде скрининга должна проводиться не реже раза в год. В случае когда пациент несовершеннолетний, необходимо, чтобы анкеты соответствующей шкалы и опросника заполнило хотя бы одно лицо из числа осуществляющих уход [1, 7].

Для всех пациентов с показателями более 5 баллов хотя бы по одному из этих опросников также рекомендовано проведение психокоррекционных и психообразовательных мероприятий [1, 12], включая предоставление информации о вреде употребления алкоголя и ПАВ, работу со стрессорными факторами, обучение навыкам самопомощи и поиск антисуицидальной мотивации [12]. Одной из целей психокоррекционной работы может выступать изменение внутренней картины болезни. Показано, что лица, воспринимающие заболевание как выраженную угрозу жизни, характеризуются более низким уровнем жизни, имеют повышенный уровень тревоги и ее большую выраженность за будущее, неудовлетворенность межличностными отношениями и большую подверженность эмоциональной сферы негативному влиянию болезни [21].

Помимо этого, должно быть проведено клинико-психопатологическое интервью в целях оценки значимости обнаруженных симптомов и постановки диагноза [1, 12]. Интервью должно включать тщательный сбор данных анамнеза заболевания, семейного анамнеза, оценку текущего психического статуса и факторов риска несуйцидального самоповреждения и суйцидальной попытки [12]. На этом этапе необходимо принять решение о том, на ком будет лежать ответственность за инициацию терапевтических вмешательств, оценку динамики и мониторинг состояния пациента [1].

В упомянутых рекомендациях МКМЗ приведен алгоритм выбора терапевтической интервенции в зависимости от тяжести выявленных симптомов [1]. Важно принимать во внимание, что для детей в возрасте от 7 до 12 лет терапией первого выбора является доказательная психотерапия, а назначение антидепрессантов не рекомендовано [1].

В качестве психотерапевтического лечения используются методики с доказанной эффективностью. Выбор психотерапевтического протокола осуществляется в соответствии с рекомендациями в отношении лечения конкретного заболевания [12]. Так, применительно к тревожно-депрессивным расстройствам методами первой линии являются терапия принятия

и ответственности, когнитивно-поведенческая и экспозиционная терапия [12]. В отношении расстройств сна используется когнитивно-поведенческая терапия диссомнических расстройств [12], в лечении расстройств личности лидирует диалектико-поведенческая терапия. В случае злоупотребления алкоголем и ПАВ эффективны 12-шаговая программа, семейная терапия и мотивационное интервью [12].

Используемые психофармакологические препараты представлены преимущественно селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), в частности циталопрамом, эсциталопрамом, сертралином и флуоксетином [1]. Данным препаратам свойственна эффективность в лечении как депрессии, так и тревоги [1, 13], которые демонстрируют высокий уровень коморбидности [10]. Другие препараты группы СИОЗС (пароксетин и флувоксамин) не рекомендуются к использованию вследствие их влияния на активность ферментов системы цитохрома P450 и короткого времени полувыведения, что может вызвать синдром отмены [13]. В качестве препаратов выбора в терапии диссомнических расстройств рекомендуются миртазапин и тразодон [12]. Терапия выраженных симптомов тревожных расстройств, в том числе панических атак и эпизодов процедурной тревоги, осуществляется с препаратами группы бензодиазепинов короткого действия (лоразепам, клоназепам) и противосудорожными препаратами (габапентин, прегабалин) [12].

В силу особенностей метаболизма у пациентов с МВ, например нарушений всасывания веществ в желудочно-кишечном тракте, возможных нарушений функции печени [13], а также лекарственных взаимодействий между модуляторами CFTR и психофармакологическими препаратами, необходим индивидуальный подбор дозировок [1, 13]. Начинать следует с минимальных доз, а затем постепенно увеличивать суточную дозу до максимальных значений, а иногда даже до уровня офф-лейбл (off – за пределами, label – этикетка, инструкция – использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государст-

венными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению) [1, 13]. По возможности следует проводить мониторинг концентрации психофармакологических препаратов в крови, которые должны составлять для циталопрама 50–110 нг/мл, эсциталопрама – 15–80 нг/мл, сертралина – 10–150 нг/мл [13].

Таким образом, значительную роль в диагностике психопатологии у больных с МВ принадлежит врачам соматических специальностей, настороженность которых обеспечивает своевременную профилактику и терапию ментальных расстройств. Крайне важным представляется развитие плотной коммуникации между специалистами соматического профиля, психологами и психиатрами.

Заключение

Пациенты с МВ представляют уязвимую группу в отношении развития тех или иных ментальных расстройств. Высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств, нарушений пищевого поведения и акцентуированных личностных черт определяют необходимость дальнейшего изучения клинической картины данной группы расстройств. Необходимыми также представляются дальнейшие исследования методов рациональной психотерапии и психофармакотерапии в целях выработки терапевтического алгоритма с учетом всех особенностей метаболизма лекарственных средств и характерологических особенностей пациентов с МВ.

Крайне важными шагами представляются повышение настороженности врачей соматического профиля в отношении коморбидной психопатологии и введение системы скрининговых методик в рутинную практику оказания медицинской помощи данной группе больных. Также создание мультидисциплинарных команд, включающих помимо врачей соматических специальностей психологов, психотерапевтов и психиатров, может в значительной мере способствовать разрешению проблемы психических расстройств у пациентов с МВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quittner A.L., Abbott J., Georgiopoulos A.M. et al. International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax* 2016;71(1):26–34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207488
2. VanElzakker M.B., Tillman E.M., Yonker L.M. et al. Neuropsychiatric adverse effects from CFTR modulators deserve a serious research effort. *Curr Opin Pulm Med* 2023;29(6):603–9. DOI: 10.1097/MCP.0000000000001014
3. Elgudin L., Kishan S., Howe D. Depression in children and adolescent with cystic fibrosis: case studies. *Int J Psychiatry Med* 2004;34(4):391–7. DOI: 10.2190/N7DL-L6PE-MKYH-4910
4. Nieddu E. Cystic fibrosis: CFTR modulators and their mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2013;19(19):3474–5. DOI: 10.2174/13816128113199990322
5. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2021 год. Под ред. С.А. Красовского, М.А. Стариновой, А.Ю. Воронковой и др. СПб.: Благотворительный фонд «Острова», 2023.

- The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation for 2021. Edited by S.A. Krasovsky, M.A. Starikova, A.Y. Voronkova et al. St. Petersburg: Charitable Foundation “Islands”, 2023. (In Russ.).
6. Schechter M.S., Ostrenga J.S., Fink A.K. et al. Decreased survival in cystic fibrosis patients with a positive screen for depression. *J Cyst Fibros* 2021;20(1):120–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.07.020
 7. Amerio A., Sibilla F., Pescini R. et al. Mental health and cystic fibrosis: time to move from secondary prevention to predictive medicine. *Pediatr Pulmonol* 2020;55(9):2204–6. DOI: 10.1002/ppul.24928
 8. Fidika A., Herle M., Goldbeck L. Symptoms of depression impact the course of lung function in adolescents and adults with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014;14:205. DOI: 10.1186/1471-2466-14-205
 9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data report 2021. Bethesda, Maryland. Available at: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
 10. Quittner A.L., Goldbeck L., Abbot J. et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax* 2014;69(12):1090–7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205983
 11. Pearson D.A., Pumariega A.J., Seilheimer D.K. The development of psychiatric symptomatology in patients with cystic fibrosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30(2):290–7. DOI: 10.1097/00004583-199103000-00019
 12. Bathgate C.J., Hjeltn M., Filigno S.S. et al. Management of mental health in cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2022;43(4):791–810. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.06.014
 13. Talwalkar J.S., Koff J.L., Lee H.B. et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics* 2017;58(4):343–54. DOI: 10.1016/j.psym.2017.04.001
 14. Bathgate C.J., Muther E., Georgiopoulos A.M. et al. Positive and negative impacts of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Healthcare providers' observations across US centers. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(9):2469–77. DOI: 10.1002/ppul.26527
 15. Dagenais R.V.E., Su V.C.H., Quon B.S. Real-world safety of CFTR modulators in the treatment of cystic fibrosis: a systematic review. *J Clin Med* 2020;10(1):23. DOI: 10.3390/jcm10010023
 16. Heo S., Young D. C., Safirstein J. et al. Mental status changes during elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2022;21(2):339–43. DOI: 10.1016/j.jcf.2021.10.002
 17. McKinzie C.J., Goralski J.L., Noah T.L. et al. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(4):525–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.05.008
 18. Piehler L., Thalemann R., Lehmann C. et al. Effects of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2023;14(1):1179208. DOI: 10.3389/fphar.2023.1179208
 19. Baroud E., Chaudhary N., Georgiopoulos A.M. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(7):1920–30. DOI: 10.1002/ppul.26412
 20. Reyes-Martinez S., Segura-Real L., Gomez-Garcia A.P. et al. Neuroinflammation, microbiota-gut-brain axis, and depression: the vicious circle. *J Integr Neurosci* 2023;22(3):65. DOI: 10.31083/j.jin2203065
 21. Ялтонский В.М., Абросимов И.Н. Совладающее с болезнью поведение взрослых с муковисцидозом. Национальный психологический журнал 2014;(3):60–5. DOI: 10.11621/npj.2014.0307
Yaltonskiy V.M., Abrosimov I.N. Coping behavior in adults with cystic fibrosis. *Nacional'nyj psihologicheskij zhurnal = National Journal of Psychology* 2014;(3):60–5. (In Russ.). DOI: 10.11621/npj.2014.0307
 22. Arslan M., Chalmers S., Rentfrow K. et al. Suicide attempts in adolescents with cystic fibrosis on Elxacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros* 2023;22(3):427–30. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.01.015
 23. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987;23(1):68–73. DOI: 10.3928/0048-5713-19861101-15
 24. Akiskal K.K., Akiskal H.S. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord* 2005;85(1–2):231–9. DOI: 10.1016/j.jad.2004.08.002
 25. Serafini G., Geoffroy P.A., Aguglia A. et al. Irritable temperament and lifetime psychotic symptoms as predictors of anxiety symptoms in bipolar disorder. *Nord J Psychiatry* 2018;72(1):63–71. DOI: 10.1080/08039488.2017.1385851
 26. Amerio A., Magnani L., Castellani C. et al. The expression of affective temperaments in cystic fibrosis patients: psychopathological associations and possible neurobiological mechanisms. *Brain Sci* 2023;13(4):619. DOI: 10.3390/brainsci13040619
 27. Vazquez G.H., Tondo L., Mazzarini L. et al. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord* 2012;139(1):18–22. DOI: 10.1016/j.jad.2011.06.032
 28. Niehammer U., Straßburg S., Sutharsan S. et al. How personality influences health outcomes and quality of life in adult patients with cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2023;23(1):190. DOI: 10.1186/s12890-023-02463-y
 29. Абросимов И.Н. Совладание с хронической болезнью как предиктор психологической адаптации к ней. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие 2020;8(2):192–200. DOI: 10.23888/humj20202192-200
Abrosimov I.N. Coping with a chronic illness as a predictor of psychological adaptation. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptaciya, razvitie*. Personality in a changing world: health, adaptation, development 2020;8(2):192–200. (In Russ.). DOI: 10.23888/humj20202192-200
 30. Darukhanavala A., Merjaneh L., Mason K. et al. Eating disorders and body image in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol* 2021;26(100280):1–8. DOI: 10.1016/j.jcte.2021.100280
 31. Bryon M., Shearer J., Davies H. Eating disorders and disturbance in children and adolescents with cystic fibrosis. *Children's Health Care* 2008;37(1):67–77. DOI: 10.1080/02739610701766909
 32. Petropoulou A., Bakounaki G., Grammatikopoulou M.G. et al. Eating disorders and disordered eating behaviors in cystic fibrosis: a neglected issue. *Children (Basel)* 2022;9(6):915. DOI: 10.3390/children9060915
 33. Bailey J., Krick S., Fontaine K.R. The changing landscape of nutrition in cystic fibrosis: the emergence of overweight and obesity. *Nutrients* 2022;14(6):1216. DOI: 10.3390/nu14061216
 34. Power H.A., Shivak S.M., Kim J. et al. A systematic review of attention-deficit / hyperactivity disorder in people living with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(4):825–33. DOI: 10.1002/ppul.26843.10.1002/ppul.26843
 35. Cohen-Cymerknoh M., Dimand I., Tanny T. et al. The association between Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder (ADHD) symptoms and disease severity in people with Cystic Fibrosis (pwCF). *J Cyst Fibros* 2023;22(4):772–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2023.04.004
 36. Molitor S.J., Fidler A.L., Sinisterra M. et al. Associations between symptoms of ADHD/ODD and health outcomes in youth with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(3):809–12. DOI: 10.1002/ppul.26811
 37. Vaziri S., McGarry M.E., Huang C.Y. et al. Time to be blunt: substance use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2024;59(4):1015–27. DOI: 10.1002/ppul.26880.10.1002/ppul.26880
 38. Richards C.J., Friedman D., Pinsky H. et al. Alcohol and opiate misuse in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023;58(9):2535–42. DOI: 10.1002/ppul.26541

39. Lowery E.M., Afshar M., West N. et al. Self-reported alcohol use in the cystic fibrosis community. *J Cyst Fibros* 2020;19(1):84–90. DOI: 10.1016/j.jcf.2019.06.004
40. Maléth J., Balázs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;148(2):427–39. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.11.002
41. Villarreal-Zegarra D., Barrera-Begazo J., Otazu-Alfaro S. et al. Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9, PHQ-8, PHQ-2) and General Anxiety Disorder scale (GAD-7, GAD-2) for depression and anxiety diagnosis: a cross-sectional study in a Peruvian hospital population. *BMJ Open* 2023;13(9):e076193. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-076193

Вклад авторов

А.А. Клименко: дизайн статьи, утверждение финального варианта статьи;
А.Ю. Александрова: поиск и анализ литературы для статьи, написание текста.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: article design, text writing, approval of the final version of the article;
A.Yu. Alexandrova: literature search and analysis for the article, text writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0009-0000-0769-201X>
А.Ю. Александрова / A.Yu. Alexandrova: <https://orcid.org/0009-0003-5105-6784>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.11.2024. **Принята к публикации:** 23.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 04.11.2024. **Accepted for publication:** 23.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K724>

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ СТЕАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.О. Каршина

Межгосударственная образовательная организация высшего образования «Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина»; Кыргызстан, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Олеся Олеговна Каршина karshinapoliklinika@mail.ru

Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени (МАСБП) становится серьезной проблемой здравоохранения, особенно среди пожилых людей. Недавнее изменение номенклатуры с «неалкогольной жировой болезни печени» на «МАСБП» отражает более точное понимание патогенеза заболевания, связывая его с нарушениями метаболизма, такими как резистентность к инсулину, ожирение и метаболический синдром. Эта новая терминология подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению заболевания, учитывая его тесную связь с метаболическими нарушениями и риском сердечно-сосудистых заболеваний. По текущим оценкам, 24 % взрослого населения, т. е. миллиард человек в мире, страдают от этого заболевания. Распространенность жировой болезни печени достигает пика в возрасте 40–50 лет у мужчин и 60–69 лет у женщин, а затем немного снижается в старших возрастных группах (старше 70 лет). Встречаемость МАСБП растет во всем мире, что отражает увеличение числа случаев ожирения, сахарного диабета 2-го типа и метаболического синдрома. Пожилые люди особенно подвержены МАСБП из-за возрастных метаболических изменений, сопутствующих заболеваний. Старение ассоциируется с изменениями в липидном обмене, инсулинорезистентностью и увеличением жировой массы, что предрасполагает пожилых людей к накоплению печеночных липидов и последующему повреждению печени. Кроме того, возрастное снижение способности печени к регенерации может усугубить прогрессирование стеатоза печени до поздних стадий, таких как стеатогепатит и фиброз печени. У пожилых людей МАСБП остается недостаточно распознанной и диагностированной, что создает проблемы для своевременного вмешательства и лечения. Перспективы решения этих проблем у пожилых людей подчеркивают важность комплексной оценки, включая оценку метаболического здоровья и функции печени.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, пожилой возраст, распространенность, возрастное изменение, старение, гиперлипидемия, прогноз, полиморбидность, смертность, фиброз, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит

Для цитирования: Каршина О.О. Распространенность метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени у пожилых людей: анализ и перспективы. Клиницист 2024;18(4):20–6.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K724>

Prevalence of metabolically associated steatotic liver disease in the elderly: analysis and perspectives

O.O. Karshina

First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyzstan

Contacts: Olesya Olegovna Karshina karshinapoliklinika@mail.ru

Metabolically associated steatotic liver disease (MASLD) is becoming a major public health problem, especially among the elderly. The recent change in nomenclature from “nonalcoholic fatty liver disease” to “MASLD” reflects a more accurate understanding of the pathogenesis of the disease, linking it to metabolic disorders such as insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome. This new terminology emphasizes the importance of a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of the disease, given its close association with metabolic disorders and cardiovascular risk.

Current estimates suggest that 24 % of the adult population, i. e. one billion people worldwide, suffer from the disease. Interestingly, the prevalence of fatty liver disease peaks between the ages of 40–50 years in men and 60–69 years in women, and then declines slightly in older age groups (over 70 years). The prevalence of MASLD is increasing worldwide, reflecting the increasing incidence of obesity, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome. The elderly are particularly susceptible to MASLD due to age-related metabolic changes, comorbidities. Aging is associated with changes in lipid metabolism, insulin resistance, and increased fat mass, which predispose the elderly to hepatic lipid accumulation and subsequent liver damage. In addition, age-related decline in the liver's regenerative capacity may exacerbate the progression of hepatic steatosis to advanced stages such as steatohepatitis and hepatic fibrosis. However, MASLD in the elderly remains under-recognized and under-diagnosed, posing challenges for timely intervention and treatment. Prospects for addressing MASLD in the elderly emphasize the importance of comprehensive geriatric assessment, including evaluation of metabolic health and liver function.

Keywords: metabolically associated steatotic liver disease, elderly, prevalence, age-related changes, aging, hyperlipidemia, prognosis, polymorbidity, mortality, fibrosis, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis

For citation: Karshina O.O. Prevalence of metabolically associated steatotic liver disease in the elderly: analysis and perspectives. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):20–6. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K724>

Введение

Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени (МАСБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), представляет собой распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся увеличением жировых отложений в органе, и ассоциируется с метаболической дисфункцией [1, 2]. В настоящее время распространенность МАСБП у населения развитых стран принимает форму неинфекционной пандемии, основными факторами роста которой являются ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД 2) [2, 3]. Глобальная распространенность МАСБП достигает до 25 %, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке, Азии, США и Европе. МАСБП представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, являясь независимым фактором развития ряда сопутствующих заболеваний, таких как СД 2, артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного обмена, атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4, 5]. МАСБП оказывает косвенное влияние на общество в виде ранней смертности, снижения качества жизни, связанного со здоровьем. Отсутствие эффективных и устойчивых терапевтических вмешательств, способных остановить прогрессирование заболевания и снизить сопутствующие патологические состояния и смертность, делает данный факт серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Также следует отметить, что в мире наблюдается не только рост численности пожилых людей, но и увеличение их доли в общем составе населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. представители старших возрастных групп будут составлять 1/6 населения Земли [6]. В связи с этим, анализируя геронтологические аспекты МАСБП, следует отметить, что старение населения требует особого внимания к диагностике, лечению и профилактике социально значимых заболеваний, включая метаболически ассоциированные расстройства.

Цель обзора – актуализация информации современного состояния изученности МАСБП у больных пожилого возраста на основе анализа современных источников по данной проблеме.

Новая дефиниция

В 2020 г. был проведен международный консенсус, целями которого стали всесторонний анализ существующей классификации НАЖБП и обсуждение необходимости ее пересмотра [1]. В рамках этого исследования группа экспертов из 22 стран предложила внедрить новую терминологию, заменив термин «неалкогольная жировая болезнь печени» на более универсальное и менее зависимое от других заболеваний печени понятие – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП). Этот термин универсальнее и проще. Ключевым диагностическим критерием НАЖБП является наличие подтвержденного стеатоза печени, сопровождающегося хотя бы одним из следующих факторов: избыточная масса тела или ожирение, СД 2 или наличие метаболической дисфункции [1]. Вместе с тем дополнительные критерии в диагностике МАЖБП также включают 39 % пациентов со стеатозом печени и помогут улучшить диагностику у пациентов, имеющих высокую степень активности заболевания для проведения раннего вмешательства, чем предыдущие критерии НАЖБП [7].

Через 3 года, в июне 2023 г., на конгрессе Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) с участием лидеров многонациональных обществ по изучению заболеваний печени (Латиноамериканской ассоциации по изучению ожирения (ALEH), Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) термины «неалкогольная» и «жировая» в названии заболевания были признаны стигматизирующими определениями. Эта пересмотренная номенклатура направлена на повышение точности и смягчение

негативных коннотаций и потенциальной стигматизации, одновременно уточняя понимание патологии и классификацию заболеваний печени. Для жирового перерождения печени любой этиологии предложено использовать термин «стеатозная болезнь печени», а МАЖБП рекомендовано называть термином «метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени». МАСБП охватывает пациентов со стеатозом печени и наличием по крайней мере 1 из 5 кардиометаболических факторов риска:

- 1) индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² или окружность талии более 94 см (для мужчин) и более 80 см (для женщин);
- 2) уровень глюкозы в сыворотке крови натощак более 5,6 ммоль/л (100 мг/дл), или уровень глюкозы после нагрузки через 2 ч более 7,8 ммоль/л (140 мг/дл), или СД 2;
- 3) артериальное давление не менее 130/80 мм рт. ст. или получение гипотензивной терапии;
- 4) уровень триглицеридов в плазме крови более 1,70 ммоль/л (150 мг/дл) или гиполипидемическая терапия;
- 5) уровень липопротеинов высокой плотности в плазме крови менее 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) для женщин или гиполипидемическое лечение при отсутствии другой этиологической причины [8].

Таким образом, результаты многочисленных исследований по НАЖБП значительно повлияли на понимание и диагностику данного заболевания. Внесение изменений в номенклатуру и разработка новых классификационных подходов позволяют более точно определить степень повреждения и разработать эффективные методы лечения и профилактики МАСБП.

Стеатоз печени у пожилых людей

Стеатоз печени часто встречается у пожилых людей, у которых он несет более существенное бремя печеночных (стеатогепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)), внепеченочных (ожирение, дислипидемия, СД 2, поликистоз яичников, синдром обструктивного апноэ сна, стеатоз поджелудочной железы) проявлений, осложнений (атеросклероз, АГ, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и синдром обструктивного апноэ сна) и внепеченочных новообразований (рак толстого кишечника или молочной железы), чем у более молодых пациентов. Следовательно, надлежащее выявление и мониторинг этого состояния представляют важные задачи для гериатров и гепатологов, кардиологов, терапевтов. Кроме этого, важным моментом данного вопроса считается выявление взаимосвязи между МАСБП и гериатрическими синдромами, такими как саркопения, мультиморбидность, полипрагмазия и деменция. Правильная стратегия лечения больных данной категории должна учи-

тывать инволютивные изменения организма пожилых пациентов, что требует мультидисциплинарного подхода к разработке вопросов профилактики и лечения данной патологии.

С возрастом печень претерпевает существенные изменения в структуре и функциях, которые связаны со значительным нарушением многих метаболических и детоксикационных функций печени [9]: усиление фиброза с уменьшением процента жира при биопсии печени [10]; уменьшенный размер печени отражает снижение печеночного кровотока [11], потеря регенеративной способности, т.е. «репликативное старение» [12], а также усиление воспалительных изменений на фоне «воспалительного старения» с пагубным влиянием на регенеративный ответ [13], дефектную аутофагию [14], снижение системы очистки печени от свободных радикалов приводит к усилению окислительного стресса, возникающего в основном в результате неферментативных процессов в печени [11], и усугублению употребления этанола [15]. Вызывает беспокойство тот факт, что у пожилых пациентов по мере увеличения возраста наблюдаются более серьезные биохимические, гематологические и гистологические изменения [10].

Распространенность метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени среди пожилых людей

Стеатозная болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, является термином для обозначения НАЖБП с июня 2023 г. и будет использоваться вместо НАЖБП в данном обзоре. Глобальная распространенность МАСБП оценивается в 25 % и является ведущей причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью [16]. Распространенность МАСБП среди пожилых людей значительно выше и составляет около 40,3 % среди лиц 60–74 лет и 39,2 % у людей старше 74 лет, что обычно ассоциируется с более высоким риском смерти, особенно в группе 60–74 лет [17].

У пожилых людей показатели гендерной распространенности стеатоза печени различаются. В ряде исследований описывается феномен так называемой перевернутой U-образной кривой, согласно которому распространенность МАСБП достигает пика в зрелом и пожилом возрасте, после чего в старших возрастных группах наблюдается снижение распространенности МАСБП. Так, в исследовании, проведенном Y. Eguchi и соавт. среди пациентов из Японии, распространенность среди мужчин в возрасте 40–49 лет составила около 45 %, в то время как у лиц в возрасте 70 лет и старше она снизилась до 25 %. У женщин наибольшая распространенность жировой дистрофии печени наблюдается в возрастной группе 60–69 лет и составляет 31 %, в то время как среди лиц старше 70 лет этот показатель снижается до 20 % [18]. В другом исследовании, проведенном P. Golabi и соавт. с участием 3271 пожилого человека из США, общая распространенность

заболевания (для обоих полов) была несколько ниже в группе людей старше 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте 60–74 лет (39,2 % против 40,3 % соответственно) [17].

Однако не все исследования показывают кривую с «перевернутой U-образной» тенденцией. Метаанализ глобальной распространенности стеатогепатита продемонстрировал последовательное увеличение этого показателя во всех возрастных группах, начиная с 30–39 до 70–79 лет. Однако данные для группы старше 70 лет были получены только в результате одного исследования, проведенного Z. Younossi и соавт., что может вызвать определенную предвзятость [19]. В двух более поздних исследованиях подтверждена гипотеза о «выживании предвзятости». В одном из них, проведенном Н. Miyaaki и соавт. в азиатской когорте пациентов младше 60 лет, реже наблюдалась тяжелая степень стеатоза, в то время как возраст старше 60 лет был связан с более высоким риском развития тяжелого фиброза (стадии III или IV) [20]. Во втором исследовании в более крупной когорте пациентов из Великобритании показано, что пожилые пациенты со стеатозом имеют более высокое бремя факторов риска развития стеатоза печени, а именно АГ, СД 2, гиперлипидемии или ожирения. Показатель фиброза также был значительно выше у пациентов старшего возраста (≥ 60 лет). Уровни сывороточных маркеров, связанных с печенью, также указывали на более тяжелое заболевание печени в старшей когорте пациентов. Важно отметить, что J. Frith и соавт. не наблюдали различий в сопутствующих заболеваниях между разными возрастными группами, предполагая, что более тяжелое заболевание у пожилых пациентов напрямую связано с МАСБП [10].

В исследовании Y.P. Huang и соавт. распространенность МАСБП варьировала в зависимости от пола и возраста, причем люди с высоким ИМТ подвергались наибольшему риску развития стеатоза печени. Так, общая распространенность МАСБП в популяции составила 40,76 %. Показатели распространенности были значительно выше у мужчин (49,42 %), чем у женщин (27,97 %). Самая высокая распространенность была у мужчин в возрасте 40–49 лет (54,04 %) и женщин в возрасте 60–69 лет (43,44 %). Во всех группах ИМТ был выше у мужчин, чем у женщин. Как у мужчин, так и у женщин более высокий ИМТ был связан с риском МАСБП, особенно при ИМТ не менее 31,9 кг/м² [21]. В исследовании D. Clayton-Chubb и соавт. были обследованы 9097 австралийцев в возрасте не менее 70 лет для выявления МАСБП. Средний возраст исследуемой популяции составил $75,1 \pm 4,3$ года, мужчин было 45,0 %. Почти у трети (33,0 %) выявлена МАСБП, и ее распространенность снижалась с возрастом. МАСБП отрицательно коррелировала с социальным преимуществом и толерантностью к физической нагрузке и положительно – с СД 2, АГ (снижение аб-

солютного риска (САР) 1,31; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,41), мужским полом (САР 1,66; 95 % ДИ 1,57–1,74), преаестений (САР 1,99; 95 % ДИ 1,82–2,12) и астенией (САР 2,36; 95 % ДИ 2,16–2,56). При учете критериев МАСБП и НАЖБП совпадали на 100 % [22]. Результаты этого исследования на большей группе относительно здоровых пожилых людей, проживающих в сообществе, показывают, что МАСБП встречается часто, уменьшается с возрастом, связана с ухудшением метаболического здоровья, социальным неблагополучием и старческой астенией [22].

Полиморбидность

В старших возрастных группах высокую частоту МАСБП можно объяснить также присутствием пусковых факторов риска МАСБП, включая АГ, СД 2, гиперлипидемию и ожирение. МАСБП у пожилых пациентов может иметь серьезные последствия. Интересно, что распространенность жировой дистрофии печени, по-видимому, достигает максимума в возрасте 40–50 лет у мужчин и 60–69 лет у женщин, часто незначительно снижаясь в старших возрастных (>70 лет) когортах. Кроме этого, некоторые факторы риска развития МАСБП, такие как АГ, СД 2, гиперлипидемия и ожирение, выше у пожилых людей. Упомянутые заболевания могут накапливаться у пожилых пациентов, что приводит к возникновению у них так называемого состояния полиморбидности. Во многих исследованиях установлена взаимосвязь между полиморбидностью и возрастом; ученые отмечают значительный рост числа сопутствующих заболеваний с увеличением возраста [23, 24]. По данным M. van den Akker и соавт., распространенность полиморбидности у людей младше 19 лет составляет около 10 %, в то время как среди лиц старше 60 лет она возрастает до 78 % [25]. В исследовании M. Fortin и соавт. зафиксировано, что полиморбидность наблюдается у 93 % пациентов среднего возраста и у 98 % среди старшей возрастной группы [26]. При этом среднее количество хронических заболеваний колеблется от 2,8 у молодых людей до 6,4 у лиц старше 65 лет [26]. Л.Б. Лазебник и соавт. провели анализ числа заболеваний у пациентов старше 60 лет в зависимости от возраста. В ходе исследования были получены следующие данные: среднее количество заболеваний на пациента составляет $5,2 \pm 1,7$ для возрастной группы 60–65 лет, $5,4 \pm 1,4$ для 66–70 лет, $7,6 \pm 1,7$ для 71–75 лет, $5,8 \pm 1,6$ для 76–80 лет, $5,8 \pm 1,8$ для 81–85 лет, $4,4 \pm 1,6$ для 86–90 лет и $3,2 \pm 0,5$ для долгожителей в возрасте 91–95 лет [27].

Учитывая рост количества заболеваний с возрастом, необходимо уделять особое внимание наблюдению за пожилыми пациентами в целях раннего выявления и лечения стеатоза печени и его осложнений. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь разработать эффективные стратегии профилактики и лечения этого заболевания у пожилых людей.

Долгосрочный прогноз и маркеры смертности

У пациентов с МАСБП наблюдаются повышенные показатели как общей, так и специфической связанной с печенью смертности по сравнению с данными в общей популяции. За 18,5 года общая смертность составила 60 % у 131 пациента из США с гистологически подтвержденной МАСБП без существенной разницы между наличием метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) и его отсутствием, но смертность, связанная с патологией печени (6,9 %), была выше при МАСГ, чем без него (17,5 % против 2,7 %) [28]. Основными факторами риска общей смертности были ишемическая болезнь сердца (13 %) и внепеченочные злокачественные новообразования (8 %) [28]. Однако наличие СД 2, пожилой возраст, снижение уровня альбумина и повышение уровня щелочной фосфатазы были идентифицированы как независимые предикторы осложнений, связанных с патологией печени, и смертности [28].

В Швеции общенациональное когортное исследование охватило 10 568 пациентов с МАСБП, подтвержденной данными биопсии [29]. За 14 лет наблюдения умерли 4338 пациентов с МАСБП, что характеризовалось значительно более высоким уровнем смертности по сравнению с контрольной группой (28,6 против 16,9 на 1 тыс. человек) [30]. В этом исследовании приводятся данные об увеличении смертности не только среди пациентов с фиброзом (18,4 на 1 тыс. человек) или циррозом (53,6 на 1 тыс. человек), но и среди пациентов с простым стеатозом (8,3 на 1 тыс. человек) и нефиброзным МАСГ (13,4 на 1 тыс. человек) [29]. Сущность вышеизложенного сводится к тому, что все гистологические стадии МАСБП связаны с более высокой общей смертностью, и эта ассоциация зависит от тяжести заболевания [29].

Следует отметить, что зарегистрированные показатели смертности среди пациентов с МАСБП вызывают опасения относительно потенциальной предвзятости, поскольку они преимущественно относятся к подгруппам пациентов, которые были специально направлены на инвазивные диагностические процедуры, и, таким образом, могут завышать фактическую смертность.

Для того чтобы лучше определить прогностические маркеры как общей смертности, так и смертности от конкретного заболевания, M. Ekstedt и соавт. собрали данные 229 пациентов с МАСБП, подтвержденные биопсией, со средним сроком наблюдения 26 лет. По сравнению с контрольной группой у пациентов с МАСБП были более высокий уровень смертности (относительный риск (ОР) 1,3) и повышенный риск ССЗ, ГЦК и цирроза печени (ОР 1,6; 6,6 и 3,2 соответственно) [30]. У пациентов с фиброзом III–IV стадий независимо от активности наблюдалась повышенная смертность (ОР 3,3; 95 % ДИ 2,3–4,8; $p < 0,001$).

В другое ретроспективное когортное исследование H. Hagström и соавт. были включены 646 пациентов

с МАСБП, подтвержденной данными биопсии, и лица контрольной группы в соотношении 1:10, сопоставимые по возрасту, полу и месту проживания. За средний период наблюдения 20 лет у 12 % пациентов с МАСБП и у 2 % лиц контрольной группы развилось тяжелое заболевание печени (цирроз, декомпенсация/недостаточность печени или ГЦК) ($p < 0,001$). После корректировки на возраст, пол и СД 2 заметное повышение вероятности осложнений, связанных с циррозом, или ГЦК наблюдали у пациентов с фиброзом III стадии (ОР 4,3; 95 % ДИ 1,6–11,4; $p = 0,003$) и IV стадии (ОР 42,4; 95 % ДИ 15,6–115,3; $p < 0,001$), но не со II стадией (ОР 2,0; 95 % ДИ 0,8–5,1) [31].

Наконец, в более крупном метаанализе R.S. Taylor и соавт., охватывающем 13 исследований и 4428 пациентов, стадия фиброза вновь стала значимым предиктором смертности от всех причин, событий и смертности, связанной с НАЖБП, независимо от потенциальных факторов, препятствующих развитию заболевания [32]. Таким образом, стадия фиброза представляет собой наиболее сильный предиктор большинства серьезных исходов среди пациентов с МАСБП.

Перспективы дальнейших исследований

С учетом того что МАСБП сокращает ожидаемую продолжительность жизни примерно на 4–5 лет, а также является независимым фактором риска ССЗ, проонкогенным фактором, важно своевременно диагностировать данную патологию, чтобы снизить связанную с ней смертность. В будущем необходимы более крупные исследования, которые глубже проанализируют возможные источники предвзятости, связанные с включением в исследования пожилых людей. Кроме этого, важно будет провести сравнительный анализ между гендерными когортами, учитывая, что женщины, как правило, заболевают МАСБП в более старшем возрасте, при наступлении менопаузы. Полученные результаты помогут оптимизировать существующие подходы к лечению и диагностике патологии печени. Вопрос о том, обусловлена ли более низкая распространенность МАСБП среди пожилых людей эффектом отбора, или же это связано с возрастными изменениями в печени и различиями в образе жизни между старшим и более молодым поколениями, требует дополнительных исследований.

Заключение

Метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени представляет собой серьезную проблему здравоохранения, особенно среди пожилых людей, у которых заболевание часто сопровождается более тяжелыми проявлениями, такими как фиброз, цирроз и ГЦК, а также полиморбидностью. В 2020 г. важным достижением было изменение номенклатуры, которая теперь акцентирует внимание на ее связи с ожирением, СД 2 и другими метаболическими расстройствами,

что помогает более точно идентифицировать факторы риска и разработать стратегию диагностики и лечения МАСБП. Особенно важно то, что старение организма сопровождается значительными метаболическими изменениями и нарушениями в клетках печени, которые делают людей старших возрастных групп более уязвимыми к прогрессированию стеатоза печени, повышая риск развития фиброза, цирроза печени и ГЦК. Следует отметить, что распространенность МАСБП часто достигает пика в среднем возрасте, среди пожилых людей она остается также высокой, что обусловлено множеством факторов, включая полиморбидность и взаимодействие с другими заболеваниями, такими

как инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия и СД 2. С учетом долгосрочных последствий МАСБП, включая повышенную смертность, особенно от ССЗ и осложнений со стороны печени, такие как фиброз, ГЦК, необходимо продолжать усилия по более раннему выявлению и лечению этой патологии у пожилых пациентов. Для эффективной борьбы с МАСБП в будущем необходимо провести дополнительные исследования, направленные на понимание влияния возрастных изменений на развитие стеатоза печени, а также на оптимизацию методов диагностики и лечения с учетом гендерных и возрастных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Lim S., Kim J.W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32(7):500–14. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.008
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020. Maev I.V., Kucheryavy Yu.A., Andreev D.N. The liver and biliary tract in the metabolic syndrome: a manual for physicians. Moscow, 2020. (In Russ.).
- Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71(4):793–801. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021
- Kaya E., Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD): a multi-systemic disease beyond the liver. *J Clin Transl Hepatol* 2022;10(2):329–38. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00178
- Всемирная организация здравоохранения. Старение и здоровье. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> WHO. Ageing and health. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Huang S.C., Su H.J., Kao J.H. et al. Clinical and histologic features of patients with biopsy-proven metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Gut Liver* 2021;15(3):451–8. DOI: 10.5009/gnl20218
- Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol* 2024;29(1):101133. DOI: 10.1016/j.aohp.2023.101133
- Jones K., Timchenko L., Timchenko N.A. The role of CUGBP1 in age-dependent changes of liver functions. *Ageing Res Rev* 2012;11(4):442–9. DOI: 10.1016/j.arr.2012.02.007
- Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;55(6):607–13. DOI: 10.1159/000235677
- Anantharaju A., Feller A., Chedid A. Aging liver. A review. *Gerontology* 2002;48(6):343–53. DOI: 10.1159/000065506
- Jin J., Wang G.L., Timchenko L., Timchenko N.A. GSK3beta and aging liver. *Aging (Albany NY)* 2009;1(6):582–5. DOI: 10.18632/aging.100060
- Singh P., Goode T., Dean A. et al. Elevated interferon gamma signaling contributes to impaired regeneration in the aged liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(9):944–56. DOI: 10.1093/gerona/66(9)944
- Zhang C., Cuervo A.M. Restoration of chaperone-mediated autophagy in aging liver improves cellular maintenance and hepatic function. *Nat Med* 2008;14(9):959–65. DOI: 10.1038/nm.1851
- Mallikarjuna K., Shanmugam K.R., Nishanth K. et al. Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol* 2010;44(6):523–9. DOI: 10.1016/j.alcohol.2010.07.004
- Riazi K., Azhari H., Charette J.H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(9):851–61. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- Golabi P., Paik J., Reddy R. et al. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):56. DOI: 10.1186/s12876-019-0972-6
- Eguchi Y., Hyogo H., Ono M. et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012;47(5):586–95. DOI: 10.1007/s00535-012-0533-z
- Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
- Miyaaki H., Ichikawa T., Nakao K. et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int* 2008;28(4):519–24. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01614.x
- Huang Y.P., Zhang S., Zhang M. et al. Gender-specific prevalence of metabolic-associated fatty liver disease among government employees in Tianjin, China: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2021;11(12):e056260. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056260
- Clayton-Chubb D., Kemp W.W., Majeed A. et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in older adults is associated with frailty and social disadvantage. *Liver Int* 2024;44(1):39–51. DOI: 10.1111/liv.15725
- Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *PMЖ. Медицинское обозрение* 2018;2(11):26–9. Ekusheva E.V. An elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review* 2018;2(11):26–9. (In Russ.).

24. Liu J., Ma J., Wang J. et al. Comorbidity analysis according to sex and age in hypertension patients in China. *Int J Med Sci* 2016;13(2):99–107. DOI: 10.7150/ijms.13456
25. Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol* 2001;54(7):675–9. DOI: 10.1016/s0895-4356(00)00358-9
26. Fortin M., Bravo G., Hudon C. et al. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann Fam Med* 2005;3(3):223–8. DOI: 10.1370/afm.272
27. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Дроздов В.Н., Ефремов Л.И. Полипрагмазия: гериатрический аспект проблемы. *Consilium Medicum* 2007;9(12):29–34. Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Drozdov V.N., Efremov L.I. Polypharmacy: geriatric aspect of the problem. *Consilium Medicum* 2007;9(12):29–34. (In Russ.).
28. Rafiq N., Bai C., Fang Y. et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(2):234–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.005
29. Simon T.G., Roelstraete B., Khalili H. et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70(7):1375–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786
30. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61(5):1547–54. DOI: 10.1002/hep.27368
31. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67(6):1134–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027
32. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S. et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158(6):1611–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.043

ORCID автора / ORCID of author

О.О. Каршина / O.O. Karshina: <https://orcid.org/0009-0008-9077-7679>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

ТРУДНОЛЕЧИМЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ПРЕДИКТОРЫ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ (АНАЛИЗ ДАННЫХ МОСКОВСКОГО ЕДИНОГО РЕГИСТРА АРТРИТОВ)

Е. В. Жиляев¹⁻³, Г. В. Лукина^{4,5}, Е. Н. Кольцова⁴, Е. И. Шмидт⁶, К. А. Лыткина⁷, И. В. Пожаров^{3,8}

¹АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, Баррикадная, 2/1;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское ш., 34а;

⁶ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский просп., 8;

⁷ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129336 Москва, ул. Стартовая, 4;

⁸ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Евгений Валерьевич Жиляев zhilyayev@mail.ru

Цель исследования – выявление факторов, связанных с возникновением состояния труднолечимости ревматоидного артрита (РА), отражающих особенности как пациента и его заболевания, так и предшествовавшего лечения.

Материалы и методы. В анализ включены данные пациентов с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА). Все они получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП). До этого все пациенты получали лечение тсБПВП. В группу труднолечимых включались пациенты, попытки лечения которых первыми 2 классами препаратов ГИБП/тсБПВП не были успешными и их продолжили. К нетруднолечимым отнесены пациенты, у которых попытка лечения ГИБП/тсБПВП 1-го или 2-го по счету класса препаратов оказалась эффективной и лечение соответствующим препаратом продолжалось не менее 2 лет. Все остальные случаи были исключены из анализа. Исследованы различия между 2 группами пациентов по демографическим, антропометрическим показателям, а также параметрам, описывающим особенности заболевания, клинические проявления дебюта и дальнейшего течения заболевания. Из показателей, продемонстрировавших значимые различия между группами, в рамках множественной линейно-регрессионной модели путем прямого пошагового отбора были выделены значимые независимые предикторы труднолечимости. Данные о лечении исследовались в рамках многофакторной линейно-логистической модели с включенными отобранными значимыми независимыми предикторами достижения состояния труднолечимости (резистентности к лечению).

Результаты. В исследование включены 1044 пациента, из которых 112 (10,7 %) пациентов отнесены к группе труднолечимых. В качестве значимых независимых предикторов резистентности к лечению выделены: сообщения пациентов о повышении температуры тела (более 38 °С) в дебюте заболевания ($p < 0,001$) и припухании кистей в течение заболевания ($p = 0,033$), наличие ревматоидных узелков ($p = 0,022$), а также относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу ($p = 0,021$). Обнаружена значимая связь между применением в качестве препаратов первой линии ГИБП/тсБПВП и последующим отнесением пациента к категории труднолечимых ($p = 0,013$). При этом у пациентов, получавших в первой линии таргетной терапии тофацитиниб или ритуксимаб, риск последующей труднолечимости был значимо меньше, чем у получавших ингибиторы фактора некроза опухоли (иФНО): относительный риск (ОР) 0,017, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,72 и ОР 0,47, 95 % ДИ 0,22–0,98 соответственно. При анализе второй линии таргетной терапии обнаружилось значимое преимущество этанерцепта перед некоторыми другими классами ГИБП/тсБПВП в отношении риска последующей труднолечимости. Так, для других препаратов класса иФНО ОР составил 2,48 (95 % ДИ 1,13–5,44, $p = 0,023$), для абатацепта – 3,15 (95 % ДИ 1,488–6,68, $p = 0,003$) и для тоцилизумаба – 2,57 (95 % ДИ 1,03–6,40, $p = 0,043$).

Заключение. Анализ данных регистра пациентов в условиях реальной клинической практики позволил выделить пациентов, достаточно точно соответствующих критериям Европейского альянса ассоциаций ревматологов труднолечимого РА и точно им не соответствующих. При сравнительном анализе групп выявлены предикторы отнесения пациента к труднолечимым. На основании перечисленных признаков может быть выделена группа высокого риска резистентности к лечению ГИБП/тсБПВП. Полученные результаты дают основания к предпочтительному применению у таких пациентов на первой линии лечения тофацитиниба или, возможно, других ингибиторов янус-киназы, а на второй линии – этанерцепта.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, предиктор, ингибитор фактора некроза опухоли, этанерцепт, абатацепт, ингибитор янус-киназы, JAK-киназы, ритуксимаб, ингибитор интерлейкина-6, когортное исследование, реальная клиническая практика

Для цитирования: Жилиев Е.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н. и др. Труднолечимый ревматоидный артрит: предикторы и возможности предупреждения (анализ данных Московского единого регистра артритов). Клиницист 2024;18(4):27–36. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K726>

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: predictors and prevention possibilities (analysis of the Moscow unified register of arthritis data)

E. V. Zhilyaev¹⁻³, G. V. Lukina^{4,5}, E. N. Koltsova⁴, E. I. Schmid⁶, K. A. Lytkina⁷, I. V. Pozharov^{3,8}

¹European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N. I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

⁴A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵V. A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology; 34a Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁶N. I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

⁷War Veterans Hospital No. 3, Moscow Department of Health; 4 Startovaya St., 129336 Moscow, Russia;

⁸M. F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Evgeny Valeryevich Zhilyaev zhilyayev@mail.ru

Aim. To search for factors associated with the occurrence of a difficult-to-treat state, reflecting the characteristics of both the patient and his disease, as well as preceding treatment.

Materials and methods. The analysis includes data of patients with rheumatoid arthritis (RA) from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR). All included patients received biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) and/or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Prior to this, all patients were treated with tsDMARDs. The group of difficult-to-treat patients included persons in whom attempts to treat bDMARDs/tsDMARDs with the first two classes of drugs were not successful, and attempts to use bDMARDs/tsDMARDs were continued. Patients in whom an attempt to treat bDMARDs/tsDMARDs of the first or second class proved effective and treatment with the appropriate drug lasted at least 2 years are not difficult-to-treat. All other cases were excluded from the analysis. The differences between the two groups were studied according to various indicators, including demographic, anthropometric, indicators describing the features of the disease, clinical manifestations of the onset and further course of the disease. From the indicators that demonstrated significant differences between the groups, significant independent predictors of difficult-to-treat state were identified within the linear-logistic regression model by forward stepwise selection. Data describing preceding treatment were analyzed within the framework of a multifactorial linear logistic model with included selected independent predictors of achieving difficult-to-treat state (resistance to treatment).

Results. In the study were included 1044 patients, including 112 patients (10.7 %) were classified as difficult-to-treat. As significant independent predictors of treatment resistance, the following were identified: a patient's message about an increase in body temperature at the onset of the disease of more than 38°C ($p < 0.001$); a patient's message about swelling of the hands during the disease ($p = 0.033$); the presence of rheumatoid nodules ($p = 0.022$); a relatively short time since the appearance of joint pain till contacting a doctor ($p = 0.021$). A significant relationship was found between bDMARD/tsDMARD used as first-line drug and the subsequent categorization of the patient as difficult-to-treat ($p = 0.013$). In patients receiving tofacitinib or rituximab in the first line of targeted therapy, the risk of subsequent treatment resistance was significantly lower than in patients receiving tumor necrosis factor inhibitors (tFNi): relative risk (RR) 0.017, 95 % confidence interval (CI) 0.04–0.72 and RR 0.47, 95 % CI 0.22–0.98, respectively. The analysis of the second line of targeted therapy revealed a significant advantage of etanercept over some other classes of bDMARDs/tsDMARDs

in terms of the risk of subsequent treatment resistance. Thus, RR for other drugs of the iFNO class was 2.48 (95 % CI 1.13–5.44, $p = 0.023$); for abatacept – 3.15 (95 % CI 1.488–6.68, $p = 0.003$), and for tocilizumab – 2.57 (95 % CI 1.03–6.40; $p = 0.043$).

Conclusion. The analysis of data from the registry of patients who were in real clinical practice made it possible to identify patients who accurately meet criteria of the European Alliance of Associations for Rheumatology for difficult-to-treat RA and patients who exactly do not meet them. A comparative analysis of the groups revealed predictors of following classifying the patient as difficult-to-treat. Based on the listed signs, high-risk groups of resistance to treatment with bDMARDs/tsDMARDs can be identified. The results obtained give grounds for the preferred use in such patients on the first line of treatment of tofacitinib or, possibly, other JAK kinase inhibitors, and on the second line of etanercept.

Keywords: difficult-to-treat rheumatoid arthritis, predictor, tumor necrosis factor inhibitor, etanercept, abatacept, JAK kinase inhibitor, rituximab; interleukin-6 inhibitor; cohort study; real clinical practice

For citation: Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Koltsova E.N. et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: predictors and prevention possibilities (analysis of the Moscow unified register of arthritis data). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4): 27–36. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K726>

Введение

Эффективность лечения ревматоидного артрита (РА) в последние два десятилетия значительно возросла. Во многом это связано с развитием концепции лечения до цели (treat-to-target), подразумевающей планомерное наращивание интенсивности противовоспалительной терапии до достижения ремиссии или, при невозможности, низкой активности заболевания в сочетании с тщательным контролем результатов лечения и активности заболевания. Другим фактором, позволившим повысить успешность лечения, стало широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). Их применение позволило добиваться ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов, не ответивших на лечение традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако даже в настоящее время остается значительная доля больных, у которых целей лечения (ремиссии или низкой активности болезни) не удается достичь, несмотря на применение и БПВП, и ГИБП и тсБПВП. Осознание необходимости разработки специфических подходов к лечебной тактике у таких пациентов привело к формированию понятия «труднолечимый ревматоидный артрит». К нему были отнесены случаи, когда заболевание лечилось в соответствии с действующими рекомендациями Европейского альянса ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и при этом (после неудачной терапии БПВП) отмечалась неудача при применении 2 и более препаратов ГИБП или тсБПВП (с различными механизмами действия). Кроме того, у таких больных должны наблюдаться признаки, указывающие на активное и/или прогрессирующее заболевание. И в качестве третьего обязательного условия признания случая труднолечимым требуется соответствующее мнение ревматолога и/или пациента [1].

Определение понятия труднолечимого РА позволило скоординировать усилия по изучению данной проблемы, оценить ее распространенность и начать выработать тактические подходы к ее преодолению [2].

Цель исследования — выявление факторов, связанных с возникновением состояния труднолечимости, отражающих особенности как пациента и его заболевания, так и предшествовавшего лечения.

Материалы и методы

Проанализированы данные пациентов с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА). В Регистр включаются пациенты, которые:

- соответствуют критериям РА Американской ассоциации ревматизма (Arthritis and Rheumatism Associates, ARA) 1987 г. или Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR)/Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2010 г.;
- получают ГИБП или тсБПВП в счет бюджетных средств;
- проживают в Москве;
- подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Эпизод лечения ГИБП или тсБПВП считали успешным, если лечение препаратом продолжалось не менее 24 мес и на фоне лечения препаратом было подтверждено достижение низкой активности или ремиссии заболевания по индексу активности заболевания в 28 суставах (Disease Activity Score in 28 joints, DAS28) (С-реактивный белок, СРБ) или клиническому индексу активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI), а также эпизоды, когда лечение было прекращено до 24 мес вследствие достижения стойкой ремиссии РА. Эпизод лечения считали неуспешным, если препарат был отменен в течение 12 мес с момента начала применения по причине неэффективности или

нежелательных явлений. Остальные эпизоды лечения рассматривались как случаи с неуточненной эффективностью.

В группу труднолечимых в рамках настоящего анализа включены пациенты, у которых попытки лечения ГИБП/тсБПВП первыми 2 классами препаратов были неуспешными и были продолжены. В группу нетруднолечимых отнесены больные РА, у которых попытка лечения ГИБП/тсБПВП 1-го или 2-го по счету класса оказалась эффективной. Все остальные случаи были исключены из анализа.

Статистический анализ

Однофакторные связи различных показателей с достижением состояния труднолечимости оценивались с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера (качественные и порядковые показатели) или с помощью робастного критерия сравнения средних Уэлча. Значимые независимые предикторы достижения состояния труднолечимости, характеризующие пациента и его заболевание, выделялись путем прямого пошагового отбора переменных в рамках многофакторной линейно-логистической модели из числа показателей, продемонстрировавших значимую однофакторную связь с состоянием труднолечимости. Данные о лечении исследовались в рамках многофакторной линейно-логистической модели с включенными отобранными значимыми независимыми предикторами достижения состояния труднолечимости.

Результаты

Характеристика обследованных больных

В исследование включены 1044 пациента, средний возраст которых составил $55,0 \pm 12,8$ года. В группе преобладали женщины (88,4 %). В качестве труднолечимых были расценены 112 (10,7 %) пациентов (95 % доверительный интервал (ДИ) 8,85–12,6 %), 65 пациентов не были включены в анализ ввиду невозможности отнести их ни к труднолечимыми, ни к нетруднолечимым в соответствии с использовавшимися в настоящем исследовании критериями. Препараты, применяемые в рамках первой и второй линий таргетной терапии, представлены на рис. 1. Следует отметить, что из ингибиторов янус-киназ (иJAKк) применялся только тофацитиниб, а из ингибиторов интерлейкина-6 (иИЛ-6) – почти исключительно тоцилизумаб. Класс анти-В-клеточных препаратов был представлен ритуксимабом, а блокаторов межклеточного взаимодействия – абатацептом. Из класса ингибиторов фактора некроза опухоли (иФНО) применялись все зарегистрированные препараты (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол и этанерцепт).

Предикторы труднолечимости

В процессе исследования однофакторных связей между различными характеристиками пациента и осо-

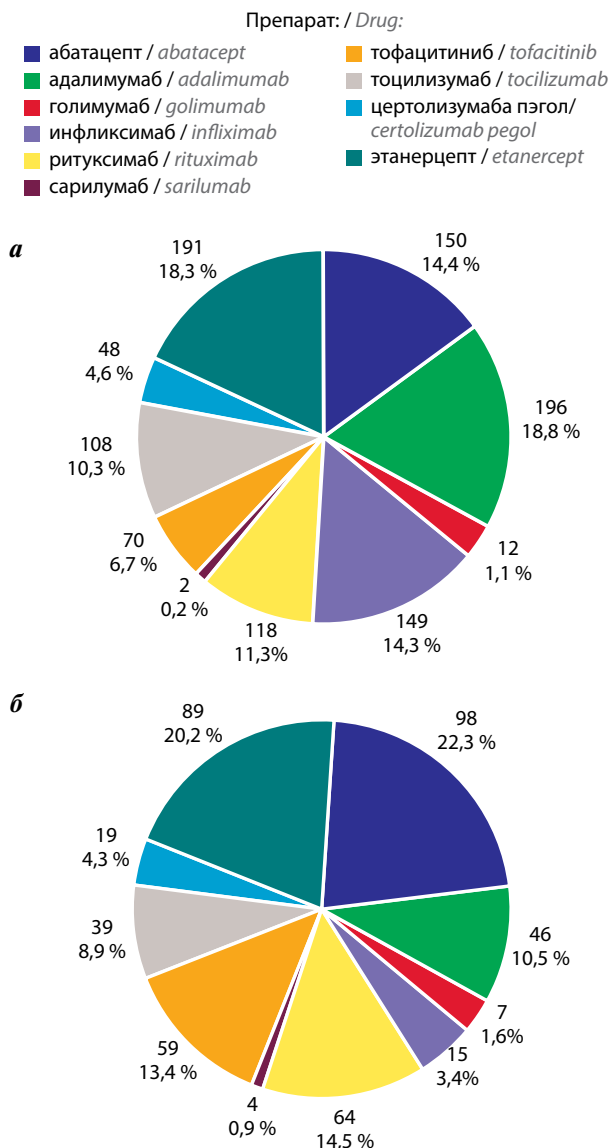


Рис. 1. Генно-инженерные и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, использовавшиеся в изучаемой популяции на первой (а) и второй (б) линиях таргетной терапии, n (%)
Fig. 1. Genetically engineered and targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs used in the studied population on the first (a) and second (b) lines of targeted therapy, n (%)

бенностями протекания у него РА выявлены следующие показатели, продемонстрировавшие статистически значимые ассоциации:

- активность заболевания на момент включения пациента в Регистр, социальное положение, статус курения;
- сообщение пациентом о повышении температуры тела в начале и в течение заболевания, припухании суставов кистей, общей слабости, болях в области копчика в течение заболевания;
- продолжительность периодов от появления боли в суставах до обращения к врачу и до установки диагноза РА (по сообщениям пациента), наличие ревматоидных узелков (на момент включения

в Регистр) и сопутствующего заболевания щитовидной железы (табл. 1 и 2).

Путем прямого пошагового отбора переменных из приведенных показателей сформирована линейно-логистическая модель, в соответствии с которой значимыми независимыми предикторами развития состояния труднолечимости можно считать:

- сообщение пациента о повышении температуры тела более 38 °С в дебюте заболевания;
- сообщение пациента о припухании кистей в течение заболевания;
- наличие ревматоидных узелков;
- относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Comparative characteristics of the patients included in the study

Показатель Indicator	Пациенты Patients			Значение p Value p	
	нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all		
	n = 932	n = 112	n = 1044		
Возраст, лет (M ± SD) Age, years (M ± SD)	55,1 ± 12,8	54,6 ± 12,81	55,0 ± 12,8	>0,05	
Женский пол, n (%) Female gender, n (%)	787 (84,4)	94 (83,9)	881 (84,4)	>0,05	
ИМТ, кг/м ² (M ± SD) BMI, kg/m ² (M ± SD)	26,33 ± 6,36	26,43 ± 5,56	26,34 ± 6,27	>0,05	
Возраст начала болезни, лет (M ± SD) Age of disease onset, years (M ± SD)	42,13 ± 15,14	41,70 ± 14,85	42,08 ± 15,11	>0,05	
Серопозитивные*, n (%) Seropositive*, n (%)	748 (80,3)	91 (81,3)	839 (80,4)	>0,05	
АЦЦП*, n (%) ADC*, n (%)	Не выявлено Not detected	85 (9,1)	11 (9,8)	96 (9,2)	>0,05
	Выявлено Revealed	390 (41,8)	56 (50,0)	446 (42,7)	
	Не исследовано Not investigated	457 (49,0)	45 (40,2)	496 (47,5)	
Клиническая стадия*, n (%) Clinical stage*, n (%)	Очень ранняя Very early	217 (24,5)	23 (21,3)	240 (24,2)	>0,05
	Ранняя Early	205 (23,2)	28 (25,9)	233 (23,5)	
	Развернутая Expanded	344 (38,9)	38 (35,2)	382 (38,5)	
	Поздняя Late	118 (13,3)	19 (17,6)	137 (13,8)	
Эрозии*, n (%) Erosion*, n (%)	Эрозивный Erosive	503 (54,0)	63 (56,3)	566 (54,2)	>0,05
	Неэрозивный Non-corrosive	203 (21,8)	31 (27,7)	234 (22,4)	
	Нет данных No data available	226 (24,2)	18 (16,1)	244 (23,4)	
Активность**, n (%) Activity**, n (%)	Низкая Low	36 (4,2)	2 (1,9)	38 (3,9)	0,007
	Умеренная Moderate	342 (39,4)	58 (55,2)	400 (41,2)	
	Высокая High	489 (56,4)	45 (42,9)	534 (54,9)	

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Indicator		Пациенты Patients			Значение <i>p</i> Value <i>p</i>
		нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all	
		<i>n</i> = 932	<i>n</i> = 112	<i>n</i> = 1044	
Социальное положение*, <i>n</i> (%) Social status*, <i>n</i> (%)	Работает/служит Works/serves	229 (24,6)	22 (19,6)	251 (24,0)	0,01
	Не работает Does not work	208 (22,3)	29 (25,9)	237 (22,7)	
	Пенсионер Retired people	458 (49,1)	55 (49,1)	513 (49,1)	
	Учащийся Student	18 (1,9)	3 (2,7)	21 (2,0)	
	Нет данных No data available	19 (2,0)	3 (2,7)	22 (1,7)	
Курение*, <i>n</i> (%) Smoking*, <i>n</i> (%)	Курил(а) раньше Smoked before	84 (9,0)	20 (17,9)	104 (10,0)	0,013
	Курит Smokes	116 (12,4)	17 (15,2)	133 (12,7)	
	Не курил(а) Did not smoke	732 (78,5)	75 (67,0)	636 (60,9)	
Лечение метотрексатом*, <i>n</i> (%) Treatment with methotrexate*, <i>n</i> (%)		506 (54,3)	54 (48,2)	560 (53,7)	>0,05
Прием глюкокортикоидов*, <i>n</i> (%) Taking glucocorticoids*, <i>n</i> (%)		590 (63,2)	76 (67,9)	666 (63,7)	>0,05

*Показатели оценены на момент включения в Регистр.

**Активность по DAS28 (С-реактивный белок) при включении в Регистр.

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation) – среднее \pm стандартное отклонение.

*The indicators are estimated at the time of inclusion in the Register.

**DAS28 (C-reactive protein) activity when included in the Register.

Note. BMI – a body mass index, ADC – an antibody to cyclic citrullinated peptide, $M \pm SD$ (mean \pm standard deviation) – mean \pm standard deviation.

Связь указанных показателей с отнесением пациента к труднолечимым представлена в табл. 3.

Влияние предшествовавшей терапии

Связь между отнесением пациента к труднолечимым и назначением таргетных препаратов, использовавшихся на первой и второй линиях лечения, была изучена в рамках описанной линейно-логистической модели. Обнаружена значимая связь между ГИБП/тсБПВП, использованными в качестве препаратов первой линии, и последующим отнесением пациента к категории труднолечимых ($p = 0,013$). При этом выявлены значимые различия в риске отнесения к труднолечимым между некоторыми классами иФНО (табл. 4). Так, если в качестве препарата первой линии использовался иЯКк (тофацитиниб), относительный риск (ОР) последующей труднолечимости составлял 0,17 (95 % ДИ

0,04–0,72). Также значимым было отличие риска при использовании в первой линии анти-В-клеточного препарата ритуксимаба. В сравнении с иФНО ОР составил 0,47 (95 % ДИ 0,22–0,98).

Анализ лечения второй линии проведен у 440 пациентов (в том числе у 112 отнесенных к труднолечимым и 328 – к нетруднолечимым) ввиду того, что у части нетруднолечимых пациентов уже 1-я попытка таргетной терапии была успешной и лечения второй линии они не получали. Значимой связи риска последующего отнесения пациента к категории труднолечимых с использованным классом препаратов не выявили. Однако обнаружено существенное различие рисков последующей труднолечимости между блокатором межклеточного взаимодействия абатацептом и иФНО (см. табл. 4). Для абатацепта ОР составил 1,90 (95 % ДИ 1,08–3,34, $p = 0,027$).

Таблица 2. Показатели, продемонстрировавшие значимую однофакторную связь с состоянием труднолечимости
Table 2. Indicators that demonstrated a significant one-factor relationship with the state of intractable

Показатель Indicator	Пациенты Patients			Значение p Value p	
	нетруднолечимые not difficult to treat	труднолечимые difficult to treat	все all		
	n = 932	n = 112	n = 1044		
Повышение температуры тела в дебюте заболевания*, n (%) An increase in body temperature at the onset of the disease*, n (%)	Не было Did not have	553 (59,3)	56 (50,0)	609 (58,3)	<0,001
	До 38 °C Up to 38 °C	298 (32,0)	33 (29,5)	331 (31,7)	
	Выше 38 °C Higher to 38 °C	81 (8,7)	23 (20,5)	104 (10,0)	
Повышение температуры тела в течение заболевания*, n (%) An increase in body temperature during the course of the disease*, n (%)	Не было Did not have	527 (56,5)	49 (43,8 %)	576 (55,2)	0,002
	До 38 °C Up to 38 °C	314 (33,7)	41 (36,6)	355 (34,0)	
	Выше 38 °C Higher to 38 °C	91 (9,8)	22 (19,6)	113 (10,8)	
Припухание суставов кистей в течение заболевания*, n (%) Swelling of the joints of the hands during the disease*, n (%)		754 (80,9)	100 (89,3)	854 (81,8)	0,028
Общая слабость в течение заболевания*, n (%) General weakness during the course of the disease*, n (%)		633 (67,9)	87 (77,7)	720 (69,0)	0,04
Боли в копчике в течение заболевания*, n (%) Pain in the coccyx during the disease*, n (%)		61 (6,5)	14 (12,5)	75 (7,2)	0,034
Время от появления боли в суставах до обращения к врачу, лет (M ± SD) Time from the onset of joint pain to medical treatment, years (M ± SD)		1,10 ± 3,49	0,40 ± 0,91	1,03 ± 3,31	0,001
Время от появления боли в суставах до установления диагноза, лет (M ± SD) Time from onset of joint pain to diagnosis, years (M ± SD)		2,43 ± 5,26	1,55 ± 3,24	2,33 ± 5,08	0,015
Наличие ревматоидных узелков, n (%) The presence of rheumatoid nodules, n (%)		177 (19,0)	31 (27,7)	208 (19,9)	0,034
Сопутствующее заболевание щитовидной железы, n (%) Concomitant thyroid disease, n (%)		263 (28,2)	19 (17,0)	282 (27,0)	0,033

*Показатели, оцененные на основании анкетного опроса пациента при включении в Регистр.

Примечание. M ± SD (mean ± standard deviation) – среднее ± стандартное отклонение.

*Indicators estimated on the basis of the patient's questionnaire upon inclusion in the Registry.

Note. M ± SD (mean ± standard deviation) – mean ± standard deviation.

В связи с особым механизмом действия этанерцепта проведен анализ связей таргетной терапии с последующей труднолечимостью с выделением этанерцепта в отдельный класс. Такое разделение практически не повлияло на результаты анализа первой линии таргетной терапии. Риск последующего отнесения пациента к труднолечимым для этанерцепта и других иФНО существенно не различался: ОР для иФНО-антител в сравнении этанерцептом составил 1,089 (95 % ДИ 0,63–1,88, p = 0,76). Однако при анализе второй линии обнаружилось значимое преимущество этанерцепта перед

некоторыми другими классами ГИБП/тсБПВП в отношении риска последующей труднолечимости. Так, ОР при использовании других препаратов класса иФНО составил 2,480 (95 % ДИ 1,13–5,44, p = 0,023). Для абатацепта ОР равнялся 3,15 (95 % ДИ 1,488–6,68, p = 0,003), для иИЛ-6 – 2,57 (95 % ДИ 1,03–6,40, p = 0,043).

Обсуждение

По мере расширения спектра препаратов и накопления опыта применения ГИБТ и тсБПВП в лечении РА все большую практическую значимость обретает

Таблица 3. Показатели, включенные в линейно-логистическую модель прогнозирования труднолечимости

Table 3. Indicators included in the linear-logistic model of predicting intractable diseases

Показатель Indicator		Значение p Value p	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Повышение температуры тела в дебюте заболевания An increase in body temperature at the onset of the disease	до 38 °С* up to 38 °С*	>0,05	1,02	0,98–1,06
	выше 38 °С* above 38 °С*	<0,001	2,74	1,57–4,78
Припухлость суставов кистей в течение заболевания Swelling of the joints of the hands during the disease		0,033	0,64	0,42–0,96
Ревматоидные узелки Rheumatoid nodules		0,022	1,73	1,08–2,78
Время от появления боли в суставах до обращения к врачу The time from the appearance of joint pain to going to the doctor		0,021	0,82	0,70–0,97

*В сравнении с отсутствием повышения температуры.

*In comparison with the absence of temperature rise.

Таблица 4. Риск труднолечимости в зависимости от классов генно-инженерных биологических препаратов / таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, использованных на первых 2 линиях таргетной терапии ревматоидного артрита

Table 4. The risk of intractability depending on the classes of genetically engineered biological drugs / targeted synthetic basic anti-inflammatory drugs used in the first 2 lines of targeted rheumatoid arthritis therapy

Группа препаратов Group of drugs	Значение p The value of p	Относительный риск Relative risk	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Первая линия терапии The first line of therapy			
Ингибиторы JAK-киназ* Inhibitors of JAK kinases*	0,017	0,17	0,04–0,72
Анти-В-клеточные препараты* Anti-B-cell drugs*	0,044	0,47	0,22–0,98
Блокаторы межклеточного взаимодействия* Blockers of intercellular interaction*	0,064	0,51	0,25–1,04
Ингибиторы интерлейкина-6* Interleukin-6 inhibitors*	0,122	0,56	0,27–1,17
Вторая линия терапии The second line of therapy			
Ингибиторы JAK-киназ* Inhibitors of JAK kinases*	0,897	1,05	0,51–2,17
Анти-В-клеточные препараты* Anti-B-cell drugs*	0,713	1,14	0,57–2,30
Блокаторы межклеточного взаимодействия* Blockers of intercellular interaction*	0,027	1,90	1,08–3,34
Ингибиторы интерлейкина-6* Interleukin-6 inhibitors*	0,267	1,54	0,72–3,33

*Относительный риск оценивался в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли.

*The relative risk was assessed in comparison with tumor necrosis factor inhibitors.

проблема невозможности достижения целей лечения у части пациентов при последовательном использовании даже нескольких таргетных препаратов. Формирование понятия труднолечимого РА позволяет исследовать причины этого явления и разрабатывать подходы к решению проблемы.

В настоящем исследовании ввиду его ретроспективного характера не было возможности использовать соответствующие критерии EULAR (2021 г.) для отнесения пациентов к труднолечимым. Однако по выбранным в нашем исследовании признакам можно считать, что пациенты, отнесенные нами к труднолечимым, с высокой вероятностью соответствуют критериям EULAR (2021 г.). Действительно, у этих пациентов был подтвержденный неадекватный ответ (отмена из-за неэффективности или нежелательного явления) на ГИБП/тсБПВС по крайней мере 2 классов препаратов. Назначение таргетной терапии пациентам с РА, получающим ее в счет бюджетных средств, в период действия Регистра осуществляется городской Комиссией по контролю за применением ГИБП, которая проверяет наличие показаний к их применению и соответствие ведения пациента действующим рекомендациям. В связи с чем тот факт, что у пациентов, отнесенных к группе труднолечимых, были продолжены попытки лечения таргетными препаратами, свидетельствует о наличии у них как минимум умеренной активности заболевания и неудовлетворенности результатами лечения лечащего ревматолога, направившего больного на комиссию. Таким образом, эти пациенты должны были соответствовать критериям EULAR 2021 г. С другой стороны, пациенты, отнесенные в нашем исследовании к нетруднолечимым, точно не соответствовали критериям EULAR-2021, так как у них была достигнута целевая активность при применении таргетного препарата первой или второй линии и лечение этим препаратом продолжалось не менее 24 мес, что свидетельствует об удовлетворенности врачом и пациентом его результатами. Все пациенты, в отношении которых ретроспективно нельзя было принять решение о соответствии статуса их болезни критериям EULAR-2021, в исследование не включались. Таким образом, можно считать, что сформированные в исследовании группы пациентов в целом соответствуют критериям EULAR труднолечимого РА в достаточной степени.

Исследование выявило ряд показателей, характеризующих пациента и его болезнь, связанных с риском отнесения пациента к труднолечимым. Среди выявленных в ходе скрининга значимых однофакторных связей вероятно наличие ложнозначимых ввиду большого количества (84 показателя) тестируемых переменных. Показатели же, отобранные в рамках многофакторной модели как значимые независимые предикторы, вероятнее отражают действительно существующие связи. Обращает на себя внимание, что среди них представлены преимущественно индикаторы,

характеризующие заболевание (наличие лихорадки в дебюте заболевания, ревматоидных узелков, припухания кистей в течение заболевания). Лишь 1 показатель (время от появления боли в суставах до обращения к врачу) может быть как характеристикой заболевания (отражение остроты возникновения симптомов), так и особенностью пациента (отражение уровня внимания к своему состоянию здоровья). Преобладание среди выявленных предикторов объективных особенностей заболевания дает основание предполагать, что они указывают на возможность наличия истинно резистентного к лечению РА.

Ввиду того что выбор ГИБП/тсБПВП для лечения пациентов делался врачами на основании анализа особенностей пациентов и течения их заболевания, можно предположить, что ожидание врачами труднолечимости у отдельных пациентов могло повлиять на выбор препарата. В связи с этим поиск предикторов труднолечимости был проведен без включения информации о проводимом лечении. В свою очередь, анализ связи предшествующей терапии с последующим отнесением пациента к труднолечимым проведен с поправкой на выявленные предикторы, что позволило математически уравнивать пациентов в отношении их изначального риска труднолечимости.

Проведенный анализ выявил значимую связь между выбором первого ГИБП/тсБПВП и риском дальнейшего отнесения пациента к труднолечимым. Так, использование в качестве препарата первой линии иJAKк тофацитиниба или анти-В-клеточного препарата ритуксимаба ассоциировалось со значительно меньшей вероятностью последующей труднолечимости. Эти данные в определенной мере перекликаются с опубликованной ранее информацией о большей успешности применения иJAKк у пациентов, отнесенных к труднолечимым [3].

Следует, однако, заметить, что на выявленные различия между препаратами могло оказать влияние то обстоятельство, что тофацитиниб в качестве первого таргетного препарата мог применяться у пациентов не ранее 2012 г. (время регистрации в Российской Федерации), а лечение иФНО могло быть начато значительно раньше. Следовательно, если после 2012 г. в технологии лечения пациентов РА произошли какие-либо изменения, которые могли бы снизить риск труднолечимости и не оценивавшиеся в настоящем анализе, это могло бы привести к завышению позитивной оценки тофацитиниба.

Практическое значение полученных результатов может быть существенным. Так, на основании выявленных предикторов можно выделить пациентов с высоким риском резистентности к лечению. У таких больных следует считать предпочтительным назначение в качестве препарата первой линии терапии тофацитиниба (а также, возможно, другого иJAKк) или ритуксимаба.

Достаточно интересные результаты получены и при анализе второй линии лечения ГИБП/тсБПВП. Этанерцепт в качестве препарата второй линии продемонстрировал преимущество перед некоторыми другими препаратами в отношении предотвращения состояния труднолечимости. Следует заметить, что в случае успеха лечения препаратами второй линии пациента относили к нетруднолечимым, а в случае неуспеха – с высокой долей вероятности к труднолечимым. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об относительной успешности терапии этанерцептом в качестве препарата второй линии. Природа ее не вполне ясна, но может быть связана с особенностями иммуногенности этанерцепта. Антитела к лекарственному препарату вырабатываются очень редко и не препятствуют его фармакологическому действию. В то же время иммуногенность генно-инженерных препаратов рассматривается как возможный существенный фактор формирования состояния труднолечимости [4].

Полученные результаты дают повод к предпочтительному использованию этанерцепта в качестве препарата второй линии таргетной терапии у пациентов

с высоким оцениваемым риском резистентности к лечению.

Заключение

Анализ данных Регистра пациентов в условиях реальной клинической практики позволил выделить пациентов, достаточно точно соответствующих критериям EULAR труднолечимого РА, и пациентов, точно им не соответствующих. Сравнительный анализ групп выявил предикторы отнесения пациента к труднолечимым. Значимыми независимыми предикторами являются: сообщение пациента о повышении температуры тела в дебюте заболевания более 38°C, сообщение пациента о припухании кистей в течение заболевания, наличие ревматоидных узелков, относительно короткое время от появления боли в суставах до обращения к врачу. На основании перечисленных признаков может быть выделена группа высокого риска резистентности к лечению ГИБП/тсБПВП. Полученные результаты дают основания к предпочтительному применению у таких пациентов в качестве препарата первой линии лечения тофацитиниба или, возможно, других иJAKк, а препарата второй линии – этанерцепта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M. et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):31–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M.J. et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):20–33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
- Ochi S., Sonomoto K., Nakayamada S., Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):61. DOI: 10.1186/s13075-022-02744-7
- Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M.J., van Roon J. et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61(9):3552–66. DOI: 10.1093/rheumatology/keac114

Вклад авторов

Е.В. Жилиев: статистический анализ, написание статьи;
Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт: участие в сборе данных, обсуждение результатов;
К.А. Лыткина, И.В. Пожаров: обсуждение результатов, редактирование статьи.

Authors' contributions

E.V. Zhilyaev: statistical analysis, writing an article;
G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Schmidt: participation in data collection, discussion of results;
K.A. Lytkina, I.V. Pozharov: discussion of the results, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>
Г.В. Лукина / G.V. Lukina: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
Е.Н. Кольцова / E.N. Koltsova: <https://orcid.org/0000-0002-5202-4878>
Е.И. Шмидт / E.I. Schmidt: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
К.А. Лыткина / K.A. Lytkina: <https://orcid.org/0000-0001-9647-7492>
И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол Московского единого регистра артритов (МЕРА) и форма информированного согласия участников одобрены локальным этическим комитетом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова в 2011 г.

Respect for the rights of patients and the rules of bioethics. The Protocol of the Moscow Unified Register of Arthritis (MUAR) and the form of informed consent of participants were approved by the local Ethics Committee of the N.I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1 in 2011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 29.10.2024. **Принята к публикации:** 23.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 29.10.2024. **Accepted for publication:** 23.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ В ФАЗУ БЫСТРОГО СНА И ГИПЕРМОТОРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ, СВЯЗАННОЙ СО СНОМ

Е.А. Кантимирова, Д.В. Дмитренко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Елена Анатольевна Кантимирова kantilea@mail.ru

Цель работы – описание клинического случая дифференциальной диагностики двигательных феноменов во время сна.

Материалы и методы. Пациент Б., 37 лет. Обращение к сомнологу университетской клиники. Жалобы предъявляла в основном супруга пациента, так как сам пациент данные эпизоды не помнит. Со слов жены, во время сна у пациента отмечаются внезапные размахистые движения руками и ногами, несвязная речь, далее он встает, может хватать жену за руки, ведет себя агрессивно, перекладывает вещи. Данные жалобы отмечаются более 10 лет с постепенным усугублением симптоматики. Неврологом по месту жительства высказано предположение о возможном эпилептическом характере данных эпизодов, однако дообследование не проводилось.

Результаты. С семиологической точки зрения двигательные феномены во сне могут имитировать эпилептические приступы, парасомнии, расстройства поведения в фазу быстрого сна и нормальные двигательные феномены сна, такие как фрагментарный миоклонус сна, периодические движения конечностями, бруксизм и др. Приведен дифференциально-диагностический поиск, даны сравнительная характеристика двигательных феноменов во время сна и бодрствования, шкала лобной эпилепсии и парасомнии, которые могут помочь врачу в постановке правильного диагноза.

Заключение. Проведение комплексного обследования пациента и уточнение клинического диагноза позволили выбрать правильную тактику ведения, избежать необоснованного назначения противоэпилептических препаратов, снизить эмоциональное напряжение в семье от неясности проявлений ночных двигательных феноменов. Установленный клинический диагноз позволяет вести наблюдение за пациентом в плане возможного дебюта нейродегенеративного заболевания.

Ключевые слова: расстройство поведения в фазу быстрого сна, связанная со сном гипермоторная эпилепсия, парасомнии, эпилепсия, видеозлектроэнцефалографический мониторинг, полисомнография

Для цитирования: Кантимирова Е.А., Дмитренко Д.В. Случай дифференциальной диагностики расстройства поведения в фазу быстрого сна и гипермоторной эпилепсии, связанной со сном. Клиницист 2024;18(4):37–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K725>

A case of differential diagnosis of REM sleep behavior disorder and sleep-related hypermotor epilepsy

E.A. Kantimirova, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Elena Anatolyevna Kantimirova kantilea@mail.ru

Aim. To describe a clinical case of differential diagnostics of motor phenomena during sleep.

Materials and methods. Patient B., 37 years old. Visit to a somnologist at the University Clinic. Complaints were mainly made by the patient's wife, since the patient himself does not remember these episodes. According to the wife, sudden

sweeping movements of the arms and legs, incoherent speech are noted during sleep, then the patient gets up, can grab his hands, behaves aggressively, shifts things. These complaints have been noted for more than 10 years, with a gradual worsening of symptoms. A neurologist at the place of residence suggested a possible epileptic nature of these episodes, but no further examination was carried out.

Results. From a semiological point of view, motor phenomena during sleep can imitate epileptic seizures, parasomnias, rapid eye movement behavior disorders, and normal sleep motor phenomena such as fragmentary sleep myoclonus, periodic limb movements, bruxism, etc. A differential diagnostic search is provided, a comparative characteristic of motor phenomena during sleep and wakefulness is given, as well as a scale of frontal epilepsy and parasomnia, which can help the doctor in making the correct diagnosis.

Conclusion. Conducting a comprehensive examination of the patient and clarifying the clinical diagnosis made it possible to choose the correct management tactics, avoid unjustified prescription of antiepileptic drugs, and reduce emotional stress in the family due to the ambiguity of the manifestations of night motor phenomena. The established clinical diagnosis allows monitoring the patient in terms of the possible debut of a neurodegenerative disease.

Keywords: REM sleep behavior disorder, sleep-related hypermotor epilepsy, parasomnias, epilepsy, video-electroencephalographic monitoring, polysomnography

For citation: Kantimirova E.A., Dmitrenko D.V. A case of differential diagnosis of REM sleep behavior disorder and sleep-related hypermotor epilepsy. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):37–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K725>

Введение

Различные двигательные феномены во сне традиционно вызывают беспокойство не только самих пациентов, но и их родственников. По данным исследований, проблемы с ночным поведением затрагивают приблизительно 30 % детей и 4 % всех взрослых [1, 2]. Нередко постановка правильного диагноза представляет большую проблему для клинициста. Зачастую имеется неправильное описание события, поскольку сам пациент полностью или частично амнезирует данный эпизод. Даже при наличии свидетелей приступа описание может быть отрывочным, поскольку эти люди часто пробуждаются от собственного сна. Таким образом, ошибки восприятия являются обычным проявлением и могут привести к диагностике эпилепсии при наличии других состояний, связанных со сном, инициируя иногда ненужное лечение, особенно с использованием противоэпилептических препаратов [3, 4]. Часто двигательные феномены во сне представляют собой первое или основное проявление расстройств центральной нервной системы, которое требует специального обследования и лечения [5].

Пароксизмальные эпизоды во время сна могут иметь различную этиологию, связанную с поражением центральной нервной системы, кардиологическими заболеваниями, психиатрическими причинами. С семиологической точки зрения двигательные феномены во сне могут имитировать эпилептические приступы, парасомнии, расстройства поведения в фазу быстрого сна (ФБС) и нормальные двигательные феномены сна, такие как фрагментарный миоклонус сна, периодические движения конечностями, бруксизм и др. [6].

Для большинства парасомний диагноз становится ясным при тщательном расспросе, уточнении анамнеза и просмотре видеозаписи пароксизма. С нашей точки зрения, наибольшую сложность и социальную

нагрузку имеет дифференциальная диагностика с эпилептическими приступами.

Представляем клинический случай пациента с возникающими в ночное время приступами и дифференциально-диагностический поиск.

Описание случая

Пациент М., 37 лет. Обращение первичное. На прием к сомнологу пришел в сопровождении супруги.

Жалобы предъявляла в основном супруга пациента, так как сам пациент данные эпизоды не помнит. Со слов жены, во время сна у пациента отмечаются внезапные размашистые движения руками и ногами, несвязная речь, далее он встает, может хватать ее за руки, ведет себя агрессивно, перекладывает вещи. Длительность эпизодов до 10 мин. Также у пациента имеются вздрагивания тела при засыпании.

Данные жалобы отмечаются более 10 лет с постепенным усугублением симптоматики. Ранее они были редкими и непродолжительными, в настоящее время — практически каждую ночь и могут быть неоднократными. Принимал тенотен, афобазол без клинически значимого эффекта. Высказано предположение о возможном эпилептическом характере данных эпизодов, рекомендована консультация невролога-эпилептолога.

Дополнительно к анамнезу: ночной сон — с 01:00 до 08:00–09:00, дневной сон отрицает, дневное самочувствие не страдает. В подростковом возрасте отмечались снохождения. Около года назад начались расчесывания левой ноги, неконтролируемые, связывает с эмоциональным перенапряжением.

Сопутствующих заболеваний нет. Наследственность неотягощена. Аллергологический анамнез неотягощен. Операций не было.

Объективный статус: сознание ясное. Кожные покровы физиологичные.

Рост 177 см, масса тела 80 кг. Индекс массы тела 25,5 кг/м². Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Сатурация кислорода 98 %. Неврологический статус без очаговой симптоматики. Согласно госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) тревога равна 11 баллам, депрессия – 6. По опроснику для пациентов с расстройством поведения во сне состояние оценивается на 5 баллов.

Пациенту установлен предварительный диагноз: парасомния неуточненной этиологии. Дифференциальный диагноз: эпилепсия.

Проведено дообследование.

По результатам ночного видеомониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в течение 3 ч корковая ритмика организована по возрасту. Реактивность конвекситальной коры на афферентные раздражители адекватная. Фотопароксизмальной реакции при проведении ритмической фотостимуляции не зарегистрировано.

ЭЭГ сна: сон модулирован по стадиям, достигнуты паттерны 1–3-й стадий фазы медленного сна (ФМС). Физиологические паттерны визуализируются. Эпилептиформная активность не зарегистрирована. Эпилептические приступы и их ЭЭГ-паттерны не зарегистрированы. Клинические события за время записи не отмечались.

В анализах крови уровень витамина 25(OH)D 20,1 нг/мл, в остальном – без особенностей.

Магнитно-резонансная терапия (МРТ) головного мозга: патологии не выявлено.

Полисомнография: по данным гипнограммы, индекс эффективности сна умеренно снижен, латентность ко сну увеличена (рис. 1). Сон представлен ФМС и ФБС, сомнологические компоненты визуализируются. В ФБС регистрировались эпизоды повышения мышечного тонуса, движения ногами (рис. 2). Отмечалась ронхопатия (храп). Данных о синдроме апноэ/гипопноэ сна нет. Индекс апноэ/гипопноэ равен 1,4/ч (норма до 5 ч). Средняя сатурация кислорода в норме – 96 % (норма 95 % и более). Данных о синдроме беспокойных ног нет. По каналу электрокардиограммы (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм со средней частотой сердечных сокращений 66 уд/мин.

Обсуждение

Простые и сложные движения во время сна могут возникать в контексте физиологической двигательной активности, связанной со сном (вздрагивание во время сна, чередующаяся двигательная активность ног, гипнагогический тремор стоп, чрезмерный фрагментарный миоклонус), быть частью двигательных расстройств, связанных со сном (доброкачественный неонатальный миоклонус сна, бруксизм, синдромы периодических движений конечностей и беспокойных ног, расстройство ритмических движений, связанных со сном, проприоспинальный миоклонус), быть в рамках сложных парасомний ФМС, нарушений моторного контроля во время ФБС у детей с нарколепсией I типа, расстройств поведения в ФБС. Они также могут

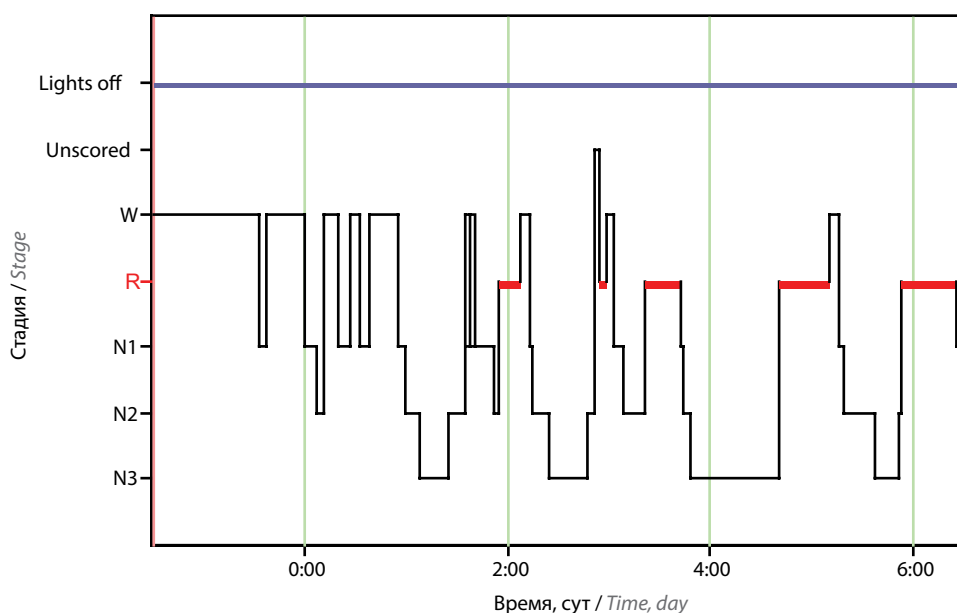


Рис. 1. Гипнограмма пациента М.

W – бодрствование, R – фаза быстрого сна, N1–N3 – соответствующие стадии фазы медленного сна, Lights off – свет выключен, Unscored – не изучены.

Fig. 1. Hypnogram of patient M.

W – wakefulness, R – REM sleep phase, N1–N3 – corresponding stages of slow wave sleep, Lights off – light is turned off, Unscored – not studied bottom of the figure, oxygen saturation.



Рис. 2. Фрагмент полисомнографии пациента М. Паттерн соответствует фазе быстрого сна: на каналах электроокулограммы отмечается наличие быстрых движений глаз (указано стрелками, каналы 3 и 4), корковая ритмика с преобладанием активности в тета- и альфа-диапазонах (каналы 1 и 2). По данным электромиографии подбородочных мышц (канал 5) мышечная активность имеет повышение амплитуды, не характерное для фазы быстрого сна. Тонус мышц с правой и левой передних большеберцовых мышц повышен (указано стрелкой, канал 7 и 8)

Fig. 2. The polysomnography fragment of the patient M. Pattern corresponds to the REM sleep phase: rapid eye movements on electrooculogram channels (indicated by arrows, channels 3 and 4), cortical rhythm with predominance of theta and alpha activity (channels 1 and 2). According to electromyography of the chin muscles (channel 5), an increased amplitude of muscle activity is not typical for the REM sleep phase. The muscle tone of right and left anterior tibial muscle is increased (indicated by arrow, channels 7 and 8)

характеризовать некоторые фронтальные или височные ночные приступы гипермоторной эпилепсии, связанной со сном [7]. Существенно помочь в дифференциальной диагностике этих нарушений может анализ того, в каких физиологических состояниях они регистрируются (табл. 1).

С нашей точки зрения, дифференциальная диагностика ночных приступов гипермоторной эпилепсии и неэпилептических пароксизмальных моторных феноменов, связанных со сном, наиболее значима, поскольку неверно установленный диагноз эпилепсии ведет к необоснованному назначению противоэпилептических препаратов и стигматизации больного. Ночные приступы лобной эпилепсии, характеризующиеся странным моторным поведением и автономной активацией, возникают почти исключительно во время сна. Более того, общепринятые критерии диагностики ночных лобных приступов отсутствуют, и даже на иктальной неинвазивной записи ЭЭГ может не быть пароксизмальных отклонений.

Описаны клинические и полиграфические особенности различных типов приступов при ночной лобной эпилепсии и более распространенных неэпилептических пароксизмальных событий во время сна. Основными отличительными признаками, характеризующими ночные лобные приступы, являются: начало в любом возрасте, несколько приступов в любое время ночи,

короткая продолжительность со стереотипным моторным паттерном [8].

В приведенном клиническом примере, несмотря на то что во время проведения ночного видео-ЭЭГ-мониторинга клинические события не регистрировались, кинематика ночных событий позволяет исключить диагноз эпилепсии. Пациент также предоставил домашние видеозаписи эпизодов. Тот факт, что во время проведения полисомнографии (ПСГ) движения ногами регистрировались в ФБС, позволяет исключить и психогенный характер данных эпизодов. Регистрация двигательной активности, по результатам ПСГ в ФБС, свидетельствует в пользу расстройства поведения в ФБС.

Для облегчения дифференциальной диагностики эпилепсии и парасомний преимущественно в ФМС С.Р. Deгу и соавт. предлагают использовать шкалу лобной эпилепсии и парасомнии (табл. 2) [9]. При сумме баллов не более 0 вероятно наличие парасомнии; если сумма баллов не менее 3, велика вероятность эпилепсии; при значении +1, +2 существует относительно высокая вероятность эпилепсии и требуется дополнительное обследование в этом направлении. Используя клинические характеристики по данной шкале, можно провести точную оценку вероятности эпилепсии на первой консультации, даже если у врача ограниченный опыт работы с этими состояниями. В диагностически

Таблица 1. Сравнительная характеристика двигательных феноменов во время сна и бодрствования (адаптировано из [7])

Table 1. Comparative characterization of motor phenomena during sleep and wakefulness (adapted from [7])

Двигательный феномен Motor phenomenon	Бодрствование Wakefulness	ФМС SWS	ФБС REMS
Нормальные варианты физиологических движений сна Normal variants of physiological sleep movements			
Старты сна Sleep starts	✓	–	–
Гипнагогический тремор стоп Hypnagogic tremor of the feet	✓	✓	–
Чередующиеся движения ног Alternating leg movements	✓	✓	✓
Чрезмерный фрагментарный миоклонус Excessive fragmented myoclonus	–	✓	–
Связанные со сном двигательные нарушения Sleep-related motor disorders			
Доброкачественный неонатальный миоклонус Benign neonatal myoclonus	–	✓	–
Бруксизм Bruxism	✓	✓	✓
Периодические движения конечностей во сне/ Расстройство периодических движений конечностей Periodic limb movements during sleep/ Disorder of periodic limb movements	–	✓	✓
Синдром беспокойных ног Restless legs syndrome	✓	–	–
Крампи Crampi	✓	✓	–
Нарушение ритмических движений, связанное со сном Sleep-related rhythmic movements disorders	✓	✓	✓
Проприоципальный миоклонус Propriospinal myoclonus	✓	–	–
Расстройства возбуждения, сексомния, расстройство пищевого поведения, связанное со сном Arousal disorders, sexsomnia, sleep-related eating disorder	–	✓	–
Дисконтроль ФБС при нарколепсии I типа, расстройство поведения в ФБС Dyscontrol of REMS in type I narcolepsy, behavioral disorder during REMS	–	–	✓
Ночные гипермоторные приступы при эпилепсии Nocturnal hypermotor seizures in epilepsy	–	✓	–

Примечание. ФМС – фаза медленного сна, ФБС – фаза быстрого сна.

Note. SWS – slow wave sleep phase, REMS – REM sleep phase.

сложных случаях необходимо проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторинга с обязательной регистрацией нескольких клинических событий [10].

Среди расстройств поведения в ФБС выделяют первичные (или идиопатические) и вторичные формы. Последние ассоциированы с приемом различных лекарственных препаратов (чаще всего антидепрессантов) или нейродегенеративными заболеваниями [11].

В представленном клиническом случае отсутствуют указания на прием лекарственных препаратов. Проведенное МРТ головного мозга также исключило нейродегенеративное заболевание на момент обращения, что, по всей вероятности, позволяет отнести расстройство к идиопатической форме. Однако последние исследования показывают, что нарушение поведения в ФБС является наиболее ранним и специфичным маркером нейродегенеративных заболеваний группы

Таблица 2. Шкала лобной эпилепсии и парасомнии

Table 2. Frontal Epilepsy and Parasomnia Scale

Клиническое событие Clinical event	Характеристика Characteristic	Балл Score
1	2	3
Возраст начала, лет Age of onset, years	<55	0
	≥55	-1
Длительность события, мин Duration of the event, min	<2	+1
	2–10	0
	>10	-2
Число событий за ночь Number of events per night	1 или 2 1 or 2	0
	3–5	+1
	>5	+2
Преимущественное время начала приступов ночью Predominant time of attacks onset during night	Через 30 мин от начала сна 30 minutes from the beginning of sleep	+1
	Другое время (в том числе если нет типичного времени начала) Other time (including if there is no typical start time)	0
Симптомы: Symptoms Есть ассоциация с определенной аурой There is an association with a certain aura.	Да Yes	+2
	Нет No	0
Бродит, выходя из спальни во время приступа Wandering out of the bedroom during an attack	Да Yes	-2
	Нет (определенно нет) No (definitely not)	0
Выполняет сложные действия (например, перекладывает предметы, одевается) Performs complex actions (for example, shifts objects, dresses)	Да Yes	-2
	Нет (неопределенно нет) No (vaguely no)	0
Имеются дистоническая поза, тоническое разгибание конечностей или судороги There is a dystonic posture, tonic extension of the limbs, or convulsions	Да Yes	+1
	Нет (неопределенно нет) No (vaguely no)	0
Стереотипность приступов или вариативность проявлений Stereotypical seizures or variability in manifestations	Высокая стереотипность High stereotyping degree	+1
	Незначительная вариативность Low variability	0
	Высокая вариативность High variability	-1

1	2	3
Помнит ли пациент о приступе Does the patient remember the attack	Ясное воспоминание A clear recollection	+1
	Нет или только смутное воспоминание No or only a vague recollection	0
Наличие речи во время приступа Presence of speech during an attack	Нет No	0
	Есть отдельные слова There are separate words	0
	Связная речь с неполным припоминанием или его отсутствием Coherent speech with incomplete recall or its absence	-2
	Связная речь с ясным воспоминанием о ней Coherent speech with a clear recall of it	+2
Общее количество баллов Total score		

альфа-синуклеинопатий (болезнь Паркинсона, мульти-системная атрофия, деменция с тельцами Леви) [12, 13]. Наличие данного расстройства предсказывает развитие нейродегенеративного заболевания в течение 12 лет с вероятностью более 50 % [14]. Это вызывает необходимость наблюдения за пациентом врачом-неврологом кабинета экстрапирамидной патологии в динамике [15].

У пациента, по результатам ПСГ, также выявлены субклинические интрасомнические расстройства в виде увеличения латентности ко сну и пробуждений среди ночи. С учетом отсутствия жалоб на затруднения засыпания такой результат ПСГ может отражать повышенный уровень тревожности. Изменения эмоционального состояния также подтверждают экскорации (расчесывания кожи ноги) и результаты опросника HADS. Нейропсихологическое тестирование пациентов с расстройством поведения в ФБС показывает значительно более низкие зрительно-пространственные функции и рабочую память, а также свидетельствует о повышенном риске депрессивных симптомов [16]. Для коррекции тревожного синдрома пациент направлен к нейропсихологу и психотерапевту.

Тактика лечения пациентов с расстройством поведения в ФБС включает ряд крайне важных аспектов организации их сна. Необходимо поддерживать безопасную среду для сна, чтобы предотвратить потенциально опасное поведение, травмирующее себя или партнера по кровати. В частности, первостепенное значение имеет удаление предметов, которые могут нанести травму, если их бросить или использовать против партнера по кровати. Мебель с острыми краями (например, тумбочки) следует убрать или обить ее края и изголовье. Чтобы снизить риск травматических падений, рядом с кроватью надо положить мягкий ковер.

Пациентам с тяжелым неконтролируемым заболеванием необходимо рекомендовать спать отдельно от своих партнеров или как минимум класть подушку между собой и своими партнерами [17].

Препаратами первой линии терапии для пациентов с данным расстройством являются клоназепам и мелатонин [18]. На фоне приема клоназепама в дозировке 1 мг на ночь супругой пациента отмечено значительное уменьшение частоты и выраженности ночных приступов.

Закключение

Проведение комплексного обследования пациента и уточнение клинического диагноза позволили выбрать правильную тактику ведения, избежать необоснованного назначения противоэпилептических препаратов, снизить эмоциональное напряжение в семье от неясности проявлений ночных двигательных феноменов. Установленный клинический диагноз позволяет вести наблюдение за пациентом в плане возможного дебюта нейродегенеративного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Heidbreder A., Möddel G. Non-REM-Parasomnie oder Frontallappenepilepsie – Warum sollte man genau hinschauen? *Klinische Neurophysiologie* 2016;47(3):117–24. (In German). DOI: 10.1055/s-0042-110083
- Bjorvatn B., Grønli J., Pallesen S. Prevalence of different parasomnias in the general population. *Sleep Med* 2010;11(10):1031–4. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.07.011
- Haberlandt E. Parasomnia in children and adults as a differential diagnosis to non-lesional focal epilepsy. English version. *Clinical Epileptol* 2023;36(Suppl 2):169–75. DOI: 10.1007/s10309-023-00609-w
- Frenette E., Guilleminault C. Nonepileptic paroxysmal sleep disorders. *Handb Clin Neurol* 2013;112:857–60. DOI: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00006-4
- Bargiotas P., Bassetti C.L. Sleep-related movement disorders and disturbances of motor control. *Curr Opin Neurol* 2017;30(4):405–15. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000466
- Frauscher B., Gabelia D., Mitterling T. et al. Motor events during healthy sleep: a quantitative polysomnographic study. *Sleep* 2014;37(4):763–73, 773A–773B. DOI: 10.5665/sleep.3586
- Silvestri R., Walters A.S. Rhythmic movements in sleep disorders and in epileptic seizures during sleep. *Sleep Science and Practice* 2020;4(1):5. DOI: 10.1186/s41606-020-0042-6
- Tinuper P., Provini F., Bisulli F. et al. Movement disorders in sleep: guidelines for differentiating epileptic from non-epileptic motor phenomena arising from sleep. *Sleep Med Rev* 2007;11(4):255–67. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.01.001
- Derry C.P., Davey M., Johns M. et al. Distinguishing sleep disorders from seizures: diagnosing bumps in the night. *Arch Neurol* 2006;63(5):705–9. DOI: 10.1001/archneur.63.5.705
- Boursoulian L.J., Schenck C.H., Mahowald M.W., Lagrange A.H. Differentiating parasomnias from nocturnal seizures. *J Clin Sleep Med* 2012;8(1):108–12. DOI: 10.5664/jcsm.1676
- Dauvilliers Y., Schenck C.H., Postuma R.B. et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):19. DOI: 10.1038/s41572-018-0016-5
- Högl B., Stefani A., Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration – an update. *Nat Rev Neurol* 2018;14(1):40–55. DOI: 10.1038/nrneuro.2017.157
- Barber T.R., Muhammed K., Drew D. et al. Reward insensitivity is associated with dopaminergic deficit in rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Brain* 2023;146(6):2502–11. DOI: 10.1093/brain/awac430
- El Youssef N., Marchi A., Bartolomei F. et al. Sleep and epilepsy: A clinical and pathophysiological overview. *Rev Neurol (Paris)* 2023;179(7):687–702. DOI: 10.1016/j.neuro.2023.07.006
- Нодель М.Р., Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Расстройство поведения в фазе быстрого сна и снохождение у пациента с начальной болезнью Паркинсона и эссенциальным тремором. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(12):88–94. DOI: 10.17116/jnevro201711712188-94
- Nodel' M.R., Tsenteradze S.L., Poluektov M.G. REM-sleep behavior disorder and sleepwalking in a patient with Parkinson's disease and essential tremor. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; 117(12):88–94. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711712188-94
- Figorilli M., Meloni F., Lecca R. et al. Severity of REM sleep without atonia correlates with measures of cognitive impairment and depressive symptoms in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res* 2023;32(5):e13880. DOI: 10.1111/jsr.13880
- Howell M., Avidan A.Y., Foldvary-Schaefer N. et al. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2023;19(4):759–68. DOI: 10.5664/jcsm.10424
- Malkani R. REM Sleep Behavior Disorder and Other REM Parasomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2023;29(4):1092–116. DOI: 10.1212/CON.0000000000001293

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в подготовку публикации.
Authors' contributions. All authors contributed equally to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Кантимирова / E.A. Kantimirova: <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>
 Д.В. Дмитренко / D.V. Dmitrenko: <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.
Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 25.10.2024. **Принята к публикации:** 27.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.
Article submitted: 25.10.2024. **Accepted for publication:** 27.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K729>

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.А. Клименко^{1,2}, А.А. Богданова³, В.А. Мареева¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы», Россия, 119049 Москва, Ленинский проспект, 8;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) не менее чем на 20 мм рт. ст. в покое, выявленным при чрезвенной катетеризации сердца. Чтобы оценить вероятность наличия ЛГ, применяют один из быстрых и доступных скрининговых неинвазивных методов диагностики – эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Его проводят по стандартному трансторакальному ЭхоКГ-протоколу, при этом прицельно визуализируют и описывают ряд параметров функции правых камер сердца. У пациентов с ЛГ можно наблюдать такие структурные изменения правых камер сердца, как увеличение размеров правого предсердия и правого желудочка (ПЖ), изменение их геометрической формы, утолщение стенки ПЖ, дилатация ствола ЛА и ее ветвей, а также появление трикуспидальной регургитации. Расчет давления в ЛА можно провести как по скорости струи трикуспидальной регургитации, так и по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (среднее давление в ЛА), а также по скорости потока легочной регургитации (конечно-диастолическое давление в ЛА). Классические параметры функционального состояния ПЖ, а также дополнительные показатели оценки функции ПЖ (например, соотношение амплитуды движения фиброзного кольца к систолическому давлению в ЛА, которое назвали правожелудочково-артериальным сопряжением) необходимо оценивать только в экспертных центрах по оказанию помощи пациентам с ЛГ. Правильная и своевременная постановка диагноза, четкий динамический контроль состояния пациента имеют решающее значение в назначении целевого лечения и прогнозе заболевания.

Ключевые слова: легочная гипертензия, эхокардиография, легочная артерия, правый желудочек, сердечная недостаточность, прогноз, риоцигуат

Для цитирования: Клименко А.А., Богданова А.А., Мареева В.А. Современные возможности эхокардиографической диагностики при легочной артериальной гипертензии. Клиницист 2024;18(4):44–58.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K729>

Modern possibilities of echocardiographic diagnosis in pulmonary arterial hypertension

A.A. Klimenko^{1,2}, A.A. Bogdanova³, V.A. Mareeva¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Alesya Aleksandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Pulmonary Hypertension (PH) is a hemodynamic and pathophysiological condition characterized by an increase in mean pulmonary artery (PA) pressure by at least 20 mm Hg at rest, measured during right heart catheterization. One of the fastest and most accessible screening non-invasive diagnostic methods for assessing the likelihood of this condition is echocardiography, which is performed according to the standard transthoracic echocardiography protocol, focusing on visualizing and describing certain parameters that characterize function of heart right chambers. In patients with

PH, structural changes in the heart right chambers can be observed, such as enlargement of the right atrium and right ventricle, changes in their geometric shape, thickening right ventricle wall, dilatation of the main PA and its branches, and the appearance of tricuspid regurgitation. Pulmonary artery pressure can be measured using either the velocity of the tricuspid regurgitant jet or the ratio of the time acceleration of flow in the outflow tract of the right ventricle to the ejection time (mean pressure in the PA), or the velocity of the pulmonary regurgitation jet (end-diastolic pressure in the PA). Classic parameters of the functional state of the right ventricle, as well as additional indicators of the evaluation of the right ventricular function, for example, the ratio of the amplitude of movement of the fibrous ring to systolic pressure in the PA, called the right ventriculoarterial coupling, should be evaluated only in expert centers providing care for patients with PH. Correct and timely diagnosis, clear dynamic monitoring of the patient's condition play a crucial role in prescribing targeted treatment and predicting the disease course.

Keywords: pulmonary hypertension, echocardiography, pulmonary artery, right ventricle, heart failure, prognosis, riocigat

For citation: Klimenko A.A., Bogdanova A.A., Mareeva V.A. Modern possibilities of echocardiographic diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):44–58. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K729>

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ЛА) не менее чем на 20 мм рт. ст. в покое, выявленным при чрезвенозной катетеризации сердца [1, 2]. Она может включать в себя большое число клинических состояний и быть связана с различными сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями.

Современная классификация ЛГ основывается на патогенетических особенностях, клинической картине, а также подходах к ее лечению [2]. Выделяют 5 основных групп ЛГ (рис. 1).

Известно, что ЛГ приводит к увеличению постнагрузки на правые камеры сердца, а именно на правый желудочек (ПЖ), что в итоге становится основой развития хронической правожелудочковой сердечной недостаточности. Чтобы оценить вероятность наличия ЛГ, применяют один из быстрых и доступных скрининговых неинвазивных методов диагностики — эхокардиографическое (ЭхоКГ-) исследование, или эхокардиографию (ЭхоКГ) (рис. 2) [1]. Именно этот метод на 1-м этапе диагностики помогает не только определить давление в ЛА и степень его повышения, но и осуществить диагностический поиск причины данного состояния, дать косвенную информацию о структурах и функции сердца, которые будут иметь важное прогностическое значение [3]. ЭхоКГ-измерения позволяют прогнозировать клинический исход у пациентов с ЛГ и полезны для мониторинга ответа на лечение.

Катетеризация правых камер сердца остается «золотым стандартом» диагностики ЛГ. Однако данный метод относится к инвазивной методике и у него могут быть ограничения в использовании, в том числе если речь идет о дальнейшем динамическом наблюдении. В ряде исследований продемонстрирована хорошая корреляционная связь между ЭхоКГ-параметрами и параметрами, которые получены по методу термодилуции при катетеризации правых отделов сердца [4].

У пациентов с ЛГ ЭхоКГ-диагностика проводится по стандартному трансторакальному ЭхоКГ-протоколу, при этом прицельно визуализируются и описываются ряд параметров, характеризующих функцию правых камер сердца [2, 5].

Оценка правых камер сердца

У пациентов с ЛГ можно наблюдать структурные изменения правых камер сердца, которые будут заключаться в увеличении размеров правого предсердия (ПП) и ПЖ, а также в изменениях их геометрической формы, увеличении толщины стенки ПЖ, а также в дилатации ствола ЛА и ее ветвей [6]. В ответ на перегрузку давлением на правые камеры, особенно на ПЖ, развиваются гипертрофия его стенки, дилатации полостей правых отделов сердца с формированием трикуспидальной регургитации (ТР) [6, 7].

Если принять во внимание особую геометрию ПЖ, строение трикуспидального клапана (ТК), особенности папиллярных мышц и хордального аппарата клапана, становится понятно отсутствие единого ЭхоКГ-параметра, который мог бы достоверно описать наличие ЛГ, тяжесть систолической дисфункции ПЖ и степень ТР.

Представляя собой сложную анатомическую структуру, ТК находится в непосредственной близости от правой коронарной артерии, атриовентрикулярного узла и коронарного синуса. Хотя традиционно считается, что у ТК 3 створки (тип I), существуют значительные различия между отдельными пациентами: у некоторых имеются 2 створки (тип II), 4 створки (2 передние — тип IIIA; 2 задние — тип IIIB; 2 септальные — тип IIIC) или более 4 створок (тип IV) [8]. Эти параметры влияют как на оценку работы ПЖ, так и на скорость прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности.

Клиническая характеристика ТР хорошо известна. Градацию ТР по степеням осуществляют с использованием клинических рекомендаций, выделяя легкую, умеренную и тяжелую (табл. 1) [9, 10]. Тяжелая степень

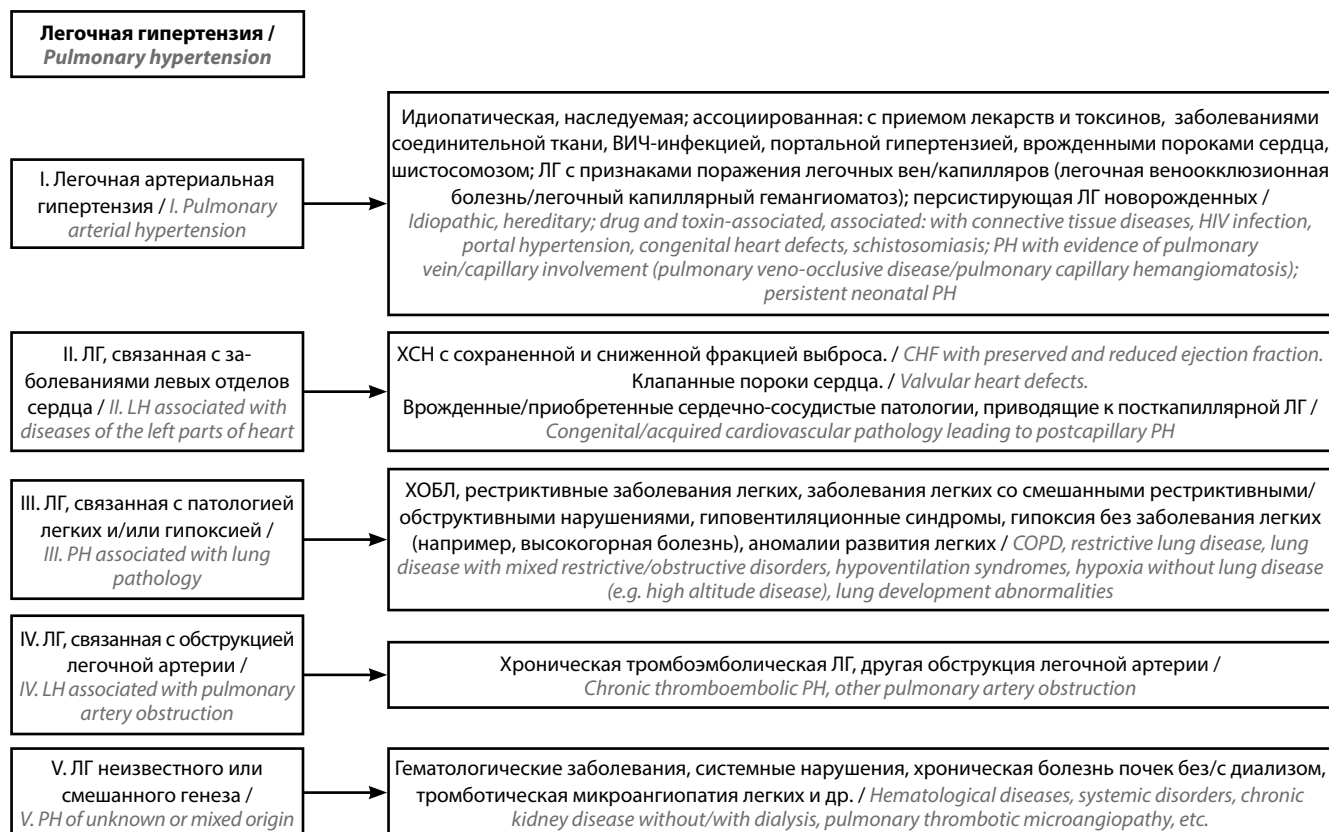


Рис. 1. Клиническая классификация легочной гипертензии (адаптировано из [1] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

ЛГ – легочная гипертензия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Fig. 1. Clinical classification of pulmonary hypertension (adapted from [1], according to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License) PH – pulmonary hypertension, HIV – human immunodeficiency virus, CHF – chronic heart failure, COPD – chronic obstructive pulmonary disease.

ТР может протекать бессимптомно, несмотря на нарушение функции ПЖ.

Морфологическая классификация ТР основывается на механизме ее развития (табл. 2). *Первичная ТР* связана с анатомическими изменениями аппарата ТК. *Вторичная ТР* вызвана дилатацией кольца ТК вследствие ремоделирования правых отделов сердца (желудочка и предсердия) и повышенного давления в ПЖ. *Изолированная ТР* может существовать у пациентов и без повышенного давления в ПЖ и часто связана с фибрилляцией предсердий. Предполагаемая частота первичной ТР составляет 8–10 %, что значительно реже, чем у вторичной ТР [11].

Следует отметить, что ТР оказывает значительное влияние на клиническое состояние, а также на среднесрочный и долгосрочный прогнозы пациентов независимо от механизма ее развития. Среди 1,6 млн пациентов в США с ТР умеренной и тяжелой степеней у подавляющего большинства имелась вторичная ТР на фоне заболеваний митрального и аортального клапанов сердца и связанной с ними посткапиллярной ЛГ. Однако медикаментозная терапия диуретиками и оптимальная комбинированная терапия хронической

сердечной недостаточности не могут обратить вспять прогрессирующую дисфункцию ПЖ с тяжелой ТР и не связаны с благоприятным долгосрочным прогнозом. Так, J. Nath и соавт. обследовали 601 (11,5 %) пациента без ТР, с ТР легкой степени 3805 (68,8 %) пациентов, умеренной – 620 (11,8 %), тяжелой – 199 (3,8 %) [12], для которых годовая выживаемость составила 91,7, 90,3, 78,9 и 63,9 % соответственно. Было показано, что у пациентов с умеренной и тяжелой ТР годовая выживаемость соответственно на 15 и 30 % ниже, чем у пациентов без ТР, независимо от функции левого желудочка (ЛЖ) или давления в ЛА.

Оценка тяжести вторичной ТР проводится на основании качественных, полуколичественных и количественных признаков (табл. 3) [9].

В норме толщина стенки ПЖ не превышает 5 мм. Толщину стенки ПЖ измеряют из парастернальной позиции в М-режиме, а чаще из 4-камерной субкостальной позиции (рис. 3). Оценка размеров ПЖ проводится из парастернальной позиции по длинной оси, а также из апикальной 4-камерной позиции (рис. 4 и 5). Необходимо также определять линейные размеры ПЖ и конечно-диастолической площади ПЖ.

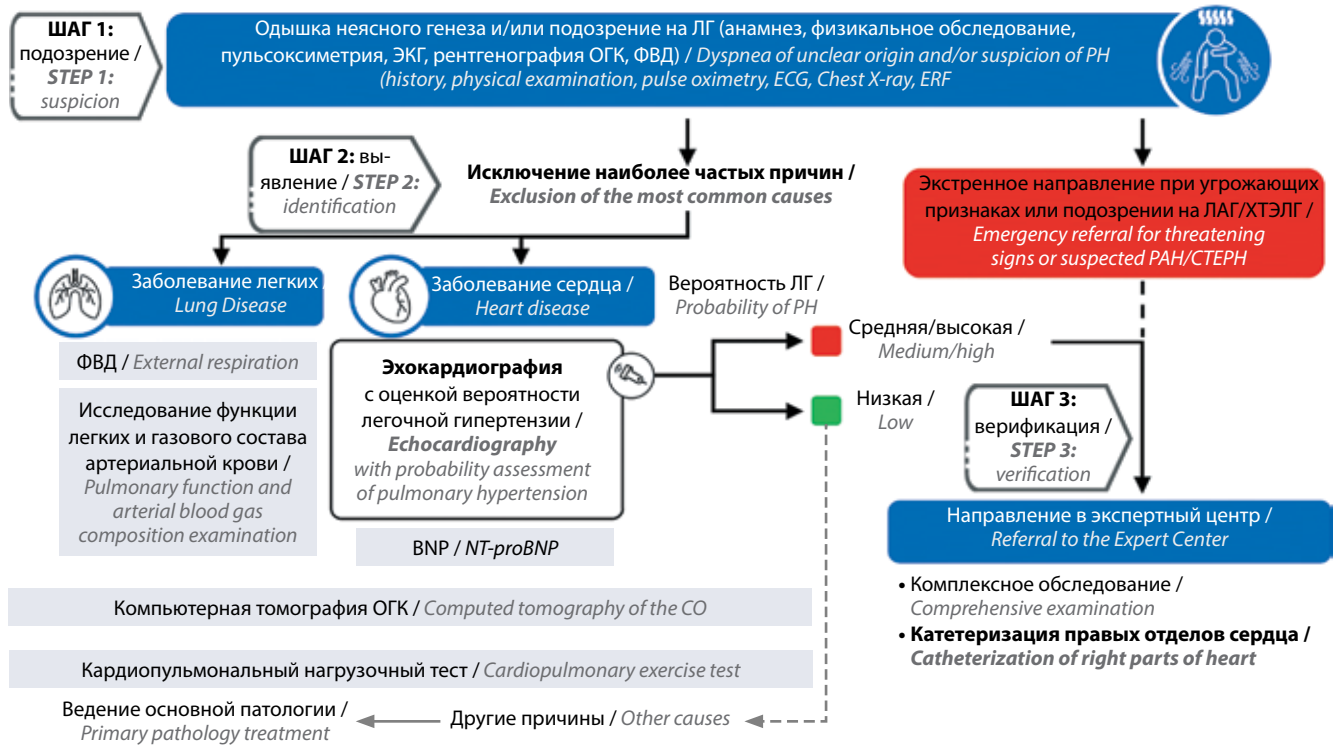


Рис. 2. Пошаговый алгоритм диагностики легочной гипертензии (адаптировано из [1] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

ЛГ – легочная гипертензия, ЭКГ – электрокардиография, ОГК – органы грудной клетки, ФВД – функция внешнего дыхания, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, BNP/Nt-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Fig. 2. Step-by-step algorithm for diagnosing of pulmonary hypertension (adapted from [1], according to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

PH – pulmonary hypertension, ECG – electrocardiography, CO – chest organs, ERF – external respiratory function, PAH – pulmonary arterial hypertension, CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension, BNP/Nt-proBNP – brain natriuretic peptide.

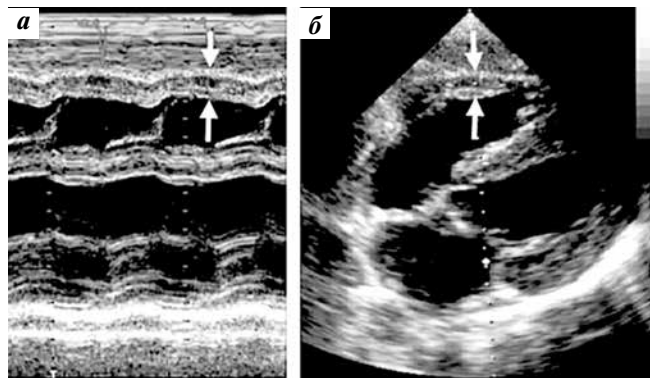


Рис. 3. Эхокардиограммы измерения толщины стенки правого желудочка сердца (показано стрелками) в режимах М (а) и В (б)

Fig. 3. Measurement of right ventricular wall thickness using echocardiogram (shown by arrows) in M (a) and B (b) modes

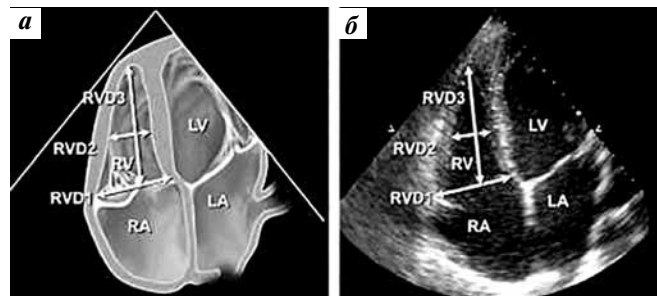


Рис. 4. Эхокардиограммы измерения срединного диаметра правого желудочка на уровне папиллярных мышц левого желудочка в апикальной 4-камерной позиции схематично (а) и в режиме В (б)

Fig. 4. Measurement of the right ventricular median diameter at the level of the left ventricular papillary muscle in the apical four-chamber position schematically (a) and in B mode (b) using echocardiogram

Можно провести визуальную оценку размера ПЖ по отношению к размеру ЛЖ. В норме ПЖ составляет не больше 2/3 размеров ЛЖ. При незначительной дилатации ПЖ его размер может быть сопоставим с размером ЛЖ. Если имеется значительная дилатация ПЖ, то он может формировать верхушку сердца (рис. 6–8).

Одним из дополнительных параметров оценки перегрузки правых камер сердца является индекс эксцентричности ЛЖ. Данный показатель представляет собой соотношение 2 ортогональных коротких осей ЛЖ на уровне папиллярных мышц по короткой оси ЛЖ. Индекс эксцентричности отражает степень

Таблица 1. Градация трикуспидальной регургитации

Table 1. Gradation of tricuspid regurgitation

Параметр Parameter	I степень (легкая) Grade I (mild)	II степень (умеренная) Grade II (moderate)	III степень (тяжелая) Grade III (severe)
Трикуспидальный клапан Tricuspid valve	В норме Normal	В норме или изменен Normal or modified	Пролапс створок, плохая коаптация Prolapse of the flaps, poor coaptation
Правый желудочек, правое предсердие, нижняя полая вена Right ventricle, right atrium, inferior vena cava	В норме Normal	В норме или дилатированы Normal or dilated	Дилатированы Dilated
Площадь струи регургитации, см ² Area of regurgitation flow, cm ²	<5	5–10	>10
Ширина перешейка регургитации (vena contracta), см Width of isthmus of regurgitation (vena contracta), cm	Не определяется Not defined	<0,7	>0,7
Радиус PISA, см PISA radius, cm	<0,5	0,6–0,9	>0,9
Форма кривой регургитации Shape of the regurgitation curve	Параболическая Parabolic	Вариабельная Variable	Треугольная с ранним подъемом Triangular with early rise
Кровоток в печеночных венах Blood flow in the hepatic veins	Преимущественно систолический Predominantly systolic	Систолический ослабленный Systolic debilitated	Реверсивный Reverse

Примечание. PISA (proximal isovelocity surface area) – проксимальная зона регургитации.

Note. PISA (proximal isovelocity surface area) – proximal regurgitation zone.



Рис. 5. Эхокардиограмма измерения размера правого желудочка из парастеральной позиции по длинной оси (указано желтой стрелкой)

Fig. 5. Measurement of the right ventricular size from a parasternal position along a long axis (shown by the yellow arrow) using echocardiogram

уплощения межжелудочковой перегородки в результате нарушения контуров ЛЖ и в норме составляет ~1,0 как в диастолу, так и в систолу (рис. 9).

При перегрузке ПЖ также оценивается движение межжелудочковой перегородки, которое может быть парадоксальным со смещением перегородки в систолу в сторону ПЖ (рис. 10).

Помимо измерения размеров правых камер сердца также необходимо проводить оценку систолической и диастолической функций ПЖ. Такими показателями являются амплитуда систолического движения кольца ТК (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE) и продольная пиковая систолическая скорость движения фиброзного кольца ТК (S') (рис. 11, 12).

Амплитуда движения фиброзного кольца ТК отражает движение именно основания ПЖ к его верхушке. Данное измерение проводят в М-режиме из 4-камерного апикального доступа, курсор должен быть расположен в проекции фиброзного кольца передней створки ТК. В норме показатель TAPSE превышает 19 мм. Ряд исследований показали корреляцию TAPSE и фракции выброса ПЖ [13].

Продольную пиковую систолическую скорость движения фиброзного кольца ТК (S') определяют с использованием тканевой доплерографии также из 4-камерного апикального доступа. Данный показатель характеризует скорость систолического движения базального латерального сегмента ПЖ и в норме равен 10 см/с.

Еще одним показателем, отражающим функцию ПЖ, является отношение изменения площади ПЖ во время систолы к его площади во время диастолы,

Таблица 2. Этиология хронической трикуспидальной регургитации

Table 2. Etiology of chronic tricuspid regurgitation

Тип трикуспидальной регургитации Type of tricuspid regurgitation	Этиология Etiology
Первичная Primary	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденная патология ТК (дисплазия, гипоплазия трикуспидального клапана, аномалия Эбштейна и др.). Congenital pathology of TV (dysplasia, hypoplasia of the tricuspid valve, Ebstein anomaly, etc.). • Инфекционный эндокардит. Infective endocarditis. • Ревматическая лихорадка/ревматическая болезнь сердца с поражением ТК. Rheumatic fever/rheumatic heart disease with TV involvement. • Карциноидный синдром. Carcinoid syndrome. • Наследственная дисплазия соединительной ткани. Hereditary connective tissue dysplasia. • Ятрогенные воздействия (радиация, лекарственные препараты, эндомикардиальная биопсия ПЖ, установка пейсмейкеров, кардиовертеров-дефибрилляторов) и др. Iatrogenic effects (radiation, drugs, endomyocardial biopsy of the pancreas, installation of pacemakers, cardioverter-defibrillators), etc.
Вторичная Secondary	<ul style="list-style-type: none"> • ЛГ всех клинических групп, в том числе вследствие патологии левых отделов сердца (митральный стеноз, недостаточность митрального клапана, кардиомиопатия и др.) и ХТЭЛГ. PH of all clinical groups, including due to pathology of the left heart (mitral stenosis, mitral valve insufficiency, cardiomyopathy, etc.) and CTEPH. • Обструкция выходного отдела легочной артерии. Pulmonary artery outlet obstruction. • Хроническая сердечная недостаточность. Chronic heart failure. • Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия ПЖ и др. Arrhythmogenic dysplasia/cardiomyopathy of RV, etc.
Изолированная Isolated	<p>Чаше у пожилых людей с фибрилляцией предсердий при отсутствии сопутствующей ЛГ More frequent in older adults with atrial fibrillation in the absence of concomitant PH</p>

Примечание. ТК – трикуспидальный клапан, ЛГ – легочная гипертензия, ПЖ – правый желудочек, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Note. TV – tricuspid valve, PH – pulmonary hypertension, RV – right ventricle, CTEPH – chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

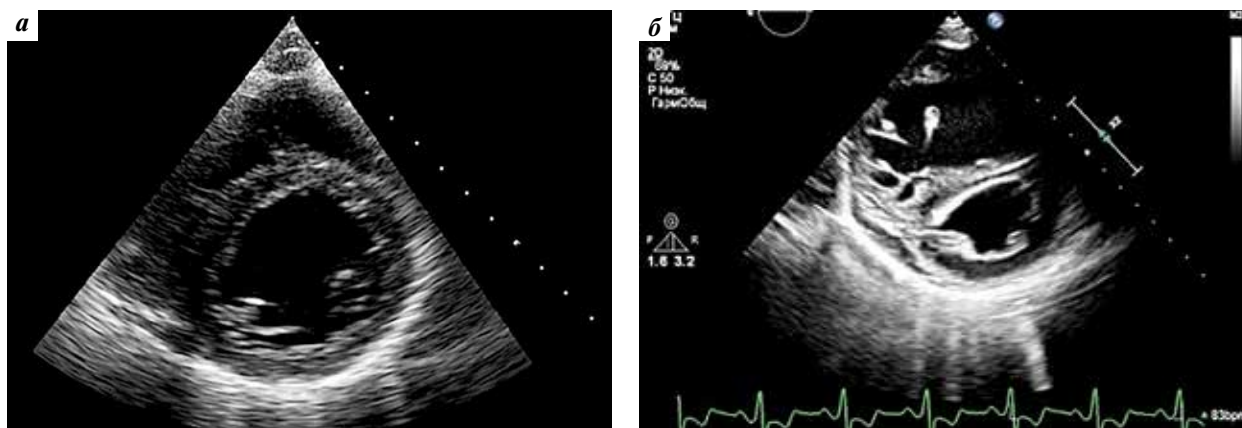


Рис. 6. Эхокардиограммы нормального (а) и увеличенного (б) размеров правого желудочка из парастеральной позиции по короткой оси
Fig. 6. Normal (a) and enlarged (б) right ventricular size when measured from a parasternal position on a short axis using echocardiogram

т. е. фракционное изменение площади (ФИП). Расчеты конечно-диастолической и конечно-систолической площадей проводят в 4-камерной апикальной позиции. При расчете ФИП трабекулы и верхушка

включаются в полость ПЖ (см. рис. 12). Нормальные значения ФИП составляют 35–60 %.

Для оценки размера ПП определяют его объем, индекс объема, а также площадь. Нормальные показатели

Таблица 3. Эхокардиографические критерии для определения тяжести трикуспидальной регургитации: интегративный подход

Table 3. Echocardiographic criteria for estimation of severity of tricuspid regurgitation: an integrative approach

Признаки Signs	Характеристика Characteristic
Качественные Qualitative	
Морфология клапана Valve morphology	Аномальный/«молящий»/большой дефект коаптации Abnormal/“failing”/large coaptation defect
Цвет потока струи регургитации Color of regurgitation flow	Очень большая центральная или краевая струя, достигающая стенок ^a Very large central or marginal jet reaching the wall ^a
Допплеровский сигнал струи регургитации Doppler signal of regurgitation flow	Плотная/треугольная с ранним пиком (менее 2 м/с при выраженной трикуспидальной регургитации) Dense/triangular with early peak (less than 2 m/s with marked tricuspid regurgitation)
Полуколичественные Semi-quantitative	
Ширина перешейка регургитации (vena contracta), мм Width of isthmus of regurgitation (vena contracta), mm	≥7a
Входящий венозный поток Incoming venous flow	Обратный систолический ток в печеночных венах Reverse systolic flow in hepatic veins
Входящий поток Incoming flow	Доминирующий E-пик не менее 1 м/с ^b Dominant E-peak at least 1 m/s ^b
Другое Other	Радиус проксимальной зоны регургитации более 9 мм ^b Proximal regurgitation radius greater than 9 mm ^b
Количественные Quantitative	
Эффективная площадь регургитации, мм ² Effective regurgitation area, mm ²	≥40
Эффективное окно регургитации, мм Effective regurgitation window, mm	>40
Объем регургитации, мл/сокращение Regurgitation volume, ml/reduction	≥45
Увеличение сосудов/камер сердца Enlargement of heart vessels/chambers	Правый желудочек, правое предсердие, верхняя полая вена Right ventricle, right atrium, superior vena cava

^aПри числе Найквиста 50–60 см/с.

^bВ отсутствие других причин повышения давления в правом предсердии.

^cБазовое число Найквиста смещено к 28 см/с.

^dWith Nyquist number 50–60 cm/s.

^eIn the absence of other causes of increased pressure in the right atrium.

^fNyquist base number is shifted to 28 cm/s.

площади ПП – не более 18 см², индекса объема – не более 32 мл/м² у мужчин и 27 мл/м² у женщин (рис. 13).

Обязательной в протоколе обследования пациента с ЛГ остается и оценка левых отделов сердца.

Измерение давления в легочной артерии

Расчет давления в ЛА можно провести следующими способами:

- по скорости струи ТР (максимальное систолическое давление в ЛА – СДЛА);
- отношению времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (среднее давление в ЛА);

- скорости потока легочной регургитации (конечно-диастолическое давление в ЛА).

По пиковой скорости ТР можно расчетным путем оценить СДЛА. Для оценки ТР используют цветное доплеровское исследование. Его проводят из апикальной 4-камерной позиции, а также вдоль короткой оси сердца из парастернальной и субкостальной позиций. Чтобы избежать ошибки оценки СДЛА по потоку ТР, важно ультразвуковой луч располагать максимально параллельно потоку ТР. Далее используют вероятностный подход к диагностике ЛГ по скорости волны ТР, но только при обследовании первичных больных (до подтверждения



Рис. 7. Эхокардиограмма увеличенного размера правого желудочка из парастеральной позиции по длинной оси
Fig. 7. Increased right ventricular size from a parasternal position along a long axis measured using echocardiogram

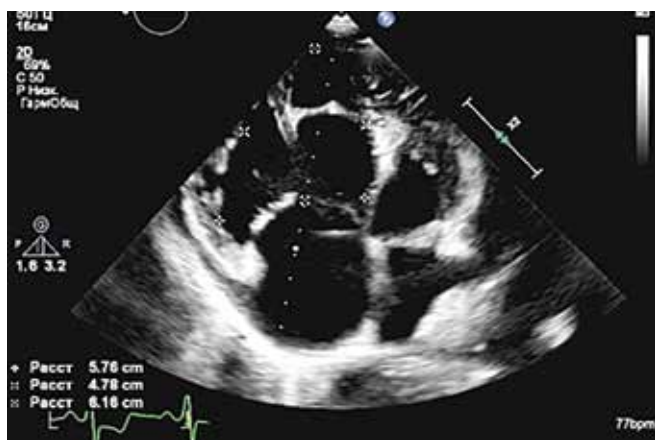


Рис. 8. Эхокардиограмма значительной дилатации правых камер сердца из апикальной четырехкамерной позиции
Fig. 8. Significant dilatation of the right heart chambers from apical four-chamber position measured using echocardiogram



Рис. 9. Эхокардиограмма оценки индекса эксцентricности левого желудочка (индекс более 1,1) у пациента с легочной гипертензией
Fig. 9. Measurement of left ventricular eccentricity index in patient with pulmonary hypertension using echocardiogram

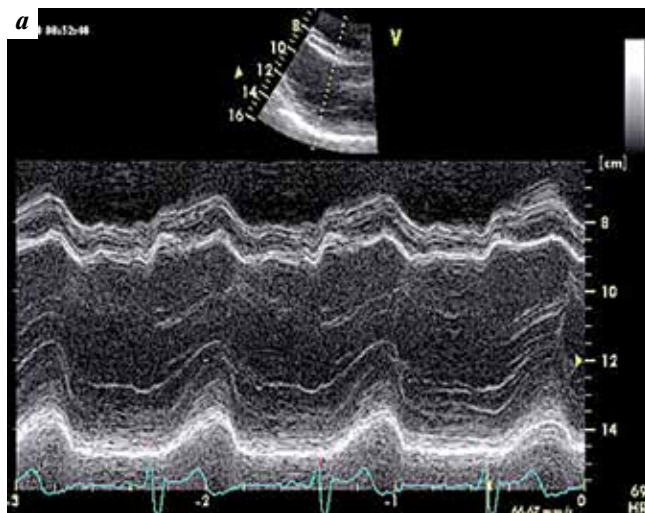


Рис. 10. Эхокардиограмма парадоксального движения межжелудочковой перегородки в режимах M (а) и B (б)
Fig. 10. Paradoxical movement of the interventricular septum in the M- (a) and B-modes (b) measured using echocardiogram

диагноза). Оценка вероятности ЛГ представлена в табл. 4 [2].

Систолическое давление в ПЖ определяют по струе регургитации на ТК, вычисляя таким образом градиент давления между ПЖ и ПП с помощью упрощенного уравнения Бернулли, когда к полученному градиенту прибавляется давление в ПП, которое определяют с учетом диаметра нижней полой вены и ее коллапирования на вдохе.

Систолическое давление в ПЖ рассчитывается по формуле

$$P_{\text{сис}} \text{ ПЖ} = PG_{\text{тр}} + P_{\text{пп}},$$

где $PG_{\text{тр}}$ – максимальный систолический градиент на ТК, $P_{\text{пп}}$ – давление в ПП.

Полученный показатель при отсутствии стеноза клапана ЛА будет соответствовать систолическому

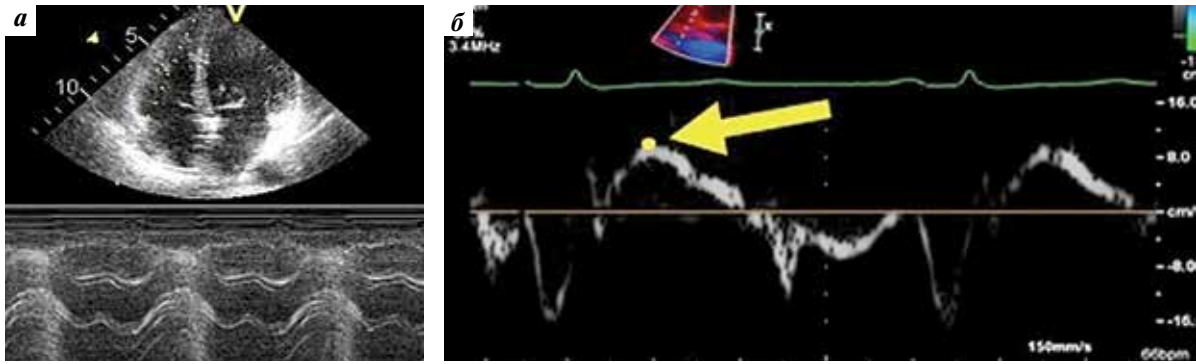


Рис. 11. Эхокардиограмма парадоксального движения межжелудочковой перегородки в режиме M (а) и при тканевой доплерографии (б). Желтой стрелкой указан S'-пик, отражающий систолическую функцию правого желудочка
Fig. 11. Echocardiogram of paradoxical interventricular septal motion in M-mode (a) and tissue Doppler (b). The yellow arrow shows S'-peak reflecting the systolic function of the right ventricle

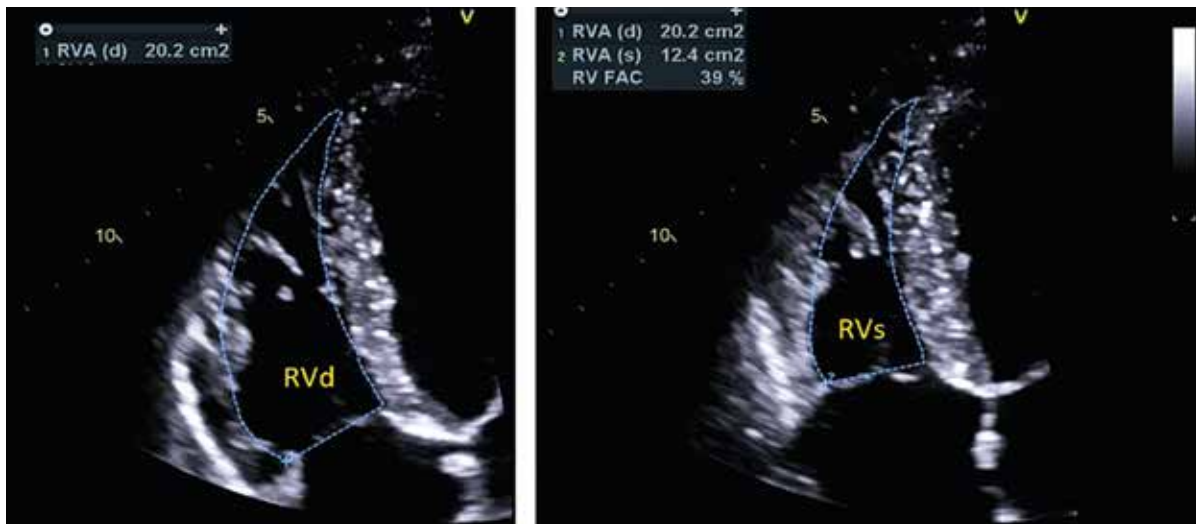


Рис. 12. Эхокардиограммы апикальной 4-камерной позиции: измерение площади правого желудочка в диастолу (RVd) и систолу (RVs) для вычисления фракционного изменения площади
Fig. 12. Echocardiogram of apical four-chamber position: measuring square of the right ventricular area during diastole (RVd) and systole (RVs) to calculate fractional change of the square



Рис. 13. Эхокардиограмма определения основных показателей правого предсердия
Fig. 13. Estimation of main indicators of the right atrium using echocardiogram

давлению в легочной артерии, которое определяют с учетом диаметра нижней полой вены (рис. 14, табл. 5) [2].

При наличии обструкции выносящего тракта ПЖ и/или стеноза клапана ЛА определение СДЛА осуществляют по следующей формуле:

$$\text{СДЛА} = P_{\text{сис}} \text{ ПЖ} - PG_{\text{макс}} \text{ ТК.}$$

В ряде случаев не удастся качественно оценить кровоток через ТК с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Тогда можно использовать введенный в вену взболтанный физиологический раствор, который не проникает через легочные капилляры. Именно такой способ позволит усилить Эхо-сигнал и получить качественное изображение струи ТР (рис. 15).

Время ускорения потока (Acceleration Time, АТ) в выносящем тракте ПЖ определяется с помощью непрерывно-волнового доплеровского сканирования

Таблица 4. Определение вероятности легочной гипертензии с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ)

Table 4. Estimation of likelihood of pulmonary hypertension by echocardiography (EchoCG)

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с Peak velocity of tricuspid regurgitation, m/s	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ* Presence of additional EchoCG signs of PH*	Вероятность ЛГ Probability of PH
<2,8	Нет No	Низкая Low
<2,8	Да* Yes*	Средняя Moderate
2,9–3,4	Нет No	Средняя Moderate
2,9–3,4	Да* Yes*	Высокая High
>3,4	Не имеет значения Doesn't matter	Высокая High
Желудочки Ventricles	Легочная артерия Pulmonary artery	Нижняя полая вена и правое предсердие Inferior vena cava and right atrium
Соотношение диаметров правого/левого желудочков на уровне базальных сегментов более 1,0 Right/left ventricular diameter ratio at basal segment level is greater than 1.0	Время доплеровского ускорения оттока из правого желудочка менее 105 мс и/или среднесистолическая выемка (зазубрина) Doppler acceleration time of right ventricular outflow less than 105 ms and/or midsystolic notch (serration)	Диаметр нижней полой вены более 21 мм с уменьшенным инспираторным коллапсом (менее 50 % со вдохом или менее 20 % при спокойном вдохе) Inferior vena cava diameter is greater than 21 mm with reduced inspiratory collapse (less than 50 % with inspiration or less than 20 % with calm inspiration)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности левого желудочка более 1,1 в систолу и/или диастолу) Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index greater than 1.1 in systole and/or diastole)	Скорость потока регургитации на легочном клапане в начале диастолы более 2,2 м/с Regurgitation flow velocity on the pulmonary valve at the beginning of diastole is more than 2.2 m/s	Площадь правого предсердия (в конце систолы) более 18 см ² Right atrial area square (at the end of systole) is more than 18 cm ²
Отношение TAPSE/СДЛА более 0,55 мм/мм рт. ст. The TAPSE/SPPA ratio is greater than 0.55 mm/mm Hg	Диаметр легочного ствола больше диаметра корня аорты. The diameter of the pulmonary trunk is larger than that of the aortic root. Диаметр легочного ствола более 25 мм The diameter of the pulmonary trunk is more than 25 mm	—

*Для изменения уровня ЭхоКГ-вероятности ЛГ необходимо наличие признаков как минимум из 2 категорий дополнительных признаков (желудочки/легочная артерия/нижняя полая вена и правое предсердие).

Примечание. ТР – трикуспидальная регургитация, ЛГ – легочная гипертензия, TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

*To change the level of EchoCG-probability of PH, it is necessary to have signs from at least 2 categories of additional EchoCG-indices (ventricles/pulmonary artery/inferior vena cava and right atrium).

Note. TR – tricuspid regurgitation, PH – pulmonary hypertension, TAPSE – amplitude of movement of the fibrous ring of the tricuspid valve, SPPA – systolic pressure in the pulmonary artery.

из парастернальной короткой оси на уровне клапана ЛА. При ЛГ происходит изменение формы кровотока в клапане ЛА (где мы будем видеть более быстрое формирование пика линейной скорости), а также его смещение в первую половину систолы и снижение времени кровотока менее 105 мс (рис. 16).

Характер кровотока в ЛА имеет W-образный спектр в выходном тракте ПЖ при ЛГ (рис. 17), регистрируется мезосистолическое замедление легочного потока у больного с ЛГ.

С помощью ЭхоКГ можно оценить диастолическое ДЛА (рис. 18). Этот способ используется как

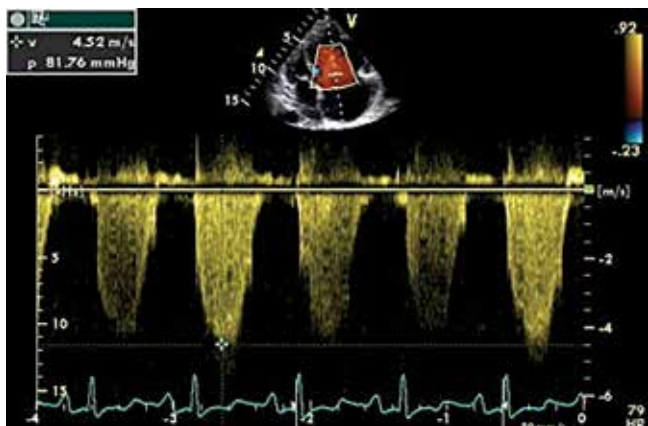


Рис. 14. Эхокардиограмма измерения систолического давления в легочной артерии по скорости и градиенту на уровне трикуспидального клапана (апикальная 4-камерная позиция)

Fig. 14. Measurement of systolic pressure in the pulmonary artery by velocity and gradient at tricuspid valve level (apical four-chamber position) using echocardiogram

Таблица 5. Градационная оценка давления в правом предсердии

Table 5. Gradational assessment of right atrial pressure

Диаметр нижней полой вены, см Diameter of the inferior vena cava, cm	Реакция на вдох, % Breath response, %	Давление в правом предсердии, мм рт. ст. Pressure in the right atrium, mm Hg
<2,1	>50	3 (0–5)
>2,1	>50	8 (5–10)
>2,1	<50	15 (10–20)



Рис. 15. Взболтанный физиологический раствор для улучшения визуализации в правых камерах сердца

Fig. 15. Shaken saline solution to improve imaging in right chambers of heart

дополнительный параметр оценки степени ЛГ и определяется по следующей формуле:

$$\text{диастолическое ДЛА} = 4V^2 + P_{\text{пп}}$$

где V – скорость потока ЛР в конце диастолы.

Дополнительным показателем оценки функции ПЖ является соотношение амплитуды движения фиброзного кольца к СДЛА (TAPSE к СДЛА), которое назвали право-желудочково-артериальным сопряжением (ПЖАС) [14]. В норме оно составляет более 0,55 мм/мм рт. ст. Сниженные соотношения менее 0,55 свидетельствует о систолической дисфункции ПЖ (рис. 19) [15].

Параметр ПЖАС отражает совместную работу «насоса» ПЖ и буферные свойства ЛА. ПЖАС имеет хорошую корреляцию с результатами катетеризации правых отделов сердца [16] и является независимым предиктором смертности и частоты госпитализаций при любых формах ЛГ [17, 18]. Ввиду того что при «стандартном» определении ПЖАС могут возникать трудности [19, 20], ведут исследования по «выведению» иных ПЖАС-индексов, которые бы снижали риск появления погрешностей и неточностей при подсчете. Так, по отношению TAPSE к скорости ТР рассчитана дополнительная стратификация риска при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [21], а произведение TAPSE на АТ в ЛА продемонстрировало высокую прогностическую ценность при хронической сердечной недостаточности [15].

Оценить ПЖАС можно также с помощью методики спекл-трекинга – оценки глобальной продольной деформации и деформации свободной стенки ПЖ [22, 23]. Технология спекл-трекинг основана на оценке перемещения естественных акустических зернистых структур миокарда на серошкальном изображении в В-режиме, что позволяет изучить движение миокарда и одновременно получать информацию о деформации и скорости деформации волокон миокарда в продольном и радиальном направлениях. Нормой деформации свободной стенки ПЖ считают величину менее 20 %.

Учитывая сложную анатомическую форму ПЖ и особенности его расположения, все чаще в лабораториях при проведении ЭхоКГ применяют современные методы оценки с помощью 3D-визуализации (рис. 20) [24]. При сопоставлении данных ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии при ЛГ наибольшим коэффициентом корреляции обладала только функция выброса ПЖ, измеренная при 3D-ЭхоКГ [24–26], которая позволяет проводить прямую планиметрию ПЖ, а также оценивать строение выносящего тракта. Однако существует ряд препятствий к рутинному применению данного метода: не все, даже экспертные, ЭхоКГ-аппараты позволяют оценить функцию ПЖ, также не всегда хватает времени на исследование, особенно в поликлинических условиях, для дополнительной оценки ряда функций.

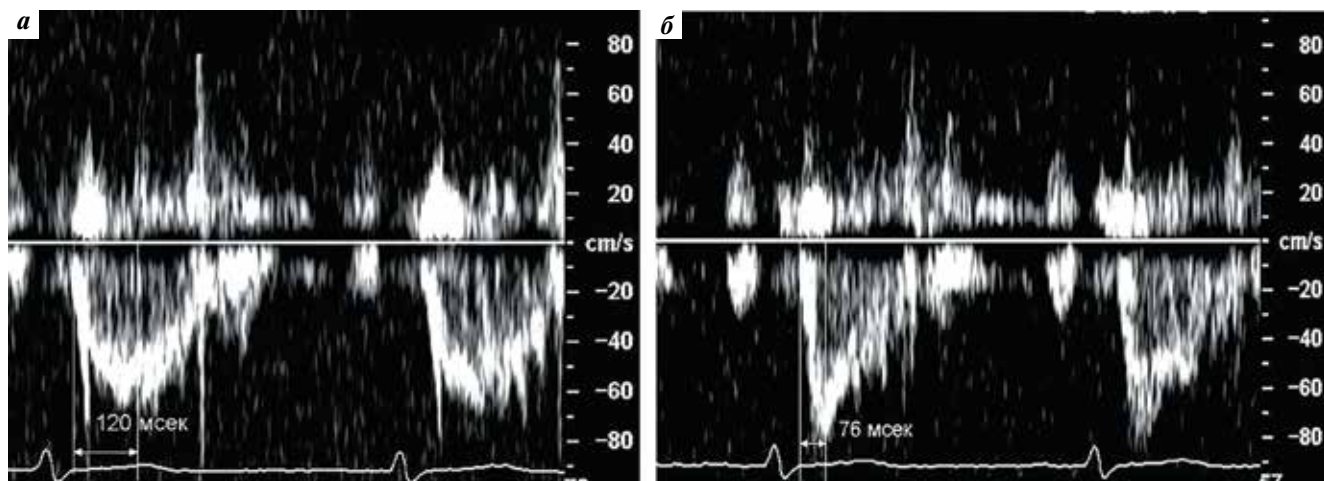


Рис. 16. Допплерограмма потока в выходном тракте правого желудочка при нормальном (а) и высоком (б) давлении в легочной артерии. Время ускорения потока при легочной гипертензии — 76 мм рт. ст. (норма: >105 мм рт. ст.)

Fig. 16. Doppler flow in the right ventricular outflow tract at normal (a) and high (b) pulmonary artery pressure. Flow acceleration time in pulmonary hypertension — 76 mm Hg (normal: >105 mm Hg)

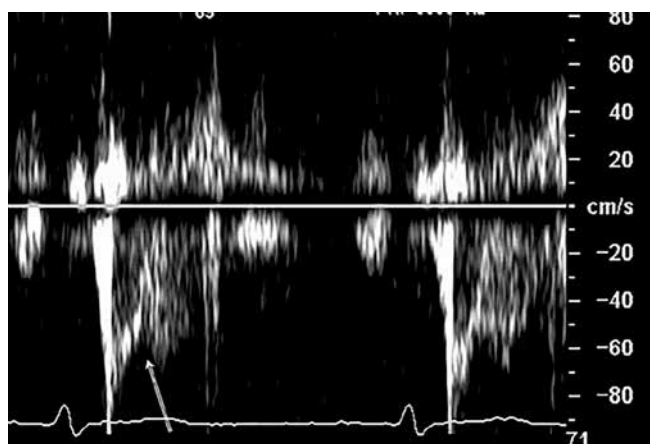


Рис. 17. Эхокардиограмма W-образного спектра кровотока в легочной артерии, стрелкой показано мезосистолическое замедление легочного потока

Fig. 17. Echocardiogram of W-shaped spectrum of pulmonary artery blood flow, arrow shows mesosystolic slowing of pulmonary flow

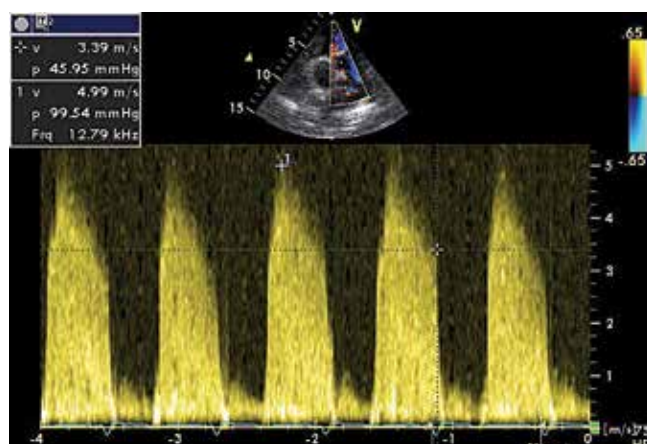


Рис. 18. Эхокардиограмма оценки скорости потока легочной регургитации в конце диастолы

Fig. 18. Evaluation of pulmonary regurgitation flow velocity at the end of diastole using echocardiogram

Кроме того, отсутствуют общепринятые референсные значения для оценки функции ПЖ при 3D-визуализации, хотя такие исследования сейчас ведутся, изучаются в разных возрастных группах и при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Роль эхокардиографии в оценке риска летального исхода и лечении при легочной артериальной гипертензии

Пациентам с ЛАГ рекомендована стратегия лечения в соответствии с установленным риском наступления летального исхода в течение года, который определяется по конкретным клиническим, функциональным, гемодинамическим, биохимическим и ЭхоКГ-параметрам [2]. Регулярные визиты к врачу пациента с ЛГ с оценкой ЭхоКГ-данных рекомендуется проводить

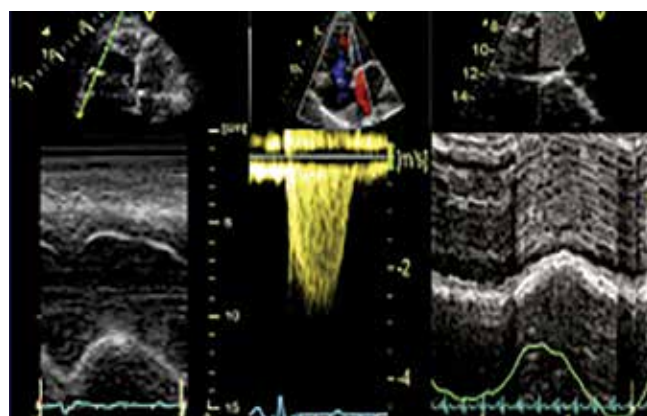


Рис. 19. Эхокардиограмма оценки правожелудочково-артериального сопряжения

Fig. 19. Echocardiogram of right ventricular-arterial conjugation assessment

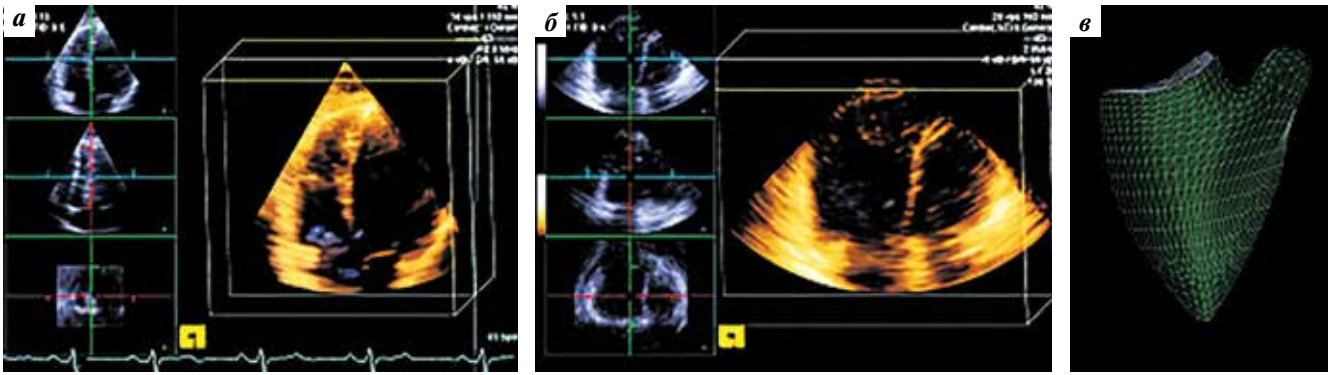


Рис. 20. Эхокардиограмма 3D-визуализации правого желудочка: измерения в апикальной (а) и субкостальной (б) позициях для формирования окончательной 3D-модели правого желудочка (в)

Fig. 20. 3D imaging of the right ventricle using echocardiogram: measurements in apical (a) and subcostal (б) positions to form the final 3D model of the right ventricle (в)

каждые 3–6 мес. По результатам ЭхоКГ мы диагностируем низкий риск при площади ПП менее 18 см^2 , TAPSE/СДЛА – более $0,32 \text{ мм/мм рт. ст.}$ и отсутствии перикардального выпота, умеренный риск – при площади ПП $18–26 \text{ см}^2$, TAPSE/СДЛА – $0,19–0,32 \text{ мм/мм рт. ст.}$ и минимальном перикардальном выпоте, высокий риск – при площади ПП более 26 см^2 , TAPSE/СДЛА – менее $0,19 \text{ мм/мм рт. ст.}$ и умеренном или большом перикардальном выпоте.

В работах, которые были посвящены валидации параметра TAPSE/СДЛА (включен в российские и международные рекомендации по ЛГ), продемонстрировано, что он является простым неинвазивным методом измерения связи ПЖ с артериями и зависит от диастолической жесткости ПЖ, особенно при тяжелой ЛГ [27].

Цель фармакотерапии ЛГ и правожелудочковой сердечной недостаточности – влияние на объем и преднагрузку, сократимость миокарда и постнагрузку ПЖ, а также на снижение давления в малом круге кровообращения, что станет основанием для ожидания уменьшения постнагрузки и улучшения функции ПЖ. Так, например, в 2018 г. опубликован ретроспективный анализ исследований препарата риоцигуата, являющегося стимулятором растворимой гуанилатциклазы, с оценкой ЭхоКГ-данных пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) – исследование RIVER [28]. ЛАГ-специфические препараты изучаются во многих клинических исследованиях, доказано их влияние на переносимость физической нагрузки, уменьшение уровня натрийуретического пептида и некоторых гемодинамических параметров, измеренных при катетеризации правых отделов сердца. В исследовании же RIVER проведена оценка размеров и функции правых отделов сердца при длительном применении риоцигуата у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, которые были участниками проспективных рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследований риоцигуата в параллельных группах PATENT-1, CHEST-1, соответствующих им пролонгированных исследований,

а также ряда других. Всем пациентам рекомендовалось ЭхоКГ-исследование исходно, через 3, 6, 12 мес с оценкой следующих функционально-анатомических параметров правых отделов сердца: площадь ПП и ПЖ, TAPSE, толщина стенки ПЖ, скорость ТР, фракционное изменение площади ПЖ, систолическая функция правого и левого желудочков, индекс эксцентричности ЛЖ, диаметр легочного ствола, наличие перикардального выпота. Первичной конечной точкой явилось изменение площади ПП через 12 мес лечения по сравнению с исходным. Клинически значимое изменение размеров правых отделов сердца определяли как уменьшение площади ПП или ПЖ не менее чем на 15 %. В исследовании RIVER были ретроспективно проанализированы ЭхоКГ-данные 71 пациента (в т. ч. женщин 54 %, средний возраст пациентов 60 ± 13 лет, среднее давление в ЛА $46 \pm 10 \text{ мм рт. ст.}$), среди которых 39 (55 %) больных с ХТЭЛГ и 32 (45 %) с ЛАГ. В исследовании RIVER на фоне длительного приема риоцигуата почти у половины (46,9 %) пациентов наблюдалось клинически значимое уменьшение площади ПП, причем через 12 нед у 51 % пациентов площадь ПП была меньше 18 см^2 , что ассоциировано с благоприятным прогнозом ЛГ. Было показано значимое увеличение функциональных показателей (TAPSE, фракционного изменения площади ПЖ) правых отделов сердца через 12 мес лечения риоцигуатом (в 73 % случаев в качестве монотерапии и в 27 % в качестве комбинированной терапии), что подтверждает возможность как улучшения правожелудочковой сердечной недостаточности при применении таргетной терапии ЛГ, так и использования метода ЭхоКГ в экспертной динамической оценке состояния пациента, эффективности терапии [28].

Таким образом, функция ПЖ является основным фактором, определяющим клиническую картину и исход при ЛГ. Необходимо отметить, что нормальная функция ПЖ характеризуется системным венозным возвратом, наполнением ЛА (постнагрузка ПЖ), эластичностью и подвижностью перикарда, сократимостью

свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки. ПЖ обладает адаптивной способностью к повышенной постнагрузке, которая формируется с течением времени при прогрессировании ЛГ за счет повышения его сократительной способности. Длительная перегрузка ПЖ давлением и/или объемом первоначально способствует компенсаторной гипертрофии миокарда, а в дальнейшем снижению его сократительной способности и дилатации. Именно своевременное выявление ЭхоКГ-параметров дисфункции ПЖ играет значимую роль в решении вопросов о правильной постановке диагноза и назначении лечения.

Заключение

Неинвазивный характер ЭхоКГ-исследования, доступность для рутинной практики в сочетании с высокими визуализирующими возможностями делают данный метод наиболее востребованным в диагностике и динамической оценке ЛАГ. В то же время выраженная вариабельность структурных и функциональных характеристик правых камер сердца требует разработки единых нормативов и подходов для количественной оценки как правых камер сердца, так и их клапанного аппарата, сосудов бассейна легочного ствола и полых вен.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. 2023. Евразийский кардиологический журнал 2024;(1):6–85. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
Chazova I.E., Martynyuk T.V., Shmalts A.A. et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 2023. *Evrziskij kardiologicheskij zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology* 2024;(1):6–85. (In Russ.). DOI:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85
2. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6161. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2024;29(11):6161. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
3. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.И. и др. Возможность эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. Лечебное дело 2015;(1):111–21. Belevskaya A.A., Dadacheva Z.H., Saidova M.I. et al. The role of echocardiography in diagnosis of pulmonary hypertension and assessment of heart remodeling. *Lechebnoe delo = Medical Business* 2015;(1):111–21. (In Russ.).
4. Федорен В.Н., Найден Т.В. Эхокардиографическая оценка правого желудочка, гемодинамическая характеристика и выявление легочной гипертензии. Медицина: теория и практика 2022;7(2):62–9. DOI: 10.56871/7421.2022.65.99.008
Fedorets V.N., Naiden T.V. Echocardiographic assessment of the right ventricle, hemodynamic characteristics, and identification of pulmonary hypertension. *Medicina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice* 2022;7(2):62–9. (In Russ.). DOI: 10.56871/7421.2022.65.99.008
5. Ullah W., Minalyan A., Saleem S. et al. Comparative accuracy of non-invasive imaging versus right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;29:100568. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100568
6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Диагностика заболеваний системы дыхания и ее патофизиологические основы: III. Cor pulmonale – легочное сердце. Российские биомедицинские исследования 2020;5(2):4–16.
Stroev Yu.I., Churilov L.P. Diagnosis of respiratory system diseases and its pathophysiological basis: III. Cor pulmonale – pulmonary heart disease. *Rossiiskie biomedicinskie issledovaniya = Russian Biomedical Research* 2020;5(2):4–16 (In Russ.).
7. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Данилов Н.М. Легочная гипертензия или высший пилотаж кардиологии. Системные гипертензии 2020;17(2):66–8. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200213
Chazova I.E., Martynyuk T.V., Danilov N.M. Pulmonary Hypertension or Cardiology’s Highest Piloting Skill. *Sistemny’e gipertenzii = Systemic Hypertensions* 2020;17(2):66–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200213
8. Hahn R.T., Weckbach L.T., Noack T. et al. Proposal for a standard echocardiographic tricuspid valve nomenclature. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1299–305. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.01.012
9. Клинические рекомендации. Пороки трикуспидального (трехстворчатого) клапана, 2018 год / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Доступно по: <https://racvs.ru/upload/iblock/be7/be791631b1a735148d13ddd30c36bae1.pdf>
Clinical Guidelines. Defects of the Tricuspid (Three-Leaf) Valve, 2018 / Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. (In Russ.). Available at: <https://racvs.ru/upload/iblock/be7/be791631b1a735148d13ddd30c36bae1.pdf>
10. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):307–32. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq031
11. Prihadi E.A., Delgado V., Leon M.B. et al. Morphologic types of tricuspid regurgitation: characteristics and prognostic implications. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12(3):491–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.09.027
12. Nath J., Foster E., Heidenreich P.A. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):405–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.036
13. Дикур О.Н., Полтавская М.Г., Гивертс И.Ю. и др. Желудочно-артериальное сопряжение при хронической сердечной недостаточности с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2014;7(4):59–68. DOI: 10.17116/terarkh2016889102-105
Dycur O.N., Poltavskaya M.G., Giverts I.Yu. et al. Ventriculoarterial coupling in chronic heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology*

- and Cardiovascular Surgery 2014;7(4):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2016889102-105
14. Мареева В.А., Клименко А.А., Шостак Н.А. Легочная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность: альтернативные индексы правожелудочково-артериального сопряжения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2023;19(4):398–402. DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2929
Mareeva V.A., Klimenko A.A., Shostak N.A. Pulmonary hypertension and heart failure: alternative indexes of right ventricular-pulmonary artery coupling. Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2023;19(4):398–402. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2023-2929
 15. Pestelli G., Fiorencis A., Trevisan F. et al. New measures of right ventricle-pulmonary artery coupling in heart failure: an all-cause mortality echocardiographic study. Int J Cardiol 2021;329:234–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.12.057
 16. Guazzi M., Dixon D., Labate V. et al. RV Contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction stratification of clinical phenotypes and outcomes. JACC Cardiovasc Imaging 2017;10(10):1211–21. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024
 17. Tello K., Wan J., Dalmer A. et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion / systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12(9):e009047. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
 18. Ghio S., Guazzi M., Scardovi A.B. et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2016;19(7):873–9. DOI: 10.1002/ehfj.664
 19. Lopez-Candales A., Rajagopalan N., Saxena N. et al. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. Am J Cardiol 2006;98(7):973–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.041
 20. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. American journal of respiratory and critical care medicine: Am J Respir Crit Care Med 2009;179(7):615–21. DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC
 21. Vicenzi M., Caravita S., Rota I. et al. The added value of right ventricular function normalized for afterload to improve risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension. PLoS One 2022;17(5):e0265059. DOI: 10.1371/journal.pone.0265059
 22. Никифоров В.С., Никищенко Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(2):248–55. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Current Opportunities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Racional' naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):248–55. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255
 23. Fukuda Y., Tanaka H., Ryo-Koriyama K. et al. Comprehensive functional assessment of right-sided heart using speckle tracking strain for patients with pulmonary hypertension. Echocardiography 2016;33(7):1001–8. DOI: 10.1111/echo.13205
 24. Jenei C., Kádár R., Balogh L. et al. Role of 3D echocardiography-determined atrial volumes in distinguishing between pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension. ESC Heart Fail 2021;8(5):3975–83. DOI: 10.1002/ehf2.13496
 25. Maffessanti F., Muraru D., Esposito R. et al. Age-, body size-, and sex-specific reference values for right ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography: a multicenter echocardiographic study in 507 healthy volunteers. Circ Cardiovasc Imaging 2013;6(5):700–10. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000706
 26. Muraru D., Spadotto V., Cecchetto A. et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17(11):1279–89. DOI: 10.1093/ehjci/jev309
 27. Tello K., Wan J., Dalmer A. et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2019;12(9):e009047. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
 28. Marra A.M., Halank M., Benjamin N. et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study). Respir Res 2018;19(1):258. DOI: 10.1186/s12931-018-0957-y

Вклад авторов

А.А. Клименко: концепция и дизайн исследования, написание статьи, окончательное утверждение рукописи;
А.А. Богданова: проведение экспертного ЭхоКГ-исследования, написание статьи;
В.А. Мареева: сбор данных, редактирование.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: concept and design of the study, writing of the article, manuscript final approval;
A.A. Bogdanova: expert Echo examination, writing of the article;
V.A. Mareeva: data collection, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
А.А. Богданова / A.A. Bogdanova: <https://orcid.org/0000-0002-7034-8382>
В.А. Мареева / V.A. Mareeva: <https://orcid.org/0000-0001-8302-6916>

Конфликт интересов. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Данная статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Conflict of interest. A.A. Klimenko has been the deputy editor-in-chief of the Clinician magazine since 2023, but is not related to the decision to publish the article. This article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.11.2024. **Принята к публикации:** 27.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 20.11.2024. **Accepted for publication:** 27.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

ОСТЕОАРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ

А.А. Клименко^{1,2}, Н.А. Шостак¹, Ю.М. Саакян¹

¹Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Юрий Михайлович Саакян saakyan.yuriy@yandex.ru

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических нарушений, включающий инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, гиперурикемию и артериальную гипертензию. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, число людей с ожирением в мире неуклонно растет, что свойственно пандемии. На фоне этого особую значимость приобретают заболевания, развитие которых патогенетически связано с МС, например остеоартрит (ОА). Благодаря современным биохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям получены новые данные об этиологии и патогенезе, позволившие выделить фенотипы ОА, одним из которых является ОА, ассоциированный с МС, или метаболический ОА. Развитие данной формы заболевания связано с действием большого числа факторов – гиперсекрецией провоспалительных адипокинов, трансформацией синовиальных макрофагов, прямым действием свободных жирных кислот, биомеханической перегрузкой суставов и др. Лечение метаболического ОА помимо стандартных подходов, сформулированных в многочисленных клинических пособиях, имеет свои особенности: отдельная важность придается снижению массы тела за счет модификации образа жизни, укреплению мышечно-сухожильных комплексов, сопутствующей терапии метаболических нарушений, оказывающих значительный терапевтический эффект в виде уменьшения болевого синдрома, воспаления и замедления прогрессирования заболевания. Одним из современных комплексных средств с фитонутрицивными компонентами является биологически активная добавка «Ревокка» (компания «БИОТЕХНОС», Россия). В состав ее капсул (в рекомендуемой суточной дозировке) входят: фитостерины (в пересчете на β -ситостерин) в количестве 100 мг, неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов (в соотношении 1 : 2) 300 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг, ресвератрол 70 мг, цинк (в виде цитрата цинка) 12 мг. В связи с увеличением числа пациентов с метаболическим фенотипом ОА высокую значимость приобретает комплексная гиполипидемическая и противовоспалительная терапия, которая обеспечивается препаратами многокомпонентного действия.

Ключевые слова: остеоартрит, метаболический синдром, метаболический остеоартрит, ожирение, инсулинорезистентность, адипокин, метавоспаление, Ревокка, фитостерин, неомыляемое соединение авокадо и соевых бобов

Для цитирования: Клименко А.А., Шостак Н.А., Саакян Ю.М. Остеоартрит, ассоциированный с метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, лечение. Клиницист 2024;18(4):59–68.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K728>

Osteoarthritis associated with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, treatment

A.A. Klimenko^{1,2}, N.A. Shostak¹, Yu.M. Saakyan¹

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy of Institute of Clinical Medicine of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

Contacts: Yuri Mikhailovich Saakyan saakyan.yuriy@yandex.ru

Metabolic syndrome (MS) is a complex of metabolic disorders, including insulin resistance, abdominal obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia and arterial hypertension. According to the World Health Organization, the number of people

with obesity worldwide is steadily increasing, taking on the characteristics of a “pandemic”. Against this backdrop, diseases pathogenetically linked to MS, such as osteoarthritis (OA), are gaining particular significance.

Modern biochemical and molecular-genetic research has provided new data on the etiology and pathogenesis of OA, allowing the identification of phenotypes of the condition. One such phenotype is OA associated with MS, or metabolic OA. The development of this form of the disease is influenced by numerous factors, including hypersecretion of pro-inflammatory adipokines, transformation of synovial macrophages, direct effects of free fatty acids, biomechanical overload of joints, and others.

Treatment of metabolic OA, in addition to standard approaches outlined in numerous clinical guidelines, has its own specific features. Particular emphasis is placed on weight reduction through lifestyle modification, strengthening of musculo-tendinous complexes, and concomitant therapy for metabolic disorders. These measures have demonstrated significant therapeutic effects, including pain reduction, decreased inflammation, and slowing of disease progression. One of the modern comprehensive remedies with phytonutritional components is Revocca capsules (“BIOTECHNOS”, Russia). Their composition in daily dosage includes phytosterols (calculated as β -sitosterol) at 100 mg, unsaponifiable compounds from avocado and soybean oils (in a 1:2 ratio) at 300 mg, rosehip extract at 300 mg, resveratrol at 70 mg, and zinc (as zinc citrate) at 12 mg.

Given the increasing number of patients with the metabolic phenotype of OA, comprehensive hypolipidemic and anti-inflammatory therapy provided by multi-component drugs is becoming increasingly significant.

Keywords: osteoarthritis, metabolic syndrome, metabolic osteoarthritis, obesity, insulin resistance, adipokine, meta-inflammation, Revocca, phytosterol, unsaponifiable compound of avocado and soybean oils

For citation: Klimentko A.A., Shostak N.A., Saakyan Yu.M. Osteoarthritis associated with metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(4):59–68. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-4-K728>

Введение

Остеоартрит (ОА) – это хроническое заболевание опорно-двигательного аппарата, поражающее весь сустав, характеризуется дегенерацией хряща, утолщением субхондральной кости, образованием остеофитов, синовиальным воспалением и структурными изменениями капсулы сустава, связок и связанных с ними мышц [1]. ОА является одним из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ведущей причиной нетрудоспособности и инвалидности во всем мире [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОА как причина нетрудоспособности у лиц старше 60 лет занимает 1-е место, вызывая значимое ограничение движений у 80 % пациентов [3].

В Российской Федерации распространенность ОА увеличивается ежегодно. Так, с 2011–2016 гг. она выросла на 11 %, а общее число пациентов составляет более 15 млн человек. Характеристика общей заболеваемости ОА в России совпадает с международными данными, и ее пик отмечается в группе лиц старшего трудоспособного возраста – около 33,2 % всего числа пациентов [4]. Данные эпидемиологии свидетельствуют о высочайшей актуальности проблемы ОА как в России, так и в мире.

История изучения патогенеза остеоартрита

Современное понятие об этиологии и патогенезе ОА за последние годы претерпело много изменений в связи с развитием детальной биохимической и молекулярно-генетической диагностики.

Одним из первых ОА исследовал и описал (1839) профессор Абрахам Коллес (A. Colles), который оха-

актеризовал данную нозологию как «дегенеративно-пролиферативную». В последующем, при более детальном изучении, были выявлены морфологические изменения в суставном хряще, что послужило основой для появления в 1909 г. термина «дегенеративный артрит» [5]. Гипотеза о том, что первичным в патогенезе ОА является повреждение суставного хряща вследствие действия механических факторов, была общепринятой многие десятилетия. Считалось, что развитие данного заболевания – это часть нормального процесса старения, в ходе которого происходит изнашивание и повреждение (wear and tear) суставного хряща. В рамках данной концепции не предусматривались поражение и повреждение других суставных структур и не обозначалась роль воспаления в патогенетическом континууме, приводящем к развитию ОА. В 1995 г. в ходе исследований под руководством проф. К.Э. Каттнера (К.Е. Keuttner) была определена патогенетическая гетерогенность заболевания и предложена концепция ОА как заболевания всего сустава, т.е. суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки капсулы и др. [6]. В данной концепции предлагалось посмотреть на, казалось бы, давно изученную нозологию с новой стороны. В ходе последующих многочисленных исследований парадигма ОА как дегенеративного заболевания справедливо оспаривалась.

Более подробное изучение функции хондроцитов, поддерживающих нормальный метаболизм суставного хряща за счет выделения биологически активных веществ (простагландины, цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы и др.), позволило определить важное влияние минимального воспаления на инициацию и прогрессирование заболевания [7].

Взаимосвязь механического напряжения в суставе и низкоградиентного воспаления обнаружилась при открытии явления внутриклеточного механического сигналинга, сущность которого заключается в избыточной экспрессии провоспалительных медиаторов в ответ на раздражение механорецепторов клеток сустава [8].

Последующие иммунологические и генетические исследования больных с ОА позволили сформировать следующую концепцию: «ОА – это гетерогенное заболевание, являющееся результатом взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов» [9].

Понятие о фенотипах остеоартрита

Идея о фенотипах ОА была сформулирована на основании многочисленных данных о клинико-патогенетических особенностях ОА, понимания важности различных эпигенетических факторов в появлении и прогрессировании заболевания. Под фенотипом ОА понимается совокупность различных признаков заболевания, развитие которых обусловлено действием определенных внутренних и внешних факторов [5].

В ряде исследований авторами предложены многочисленные варианты деления ОА на фенотипы, например, на основании факторов риска, этиологии и др. [10]. В 2016 г. А. Dell'Isola и соавт. выделили и описали клинико-морфологические особенности 6 фенотипов ОА, это фенотипы:

- 1) с минимальными поражениями суставов с незначительными симптомами и дискомфортом в течение длительного периода,
- 2) хронической боли,
- 3) биохимических нарушений,
- 4) воспалительный,
- 5) метаболический,
- 6) измененного метаболизма кости и хряща [11].

В дальнейшем, при верификации приведенных фенотипов среди пациентов с ОА, А. Dell'Isola и М. Steultjens определили новую фенотипическую группу – комплексный фенотип. При обследовании 600 пациентов с установленным диагнозом авторы выделили конкретный фенотип у 84 % больных, при этом перекрест фенотипов наблюдался в 20 % случаев. У пациентов из группы метаболического фенотипа, которые отбирались на основании наличия сахарного диабета и ожирения, отмечено много близких признаков с воспалительным фенотипом (I), что косвенно доказывало важную роль в патогенезе субклинического воспаления у больных с ОА и метаболическим синдромом (МС) [12].

Многие исследователи выделяли МС как один из факторов появления и прогрессирования ОА. Считалось, что основным пусковым фактором для развития ОА у данной группы больных является избыточная механическая нагрузка на осевые суставы [13]. Однако в ходе дальнейшего изучения особенностей патогене-

тического течения ОА у данной категории больных были определены «немеханические» факторы развития и прогрессирования заболевания, поэтому обоснованным стало выделение особой формы ОА, ассоциированной с МС (ОАМС) [14].

Метаболический синдром: определение и эпидемиологические аспекты

Метаболический синдром – это совокупность нарушений обмена в виде абдоминального ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии и артериальной гипертензии [15]. В настоящее время ожирение считается одной из ведущих причин инвалидности и смертности людей всех возрастных групп во всем мире. В эпидемиологии данной нозологии важным является неуклонно возрастающий характер заболеваемости.

По данным ВОЗ на 2016 г., в мире более 1,9 млрд человек с избыточной массой тела, в том числе 650 млн – с ожирением, треть из которых проживает в 5 странах, включая Россию [16]. По оценкам Всемирной федерации по борьбе с ожирением (The World Obesity Federation), к 2030 г. общее число пациентов с ожирением во всем мире достигнет миллиарда [3].

В Российской Федерации за 40 лет (1975–2014 гг.) распространенность ожирения выросла в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин, а морбидного ожирения – в 11 и 2,5 раза соответственно [17]. По данным Росстата на 2023 г., у 62,5 % россиян зафиксирована избыточная масса тела, тогда как в 2018 г. она составляла 61,7 % [18]. При этом частота МС в Российской Федерации среди лиц старше 18 лет составляет, по разным данным, от 20 до 35 % [19].

Актуальность проблемы МС в связи с распространением ожирения и других метаболических нарушений не теряет своей важности из-за доподлинно известной связи данной нозологии с развитием целого ряда сердечно-сосудистых, метаболических, онкологических и других заболеваний [20]. По некоторым данным, около 4 млн человек в год умирают от последствий ожирения [21].

Эпидемиологическая связь между метаболическим синдромом и остеоартритом

Взаимосвязь между ОА и избыточной массой тела у пациентов подтверждена результатами целого ряда работ. Например, Фремингемское исследование показало, что женщины с индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м² имеют в 4 раза более высокий риск развития ОА [22]. В 10-летнем наблюдении, включающем 2573 жителя округа Джонсон (Канзас, США), было отмечено эпидемиологически значимое повышение частоты развития ОА коленных и тазобедренных суставов у людей с ожирением [23].

В ряде исследований продемонстрирована более тесная связь между ожирением и развитием ОА в женской

популяции в сравнении с мужской [13]. Метаанализ и систематический обзор К. Ло и соавт., посвященные исследованию взаимосвязи ОА и артериальной гипертензии (АГ) практически у 98 тыс. человек, показали зависимость рентгенологических признаков поражения коленных суставов от течения АГ [24]. В ряде исследований отмечена тенденция к более высокой заболеваемости ОА суставов кистей у пациентов с ожирением [25, 26]. Развитие ОА неосевых суставов у пациентов с МС продемонстрировало наличие других ведущих механизмов повреждения, кроме классического механического, что стало основной для более подробного изучения патогенеза данной нозологии.

Патогенетические механизмы развития остеоартрита у пациентов с метаболическим синдромом

Одной из причин развития большого числа осложнений у пациентов с МС является активация специфического процесса, который получил название метавоспаление [27].

G.S. Hotamisligil и соавт. в 1993 г. впервые выявили взаимосвязь между секрецией фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в жировой ткани и инсулинорезистентностью, отметив тем самым ассоциацию «ожирение – воспаление» [28].

В ходе дальнейших исследований установлено, что адипоциты – это не просто пассивные коллекторы жиров, а секреторно-активные клетки, которые вырабатывают более 600 биологически активных веществ, получивших название адипокины [29]. В настоящее время к адипокинам относится огромное число разных

по структуре и функции соединений: цитокины, хемокины, белки альтернативной системы комплемента, белки, регулирующие сосудистый гомеостаз, ангиогенез, артериальное давление, метаболизм липидов, углеводов и др. [29]. Важно отметить, что адипокины обладают не только негативными катаболическими эффектами на метаболизм тканей сустава, но и противовоспалительными репаративными. Нарушение нормального соотношения между этими фракциями – одна из причин, инициирующих и развивающих дегенеративные изменения в суставе [30]. Влияние основных адипокинов на развитие ОАМС представлено на рис. 1 [30].

Действие адипокинов может быть как местным (ауто- и паракринным), так и системным (эндокринным), что определяет наличие широкой палитры молекулярно-биохимических эффектов [31].

По данным В.Н. Sobiech и соавт., адипокины при ОАМС синтезируются и секретируются хондроцитами, синовиоцитами и остеобластами не только в жировой ткани, но и в суставе, что ускоряет развитие дегенерации суставного хряща и других тканей [32].

При нормальном энергетическом балансе адипоцита происходит физиологическая секреция адипокинов с провоспалительными и противовоспалительными эффектами, работа которых обеспечивает рост, пролиферацию и функционирование жировой ткани [29]. Однако при развитии ожирения происходит нарушение адипогенеза с формированием гипертрофии адипоцитов, которые начинают избыточно секретировать провоспалительные факторы (ФНО-α, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный

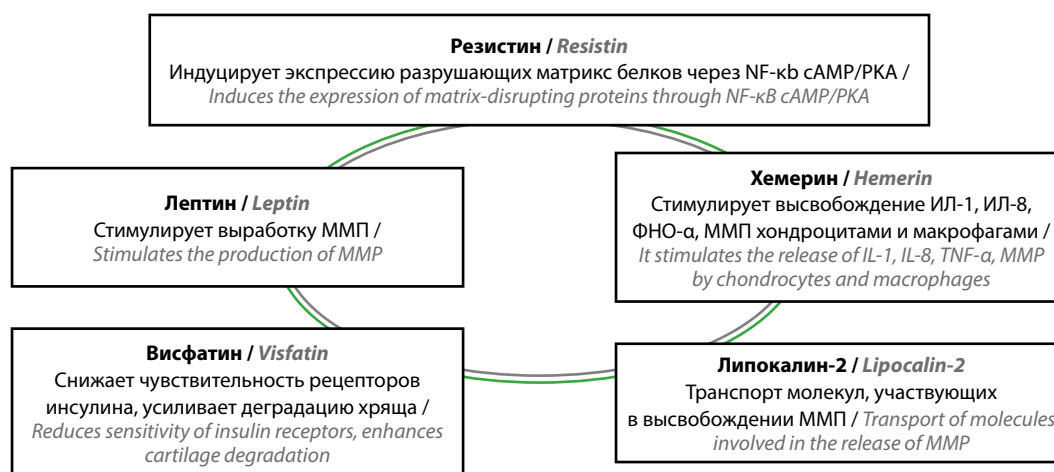


Рис. 1. Основные адипокины, влияющие на развитие ОА, ассоциированного с метаболическим синдромом (адаптировано из [30] в соответствии с Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

A – адипоциты, ММП – матриксные металлопротеиназы, NF-κB – ядерный фактор каппа В, cAMP/PKA – путь передачи сигнала циклического аденозинмонофосфата/протеинкиназы А, ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 1. The main adipokines affecting the development of OA associated with metabolic syndrome (adapted from [30] in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

A – adipocytes, MMP – matrix metalloproteinases, NF-κB – nuclear factor kappa B, cAMP/PKA – cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A signaling pathway, IL – interleukin, TNF-α – tumor necrosis factor-alpha.

протеин-1, С-реактивный белок и т.д.). Из-за нарушения соответствия между потребностями в кислороде у гипертрофированной жировой ткани и несовершенным ангиогенезом развивается хроническая гипоксия, которая является мощнейшим индуктором для развития местного воспаления. В условиях местного воспаления, причиной которого служит ожирение, происходит значительное увеличение популяции активных макрофагов в жировой ткани (до 50 % всех иммунных клеток). По данным S. Cinti и соавт., каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов, активно секретирующих провоспалительные цитокины [33].

Вклад в развитие воспаления вносят и клетки приобретенного иммунитета. Так, увеличение содержания CD8⁺ Т- и В-клеток приводит к накоплению иммуноглобулинов класса G и других провоспалительных маркеров [34]. Хроническая гиперсекреция цитокинов в жировой ткани приводит к усилению инсулинорезистентности за счет активации ряда киназ (NF-κB, IKK, JNK) и замыкает патологический континуум «ожирение – воспаление» [35].

Отмечено и прямое влияние инсулина на метаболизм суставного хряща. По данным D. Hamada и соавт., действие инсулина на хондроциты приводит к увеличению синтеза коллагена II типа и протеогликанов, способствует пролиферации и подавляет действие ряда провоспалительных цитокинов [36]. Развивающаяся инсулинорезистентность сопровождается увеличением содержания свободных жирных кислот, которые инфильтрируют хондроциты и приводят к их дисфункции [37]. В исследовании L. Belenska-Todorova и соавт. использование на мышинных моделях метформина гидрохлорида как препарата, усиливающего чувствительность инсулина к его рецепторам, в комбинации с другими препаратами, влияющими на обмен костной ткани, приводило к уменьшению деградации суставного хряща [38].

По данным литературы, наличие бессимптомной гиперурикемии как одного из компонентов МС положительно коррелирует с повышенными значениями ИЛ-18, ИЛ-1β в синовиальной жидкости [39].

Метавоспаление в отличие от обычного острого воспаления имеет ряд специфических признаков:

- носит метаболический характер, так как индуцируется преимущественно нутриентами и поражает ткани, активно участвующие в метаболизме;
- ассоциировано с умеренной гиперэкспрессией провоспалительных медиаторов, т.е. является латентным, подострым, низкоуровневым;
- сопровождается модификацией структуры метаболических тканей, благоприятствующей инфильтрации иммунными клетками;
- является хроническим, не имеет спонтанного разрешения [40].

Хроническое низкоуровневое воспаление, развивающееся в ответ на гиперсекрецию адипокинов, как

оказалось, негативно влияет на метаболизм тканей сустава, увеличивая интенсивность катаболических процессов в хрящевой ткани и приводя к развитию синовита [41].

Точный механизм развития ОАМС до сих пор полностью неизвестен. Предполагается, что важную роль в патогенезе играет нарушение соотношения между подклассами синовиальных макрофагов [30]. В синовиальной ткани присутствуют 2 подтипа макрофагов (M): воспалительные (M1) и репаративные (M2), которые находятся в динамическом балансе, обеспечивая целостность и функцию сустава [42]. Однако при выделении адипокинов в жировой ткани происходит инфильтрация синовиальной жидкости макрофагами, среди которых отмечается преобладание провоспалительного фенотипа M1 [43].

Увеличение числа синовиальных макрофагов подтипа M1 происходит вследствие как пролиферации самих макрофагов, так и трансформации подтипа M2 в M1. Механизмы, лежащие в основе данного процесса, сложны и включают снижение активности аденозинмонофосфат (АМФ) – зависимой протеинкиназы, активацию рецепторов конечного продукта гликирования белков, действие лептина на сигнальный путь JAK2/STAT3 и др. [44]. Увеличение числа и активности фенотипа макрофагов M1 способствует образованию активных форм кислорода, выделению матриксных металлопротеиназ и других ферментов, что нарушает метаболизм хрящевой ткани сустава (табл. 1). К повреждению сустава ведут и такие факторы, как нарушение микроциркуляции в субхондральном отделе кости, воспаление инфрапателлярной жировой подушки, снижение уровня апелина и др. [45].

Механическая травматизация, развивающаяся вследствие избыточной нагрузки на опорные суставы, также является частью патогенеза ОАМС. Считается, что коленный сустав, по сравнению с другими опорными суставами, повреждается в большей степени, потому что его стабильность во многом зависит от целостности капсулы, связок и других периапартулярных тканей [46]. По данным L. Jiang и соавт., увеличение индекса массы тела на 5 единиц коррелирует с 35 % риском развития ОА коленных суставов [47].

Установлено, что увеличение окружности бедер у пациентов с ожирением приводит к большему отведению нижней конечности в тазобедренном суставе, что уменьшает нормальную площадь контакта суставных поверхностей в коленном суставе, приводя к значительному увеличению нагрузки на медиальные отделы сустава и формированию варусной деформации [45].

Снижение мышечной силы квадрицепса бедра также является причиной, усугубляющей нестабильность в коленном суставе [45].

Терапевтические подходы к ведению пациентов с остеоартритом, ассоциированным с метаболическим синдромом

К целям терапии ОА относят уменьшение боли, замедление/предотвращение прогрессирования повреждения суставов и оптимизацию их функции. Рациональная стратегия лечения ОА заключается в использовании нефармакологических, фармакологических и хирургических методов воздействия на заболевание [48].

Пошаговые рекомендации по лечению ОА созданы Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) и обновлены в 2019 г. К нефармакологическим рекомендациям по лечению ОА относятся:

- снижение массы тела,
- лечебная физкультура, включающая изометрические и динамические упражнения,
- укрепление мышечно-сухожильных комплексов.

У пациентов с ожирением и ОА особую значимость приобретает снижение массы тела, так как это позволяет уменьшить избыточное механическое действие на опорные суставы и снизить уровень метавоспаления – важной части патогенеза ОА у данной категории

больных [49]. Уменьшение веса на 5 % и более значительно снижает выраженность клинических проявлений, замедляет прогрессирование заболевания [50].

В исследовании S.P. Messier и соавт. отмечено, что у пациентов с ожирением и ОА коленных суставов при потере 10 % от исходной массы тела через 18 мес показатели, отражающие интенсивность боли, снижались на 50 % [51]. P. Richette и соавт. продемонстрировали корреляцию между снижением веса и уменьшением потери толщины суставного хряща за счет увеличения содержания протеогликанов в медиальном отделе коленного сустава [52]. Отмечено, что риск тотального эндопротезирования коленных суставов уменьшается на 2 % с каждым потерянным процентом массы тела [53]. В связи с тем, что пациенты с ОАМС чаще всего являются мультиморбидными и имеют сердечно-сосудистые, метаболические и другие заболевания, уменьшение массы тела как классического фактора риска приводит к замедлению прогрессирования и снижению летальности [54].

С целью укрепления мышечно-сухожильных комплексов рекомендуются ходьба на беговых дорожках, езда на велосипеде, плавание и пр. [50]. По данным L. Chen и соавт., регулярные силовые тренировки снижают интенсивность боли, улучшают подвижность коленных суставов у 50–70 % пациентов с ОАМС [45].

Таблица 1. Основные факторы, влияющие на возникновение и прогрессирование остеоартрита, ассоциированного с метаболическим синдромом (адаптировано из [30] в соответствии с Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

Table 1. The main factors influencing the occurrence and progression of osteoarthritis associated with metabolic syndrome (adapted from [30] in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License)

Фактор The factor	Локализация в суставе Localization in the joint	Механизмы, приводящие к развитию остеоартрита Mechanisms leading to the development of osteoarthritis
Трансформация макрофагов Transformation of macrophages	Синовиальная оболочка Synovial membrane	Инфильтрация макрофагами (M). Infiltration by macrophages (M). Переход репаративного M2-фенотипа в воспалительный M1 Transition of the reparative M2 phenotype to the inflammatory M1
Изменение внутриклеточных механизмов передачи Changes in intracellular transmission mechanisms	Суставной хрящ, синовиальная жидкость и др. Articular cartilage, synovial fluid, etc.	Активация пути АМФ-зависимой протеинкиназы-mTORC1 Activation of the AMP-dependent protein kinase-mTORC1 pathway
Гиперсекреция адипокинов Hypersecretion of adipokines	Суставной хрящ, синовиальная жидкость и др. Articular cartilage, synovial fluid, etc.	Инициация, поддержка воспаления Initiation, support of inflammation
Изменение метаболизма хондроцитов Changes in chondrocyte metabolism	Суставной хрящ Articular cartilage	Инфильтрация липидами, нарушение энергетического обмена Infiltration by lipids, impaired energy metabolism
Поражение субхондральной кости Damage to the subchondral bone	Субхондральная кость Subchondral bone	Нарушение кровоснабжения, механическая дестабилизация, поражение костного мозга Impaired blood supply, mechanical destabilization, bone marrow damage

Примечание. mTORC1 – мишень рапамицина у млекопитающих, АМФ – аденозинмонофосфат.

Note. mTORC1 – mammalian target of rapamycin complex, AMP – adenosine monophosphate.

В терапии ОА важно как можно раньше начать использование симптоматических препаратов замедленного действия — хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, диацереина, неомыляемых соединений авокадо и сои (НСАС), которые, по данным ряда плацебо-контролируемых исследований, обладают положительным клинико-рентгенологическим эффектом на течение ОА [54].

Все большее внимание в лечении ОА приобретает использование различных биологически активных добавок и фитопрепаратов, многие из которых имеют противовоспалительное и анальгетическое действие [55]. К преимуществу данного класса препаратов относится их комбинированный характер, предполагающий большое число терапевтических эффектов в «одной таблетке».

Комбинация классических лекарственных препаратов для лечения ОА и биологически активных добавок способствует расширению терапевтического поля с возможным последующим снижением дозировок лекарственных средств, что уменьшает риск развития побочных эффектов [56].

Одной из современных биологически активных добавок, используемых для терапии ОА, является капсульный фитопрепарат *Ревокка* (компания «БИОТЕХНОС», Россия). В его состав входят (в рекомендуемой суточной дозировке): фитостерины (в пересчете на β -ситостерин) 100 мг, НСАС (в соотношении 1 : 2) 300 мг, экстракт плодов шиповника 300 мг, ресвератрол 70 мг, цинк (в виде цинка цитрата) 12 мг. Ревокка принимается по 2 капсулы 1 раз в сутки во время еды. Продолжительность курса приема — от 3 до 6 мес.

Фитостеролы (фитостерины) в составе препарата Ревокка относятся к большому классу веществ, представляющему собой растительные стеролы, которые содержатся в растительных маслах, овощах, фруктах, орехах, семенах и бобовых [57]. Положительное влияние фитостеролов на обмен холестерина (ХС) впервые описано еще в 1953 г., и при последующем изучении оказалось, что фитостеролы ингибируют всасывание ХС в кишечнике, конкурируя за положение в мицеллах [58]. В связи с тем, что ХС более гидрофильный и имеет меньшую аффинность к мицеллам, при приеме растительных стеролов происходит уменьшение всасывания ХС до 50 % [59].

По данным некоторых исследований, совместный прием статинов и фитостерина позволяет дополнительно уменьшить уровень ХС липопротеинов низкой плотности на 7–11 % по сравнению с монотерапией статинами [60]. В ряде исследований показано, что положительное влияние на метаболизм ХС при приеме фитостеринов также может быть связано с уменьшением окислительного стресса за счет снижения уровня 8-изопростана и активации эффлюксных переносчиков ABCG5 и ABCG8 [61].

По опубликованным данным, фитостеролы также обладают противовоспалительным действием. Так,

в исследовании N. В. Cater и соавт. продемонстрировано снижение уровня С-реактивного белка на 42 % при употреблении фитостерол-обогащенного йогурта [62].

Безопасность и эффективность НСАС у пациентов с ОА доказана в большом числе исследований [63]. Считается, что НСАС снижают синтез ряда провоспалительных молекул, таких как окись азота, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, матриксные металлопротеиназы и др., уменьшая тем самым деградацию суставного хряща. Помимо этого, прием НСАС влияет на пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, активирует синтез агрекана, гиалуроната и коллагена 2-го типа, улучшая структуру межклеточного вещества [64].

Ресвератрол — это флавоноид, относящийся к группе стильбенов. По структуре Ресвератрол схож с диэтилстильбэстролом — синтетическим эстрогеном [65]. Отличительной особенностью этого флавоноида является множество биологических эффектов, развивающихся под воздействием на циклооксигеназы, липооксигеназы, сиртуины, факторы транскрипции, цитокины, ДНК-полимеразу и др. [66]. Действие Ресвератрола сопровождается развитием противовоспалительного, антиагрегантного, антиоксидантного, сахароснижающего и других эффектов [67].

В ряде исследований продемонстрировано благоприятное влияние Ресвератрола на метаболизм жировой ткани (заключающееся в снижении степени инсулинорезистентности, активации гликогеногенеза), торможение липогенеза (в том числе за счет ингибирования конверсии глюкозы в жиры) и стимулирование липолиза [68].

Данные многочисленных наблюдений показали хорошую переносимость и безопасность Ресвератрола. Редко отмечались невыраженные гастроинтестинальные проявления (диарея, гастроинтестинальный дискомфорт), развитие которых было ассоциировано с длительным приемом высоких доз (2,5 или 5 г/сут) [69].

В настоящее время дисбаланс уровня некоторых микроэлементов, включая цинк, рассматривается как часть патогенеза развития большого числа заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе ОА [70]. По данным P. Vonaventura и соавт., цинк обладает иммуномодулирующими свойствами, регулируя активность синовиальных макрофагов, В-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, хелперной и супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов [71].

Заключение

Развитие ОА у пациентов с ожирением и другими метаболическими заболеваниями остается актуальной проблемой. Метаболический ОА — это особый фенотип заболевания с патогенетическими особенностями. Основой лечения пациентов с ОА является использование комплекса фармакологических и нефармакологических мер, направленных на уменьшение интенсивности боли, воспаления и прогрессирования заболевания.

Многокомпонентные препараты, составляющие части которых синергично дополняют друг друга, имеют преимущество в терапии больных данной категории. Капсулы Ревокка содержат компоненты, обладающие противовоспалительным, обезболивающим, гиполипидемическим, антиоксидантным эффектами, которые благоприятно влияют на течение ОАМС у пациентов. Компоненты Ревокка признаны медицинским сообществом и включены в обновленные клинические рекомендации «Гонартроз», «Коксартроз», одобренные научно-практическим советом Минздрава России, а также в действующие рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». Это подтверждает эффективность компонентов Ревокка в снижении воспаления и боли, а также их важность как части

комбинированной терапии, направленной на улучшение качества жизни и повышение безопасности лечения для данной категории пациентов.

Таким образом, Ревокка является эффективной биологически активной добавкой, которая может быть включена в комплексное лечение пациентов с ОА, особенно при наличии у них метаболической коморбидности. Применение Ревокки способствует улучшению качества жизни пациентов за счет снижения воспаления, защиты суставов и улучшения общего метаболического состояния.

Совместное использование биологически активной добавки «Ревокка» с симптоматическими препаратами замедленного действия позволяет повысить безопасность и эффективность стандартной терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393(10182):1745–59. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Allen K.D., Choong P.F., Davis A.M. et al. Osteoarthritis: Models for appropriate care across the disease continuum. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30(3):503–35. DOI: 10.1016/j.berh.2016.09.003
- World Health Organization: Obesity and overweight. Fact Sheet No. 311. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(4):416–22. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422
Kabalyk M.A. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters over 2011–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(4):416–22. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-416-422
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология* 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2019;13(2):4–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
- Osteoarthritis disorders. Edited by K.E. Kuettner and V.M. Goldberg. Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995.
- Blom A.B., van der Kraan P.M., van den Berg W.B. Cytokine targeting in osteoarthritis. *Curr Drug Targets* 2007;8(2):283–92. DOI: 10.2174/13894500779940179
- Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M. et al. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(7):1475–89. DOI: 10.1074/mcp.M800181-MCP200
- Valdes A.M., Spector T.D. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(3):581–603. DOI: 10.1016/j.rdc.2008.04.008
- Nelson F.R.T. The Value of phenotypes in knee osteoarthritis research. *Open Orthop J* 2018;12:105–14. DOI: 10.2174/1874325001812010105
- Dell’Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17(1):425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2
- Dell’Isola A., Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One* 2018;13(1):e0191045. DOI: 10.1371/journal.pone.0191045
- Han C.D., Yang I.H., Lee W.S. et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health* 2013;13:603. DOI: 10.1186/1471-2458-13-603
- Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филатова К.Ю. и др. Клиническая и иммунологическая характеристика метаболического фенотипа остеоартрита. *Медицинская иммунология* 2020;22(2):327–34. DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881
Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Yu., Filatova K.Yu. et al. Clinical and immunological features of metabolic phenotype of osteoarthritis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2020;22(2):327–34. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881
- Соснова Е.А. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2016;3(4):172–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>
Sosnova E.A. Metabolic syndrome. *Arxiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology* 2016;3(4):172–80. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>
- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм* 2022;19(1):96–105. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2022;19(1):96–105. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* 2016;387(10026):1377–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2018;23(6):123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

- Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2018;23(6):123–30. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
19. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология* 2018;56(2):157–63. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(2):157–63. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163
 20. Neeland I.J., Ross R., Després J.P. et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715–25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
 21. Колосницына М.Г., Куликова О.А. Социально-экономические факторы и последствия избыточного веса. *Демографическое обозрение* 2018;5(4):92–124. DOI: 10.17323/demreview.v5i4.8664
Kolosnitsyna M.G., Kulikova O.A. Overweight: socioeconomic factors and consequences. *Demograficheskoe obozrenie = Demographic overview* 2018;5(4):92–124. (In Russ.). DOI: 10.17323/demreview.v5i4.8664
 22. Felson D.T. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20(1):42–50. DOI: 10.1016/0049-0172(90)90046-i
 23. Nelson A.E., Hu D., Arbeeve L. et al. The prevalence of knee symptoms, radiographic, and symptomatic osteoarthritis at four time points: the Johnston County Osteoarthritis Project, 1999–2018. *ACR Open Rheumatol* 2021;3(8):558–65. DOI: 10.1002/acr2.11295
 24. Lo K., Au M., Ni J. et al. Association between hypertension and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Orthop Translat* 2021;32:12–20. DOI: 10.1016/j.jot.2021.05.003
 25. Visser A.W., de Mutsert R., le Cessie S. et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1842–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205012
 26. Tomi A.L., Sellam J., Lacombe K. et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(12):2101–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209262
 27. McLaughlin T., Ackerman S.E., Shen L. et al. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127(1):5–13. DOI: 10.1172/JCI88876
 28. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(5091):87–91. DOI: 10.1126/science.7678183
 29. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм* 2019;16(4):3–17. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
Romantsova T.I., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and Metabolism* 2019;16(4):3–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12218>
 30. Mocanu V., Timofte D.V., Zară-Dănceanu C.M. et al. Obesity, metabolic syndrome, and osteoarthritis require integrative understanding and management. *Biomedicines* 2024;12(6):1262. DOI: 10.3390/biomedicines12061262
 31. Azamar-Llamas D., Hernández-Molina G., Ramos-Ávalos B. et al. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2017;2017:5468023. DOI: 10.1155/2017/5468023
 32. Sobieh B.H., El-Mesallamy H.O., Kassem D.H. Beyond mechanical loading: The metabolic contribution of obesity in osteoarthritis unveils novel therapeutic targets. *Heliyon* 2023;9(5):e15700. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15700
 33. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G. et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46(11):2347–55. DOI: 10.1194/jlr.M500294-JLR200
 34. Gancheva S., Jelenik T., Álvarez-Hernández E. et al. Interorgan metabolic crosstalk in human insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98(3):1371–415. DOI: 10.1152/physrev.00015.2017
 35. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542(7640):177–85. DOI: 10.1038/nature21363
 36. Hamada D., Maynard R., Schott E. et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1392–402. DOI: 10.1002/art.39561
 37. Hashimoto K., Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: a narrative review. *J Int Med Res* 2020;48(6):300060520931609. DOI: 10.1177/0300060520931609
 38. Belenska-Todorova L., Lambova S.N., Stoyanova S. et al. Disease-modifying potential of metformin and alendronate in an experimental mouse model of osteoarthritis. *Biomedicines* 2021;9(8):1017. DOI: 10.3390/biomedicines9081017
 39. Krasnokutsky S., Oshinsky C., Attur M. et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(6):1213–20. DOI: 10.1002/art.40069
 40. Gregor M.F., Hotamisligil G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415–45. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322
 41. McNulty A.L., Miller M.R., O'Connor S.K. et al. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism. *Connect Tissue Res* 2011;52(6):523–33. DOI: 10.3109/03008207.2011.597902
 42. Culemann S., Grüneboom A., Krönke G. Origin and function of synovial macrophage subsets during inflammatory joint disease. *Adv Immunol* 2019;143:75–98. DOI: 10.1016/bs.ai.2019.08.006
 43. Liu B., Zhang M., Zhao J. et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med* 2018;16(6):5009–14. DOI: 10.3892/etm.2018.6852
 44. Mengie Ayele T., Tilahun Muche Z., Behaile Teklemariam A. et al. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: a systemic review. *J Inflamm Res* 2022;15:1349–64. DOI: 10.2147/JIR.S353489
 45. Chen L., Zheng J.J.Y., Li G. et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J Orthop Translat* 2020;24:66–75. DOI: 10.1016/j.jot.2020.05.001
 46. Reijnen M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):158–62. DOI: 10.1136/ard.2006.053538
 47. Jiang L., Tian W., Wang Y. et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012;79(3):291–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
 48. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Анищенко М.О., Джаяри М.С. Остеоартрит: особенности ведения больных при различных локализациях. *Клиницист* 2022;16(1):K657. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Anishchenko M.O., Dzhuari M.S. Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(1):K657. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657
 49. Messier S.P., Resnik A.E., Beavers D.P. et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: Is more better? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(11):1569–75. DOI: 10.1002/acr.23608
 50. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline

- for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(2):220–33. DOI: 10.1002/art.41142
51. Messier S.P., Mihalko S.L., Legault C. et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(12):1263–73. DOI: 10.1001/jama.2013.277669
 52. Richette P., Poitou C., Garnero P. et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):139–44. DOI: 10.1136/ard.2010.134015
 53. Salis Z., Sainsbury A., Keen H.I. et al. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: a survival analysis using Osteoarthritis Initiative data. *Int J Obes (Lond)* 2022;46(4):874–84. DOI: 10.1038/s41366-021-01046-3
 54. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R. et al. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
 55. Colletti A., Cicero A.F.G. Nutraceutical approach to chronic osteoarthritis: from molecular research to clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12920. DOI: 10.3390/ijms222312920
 56. Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2042. DOI: 10.3390/ijms17122042
 57. Micallef M.A., Garg M.L. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 2009;204(2):476–82. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.020
 58. Pollak O.J. Reduction of blood cholesterol in man. *Circulation* 1953;7(5):702–6. DOI: 10.1161/01.cir.7.5.702
 59. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320(7238):861–4. DOI: 10.1136/bmj.320.7238.861
 60. O'Neill F.H., Brynes A., Mandeno R. et al. Comparison of the effects of dietary plant sterol and stanol esters on lipid metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14(3):133–42. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80033-4
 61. Calpe-Berdiel L., Escolá-Gil J.C., Blanco-Vaca F. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis* 2009;203(1):18–31. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.026
 62. Cater N.B., Garcia-Garcia A.B., Vega G.L. et al. Responsiveness of plasma lipids and lipoproteins to plant stanol esters. *Am J Cardiol* 2005;96(1A):23D–28D. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.016
 63. Appelboom T., Schuermans J., Verbruggen G. et al. Symptoms modifying effect of avocado / soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001;30(4):242–7. DOI: 10.1080/030097401316909602
 64. Pouretezarani M., Sharifian Z., Mardani M. et al. Comparison of TGF-β3 and avocado / soybean unsaponifiable on chondrogenesis of human adipose-derived stem cells on poly (lactic-co-glycolic) acid/hyaluronic acid hybrid scaffold. *Iran J Basic Med Sci* 2021;24(1):24–9. DOI: 10.22038/ijbms.2020.44409.10391
 65. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J* 2003;17(14):1975–85. DOI: 10.1096/fj.03-0168rev
 66. Кароматов И.Д., Баймурадов Р.Р., Шодиева М.С. Биологически активное вещество растительного происхождения ресвератрол – лечебные свойства (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина* 2018;20(3):178–98. Karomatov I.D., Bajmuradov R.R., Shodieva M.S. Biologically active substance of plant origin resveratrol – medicinal properties (literature review). *Biologiya i integrativnaya medicina = Biology and integrative medicine* 2018;20(3):178–98. (In Russ.).
 67. Соколова Л.К., Пушкарев В.М. Перспективы использования ресвератрола для лечения сахарного диабета и его осложнений. *Международный эндокринологический журнал* 2018;14(8):761–8. DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857 Sokolova L.K., Pushkarev V.M. Prospects of using resveratrol for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal = International Journal of Endocrinology* 2018;14(8):761–8. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154857
 68. Jimenez-Gomez Y., Mattison J.A., Pearson K.J. et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. *Cell Metab* 2013;18(4):533–45. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.09.004
 69. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444(7117):337–42. DOI: 10.1038/nature05354
 70. Colotti G., Ilari A., Boffi A. et al. Metals and metal derivatives in medicine. *Mini Rev Med Chem* 2013;13(2):211–21. PMID: 23438056
 71. Bonaventura P., Benedetti G., Albarède F. et al. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015;14(4):277–85. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.008

Вклад авторов

А.А. Клименко: подготовка рукописи, анализ данных, редактирование рукописи;

Н.А. Шостак: анализ литературы, написание статьи;

Ю.М. Саакян: подготовка материалов для рукописи, работа с текстом и списком литературы.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: manuscript preparation, data analysis, manuscript editing;

N.A. Shostak: literature review, writing an article;

Yu.M. Saakyan: preparation of materials for the manuscript, work with the text and reference list.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Ю.М. Саакян / Yu.M. Saakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. No funding was received for conducting this study.

Статья поступила: 06.11.2024. **Принята к публикации:** 17.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 06.11.2024. **Accepted for publication:** 17.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ ПРИЗЕРОВ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ*

XII Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения»

22–23 марта 2024 г.

Москва

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АТЛАНТОАКСИАЛЬНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А. Р. Гараева

Кафедра госпитальной терапии

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Казань

Контакты: А. Р. Гараева alina-garaeva97@mail.ru

Цель работы — описание клинического случая пациентки с миелопатией в исходе медленно прогрессирующего ревматоидного артрита.

Материалы и методы. Пациентка М. 59 лет поступила в отделение неврологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан» с жалобами на онемение в ногах, промежности, отечность коленных, голеностопных суставов, недержание мочи, невозможность самостоятельно ходить. Из анамнеза выяснено, что двигательные нарушения пациентка отмечала в течение 8 мес после падения с переломом левой голени. В последние 4 мес стала отмечать отечность коленных, голеностопных суставов. После повторного падения 2 мес назад появились онемение и слабость в ногах. В стационаре были проведены неврологический осмотр, магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и позвоночника, взяты общие анализы. После чего был выставлен диагноз: «Цервикалгия, обусловленная дегенеративно-дистрофическими изменениями шейного отдела позвоночника. Нестабильность атлантоаксиального сочленения с ретрофлексией зуба С2, венстро-медулярной верхней цервикальной миелопатией в форме пирамидной недостаточности в руках, нижнего парапареза с тазовыми нарушениями. Конгенитальная дорзальная

экстремедулярная киста Th5–Th12 без клинических признаков поражения задних столбов».

Была рекомендована консультация ревматолога в связи с наличием суставного синдрома и повышением маркеров воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 50 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 16,1 мг/л.

Результаты. При ревматологическом осмотре пациентка отметила, что боли и припухлость умеренного характера в суставах беспокоят с 33 лет (но конкретизировать жалобы не смогла). Никогда не обращалась, самостоятельно периодически принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При оценке ревматологического статуса: болезненность и деформация, ограничение объема движения в лучезапястных, плечевых суставах, кистях, в остальных суставах боль малоинтенсивная; в нижних конечностях оценка затруднительна из-за парапареза.

По данным лабораторных исследований: анемия (гемоглобин 81 г/л), ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) 26 Ед/мл.

По данным рентгенограмм кистей и стоп выявлена картина, характерная для ревматоидного артрита, — околосуставной остеопороз, единичные эрозии и частичный анкилоз в костях запястий, сужение суставных щелей лучезапястных, фалангово-пястных и межфаланговых сочленений, краевые разрастания суставных поверхностей костей предплечий.

С учетом анамнеза, ревматологического статуса и лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: «Серонегативный, АЦЦП-позитивный ревматоидный артрит, поздняя стадия средней активности (индекс DAS-28 = 4,53), рентгенологическая стадия IV (эрозивный артрит, подвывихи фаланг, анкилоз в суставах

*Представленные тезисы не рецензировались и публикуются в оригинальной авторской редакции.

запястья), в сочетании с остеоартрозом. Анемия средней степени тяжести». Пациентка взята под наблюдение ревматологов.

При детальном изучении МРТ шейного отдела интерес вызвали особенности изменений позвонков С1 и С2, характерные для ревматических заболеваний (артрит с синовиальной пролиферацией (паннус) вокруг соединения зубовидного отростка с передней дугой С1), которые привели к нестабильности атлантаоаксиального сочленения с отклонением зуба аксиса и последующей тяжелой неврологической симптоматикой в виде миелопатии с парапарезом и тазовыми нарушениями.

Заключение. В ревматологической практике уделяется достаточное внимание профилактике осложнений, вызванных иммуновоспалительными заболеваниями. Данный случай интересен тем, что при неинтенсивно выраженной боли в суставах в анамнезе, с которой пациентка не обращалась к врачам, при отрицательном РФ клиническая картина представлена деформациями, характерными для ревматоидного артрита с вовлечением структур позвоночника. Однако поражение структур шейного отдела позвоночника, как правило, остается в тени. Данный клинический случай демонстрирует возможные неврологические осложнения вследствие воспалительных изменений в структуре атлантаоаксиального сочленения, инициированные ревматоидным артритом неклассического течения. Вызывает интерес и то, что именно последствия изменений краниовертебрального перехода привели к постановке окончательного ревматического диагноза. В связи с этим данный пример показывает необходимость более детальной диагностики верхних шейных отделов у пациентов с ревматоидным артритом.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ ПОД «МАСКОЙ» ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА – НАХОДКА КЛИНИЦИСТА

А. В. Капитанова

Кафедра факультетской терапии им. академика
А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ
им. Н. И. Пирогова», Москва

Контакты: А. В. Капитанова kapitanova.02@mail.ru

Цель работы – описание диагностического пути в ходе верификации суставного синдрома у пациента с поражением почек и артериальной гипертензией, явившихся проявлением первичного гиперпаратиреоза.

Материалы и методы. Пациент С. 57 лет поступил 14.12.2023 в третье кардиологическое отделение ГКБ №67 им. Л. А. Ворохобова по поводу гипертонического криза, осложненного транзиторной ишемической атакой. Из анамнеза известно, что с 40 лет страдает артериальной гипертензией (АГ) с повышением артериального давления (АД) до 180/100 мм рт. ст. В 48 лет перенес 2 случая острого нарушения мозгового кровообращения

на фоне стресса. Около года испытывает эпизоды болей в крупных и мелких суставах мигрирующего характера, выявлены повышение мочевой кислоты в крови до 432 мкмоль/л и снижение скорости клубочковой фильтрации до 39 мл/мин, микролитиаз, симптом «светящихся пирамид», по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Урологом диагностирована подагра. Аллопуринол клинического эффекта не имел. С октября пропал аппетит, снизилась масса тела на 15 кг. Для уточнения природы суставного синдрома и АГ пациента консультировали на кафедре факультетской терапии им. А. И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Результаты. При осмотре состояние средней тяжести. Жалобы на выраженную слабость, головную боль, головокружения и синкопы, онемение половины лица, постоянные боли во всех суставах. Кожные покровы бледные, периферических отеков нет. Обращало внимание АД 160/95 мм рт. ст. на фоне 4-компонентной гипотензивной терапии. Поколачивание по поясничной области чувствительное. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суставы визуально не изменены, движения в полном объеме, тофусов нет, синовиты отрицает.

Анализ мочи (май 2023 г.) без патологии и кристаллурии. На электрокардиографии (ЭКГ) по Холтеру – переходящая АВ-блокада 2-го типа (Мобитц I). Диагноз подагры и уратного нефролитиаза с учетом нормального уровня мочевой кислоты (349,5 мкмоль/л) был сомнителен. Как причины АГ исключались канальцевая, гипертоническая нефропатия, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит. В ходе обследования выявлены тяжелая гиперкальциемия (общий Ca^{2+} 4,69 ммоль/л) и гипофосфатемия (0,67 ммоль/л), K^+ 2,97 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 33 мл/мин. Требовалось исключить в первую очередь гиперпаратиреоз (первичный, вторичный, третичный), гипокальциурическую гиперкальциемию, миеломную болезнь, саркоидоз, злокачественные новообразования. В ходе дообследования выявлены высокий (112,6 пмоль/л) уровень паратирина (в 16 раз выше нормы), ионизированный Ca^{2+} 3,4 ммоль/л; кальциферол 23,15 нг/мл, минимальная протеинурия до 240 мг/л, отсутствие кристаллурии и бактериурии. Диагностирован первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), протекающий с АГ, энцефалопатией, нефролитиазом и нефрокальцинозом. Артралгии, вероятно, были обусловлены появлением кристаллов пирофосфата кальция в суставной полости. По данным УЗИ и сцинтиграфии выявлена аденома левой нижней паращитовидной железы. После аденомэктомии гистологически верифицирована аденокарцинома паращитовидной железы T1N0M. В течение 7 сут после операции уровень паратирина снизился до 36,14 пмоль/л, общего кальция – до 3,7 ммоль/л. Через месяц восстановилась толерантность к нагрузкам, нормализовалось АД, снизился уровень креатинина в крови.

Заключение. Данный клинический случай характеризуется манифестным течением гиперкальциемического ПГПТ с висцеральными нарушениями,

которые проявились поражением почек, сердечно-сосудистой системы (АГ, ЭКГ-нарушения проводимости сердца), центральной нервной системы (энцефалопатия, синкопы, онемение лица). По данным литературы, ПГПТ ассоциирован с пирофосфатной артропатией (в 3 раза чаще по сравнению с популяцией), что требует выполнения анализа синовиальной жидкости на микрокристаллы, рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) суставов. Известно, что в раннем послеоперационном периоде риск острого микрокристаллического артрита увеличивается, так как снижение уровня кальция уменьшает растворимость пирофосфата кальция, который выпадает в виде кристаллов. Эти данные обосновывают тщательный клинико-лабораторный мониторинг пациента в данном клиническом случае, проведение рентгенографии суставов, денситометрии позвоночника и бедра, консультацию ревматолога, а также профилактическое назначение препаратов витамина D и кальция по показаниям.

СЛУЧАЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С.Ю. Корчма, К.Р. Романова, А. Белгассаб,
Ю.М. Саакян

Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Контакты: Ю.М. Саакян saakyan.yuriy@yandex.ru

Цель работы — описание клинического случая анкилозирующего спондилита с первичной тромбофилией, резистентного к терапии генно-инженерными препаратами.

Материалы и методы. Пациент Д. 44 лет был госпитализирован в отделение ревматологии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на постоянную боль в грудном отделе позвоночника, боль в тазобедренных суставах и пятках при ходьбе, утреннюю скованность в спине, одышку при физической нагрузке.

В анамнезе жизни обращает на себя внимание наличие анкилозирующего спондилита у сестры и тети по отцовской линии, инфаркт миокарда у отца в 45 лет.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2004 г. пациент был госпитализирован с двусторонним артритом обоих коленных суставов. Установлен диагноз реактивного артрита, проведена терапия НПВП. Исследование на выявление антигена HLA-B27 не проводилось. В 2015 г. появились боли в шейном отделе позвоночника (больше ночью) с ограничением подвижности и в области тазобедренных суставов. Нерегулярно принимал терапию НПВП (без эффекта). МРТ от 2016 г.: МР-картина дистрофических изменений грудного отдела позвоночника, дорзальной протрузии диска Th6/Th7, признаки спондилита на уровне Th5–Th11 сегментов (синдром воспа-

лительных изменений костного мозга), спондилоартроз Th1–L1.

Консультирован ревматологом в 2017 г., установлен диагноз «серонегативный спондилит, левосторонний сакроилеит 1-й степени, HLA-B27-позитивный, умеренная активность». Рекомендован сульфасалазин в дозе 2 г/сут и НПВП. Пациент принимал препараты нерегулярно (из-за диспепсических явлений и эпизодов головокружения).

В феврале 2020 г. консультирован в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, где ему был установлен диагноз — «анкилозирующий спондилит, развернутая стадия, высокая активность, функциональные нарушения опорно-двигательного аппарата II. Отменен сульфасалазин, продолжена терапия НПВП.

В сентябре 2020 г. усилились боли в шейном, грудном отделах позвоночника, тазобедренных суставах. Была инициирована терапия адалимумабом (препарат Хумира в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед) с положительным эффектом, но в связи с развитием диарейного синдрома пациент переведен на биосимиляр — препарат Далибра. На фоне терапии отмечено ускользание эффекта.

В декабре 2021 г.: выраженный болевой синдром, синовиты. Пациенту скорректирована терапия: назначен нетакимаб. МРТ от 08.11.2022: начальные признаки спондилоартроза и дегенеративных изменений поясничного отдела, протрузия межпозвоночных дисков L5–S1. УЗИ суставов от 23.11.2022: коксит слева.

В марте 2023 г.: тромбоз левой подколенной вены с развитием массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Проведена тромболитическая терапия, инициирован прием ривароксабана. В январе 2024 г. — рецидив ТЭЛА. На эхокардиографии: систолическое давление в легочной артерии 67 мм рт. ст, признаки легочной гипертензии. Консультирован гематологом, исключен антифосфолипидный синдром. Обнаружены мутации генов: фактора V Лейдена (het), PAI-1 (hom), ITG A2 (hom), ITGB3 (het).

Госпитализирован 22.02.2024 в отделение ревматологии ГКБ №1 для коррекции терапии.

Результаты. На момент осмотра — умеренное ограничение активных движений преимущественно в поясничном отделе позвоночника, боль при движениях в тазобедренных суставах и лучезапястном суставе слева, болезненность в области латеральных надмыщелков плеча с обеих сторон. Осмотр органов и систем — без особенностей. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей, СОЭ 10 мм/ч, СРБ 2,79 мг/л. Проведена катетеризация правых отделов сердца — умеренная легочная гипертензия.

Основной диагноз: «Анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-позитивный, развернутая клиническая стадия, двусторонний сакроилеит 2-й степени с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, коксит), активность высокая (индексы активности BASDAI 84, ASDAS-СРБ), функциональный класс 2».

Сопутствующие заболевания: «Первичная тромбофилия. Полиморфизм генов: фактора V Лейден (het), PAI-1 (hom), ITG A2 (hom), ITGB3 (het). Рецидивирующая ТЭЛА от 2023 г., посттромбофлебитический синдром от 2024 г.».

Заключение. На примере представленного клинического случая рассматривается редкое сочетание анкилозирующего спондилита и тромбофилии. Продемонстрирована сложность диагностики и подбора терапии.

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ: ЧТО МОЖЕТ СКРЫВАТЬСЯ ПОД МАСКОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ФОРМЫ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (ВЕГЕНЕРА)

Н.А. Налбандянц

Клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Контакты: Н.А. Налбандянц nairi.doc@mail.ru

Цель работы — описание клинического случая НК/Т-клеточной лимфомы у пациента с направительным диагнозом «Гранулематоз с полиангиитом» и методов диагностики данного заболевания.

Материалы и методы. Пациент Х. 33 лет, узбек, поступил в ревматологическое отделение (РО) УКБ №3 с жалобами на обильное образование корок с примесью крови и неприятный запах в полости носа, деформацию наружного носа, припухлость и боли в области ската носа, левой щеки, повышение температуры тела до 39 °С, ночную потливость. С 2021 г. отмечает лихорадку, заложенность в носу, появление седловидной деформации полости носа, по месту жительства (м/ж) проведена септопластика. В 2022 г. возобновились указанные жалобы, госпитализирован по м/ж. Лабораторно: повышение уровня СОЭ и СРБ — до 2N. Проведенная гайморотомия слева — без эффекта. По м/ж в мае 2023 г. предположен диагноз гранулематоза с полиангиитом, локальной формы. Назначена терапия метотрексатом (15 мг/нед), преднизолоном (20 мг/сут), без динамики. Госпитализирован в РО УКБ №3 по м/ж.

Лабораторно (от 11.2023 г.): уровни СОЭ и СРБ — до 1,5N.

КТ придаточных пазух носа: перфорация перегородки носа, признаки левостороннего гемисинусита, деструкция латеральной стенки пазухи, проведены пульс-терапия преднизолоном (1000 мг №3), инфузия циклофосфамида (1000 мг №1) — с частичным эффектом. Продолжена терапия плазмазаменой (20 мг/сут). В декабре 2023 г. — возобновление указанных жалоб.

Результаты. В общем анализе крови при поступлении: гипохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 118 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $137 \times 10^9/л$). В биохимическом анализе крови: повышение СОЭ

до 58 мм/ч, СРБ — до 17,4 мг/л. В иммунологическом анализе крови антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) не обнаружены. Методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК вируса Эпштейна—Барр.

Бактериальный посев отделяемого носа: обильный рост *S. aureus* 10^3 КОЕ в мазке, *Pseudomonas aeruginosa* — 10^3 КОЕ в мазке.

По данным УЗИ органов брюшной полости — признаки гепатоспленомегалии. По результатам проведенного обследования данных о системном АНЦА-ассоциированном васкулите не получено: нет поражения других органов, клинически сохраняется прогрессирующее повреждение ЛОР-органов (язвенно-некротический ринит, перфорация перегородки носа, прогрессирующая деформация наружного носа, левосторонний деструктивный гемисинусит, язвенно-некротический фарингит). Несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, персистирует лихорадка, избыточная ночная потливость.

Лабораторно: отсутствие иммунологических маркеров (АНЦА — отрицательно), обнаружение в крови ДНК вируса Эпштейна—Барр. С учетом посева мазка из ротоглотки с определением АБ-чувствительности в отделении проводилась антибиотикотерапия цефепимом (4 г/сут), но без эффекта на общее состояние.

Установлен диагноз: «Основное заболевание: недифференцированное новообразование носа и околоносовых пазух с язвенно-деструктивным компонентом, неспецифическими проявлениями (лихорадка, ночные поты, лимфаденопатия, астенизация). НК/Т-клеточная лимфома? Осложнение основного заболевания: язвенно-некротический ринит прогрессирующего течения. Перфорация перегородки носа. Прогрессирующая деформация наружного носа, левосторонний деструктивный гемисинусит. Язвенно-некротический фарингит. Тромбоцитопения. Гепатоспленомегалия. Хроническая инфекция вирусом Эпштейна—Барр. Сопутствующие заболевания: нарушение толерантности к глюкозе».

Для проведения дифференциальной диагностики между НК/Т-клеточной лимфомой и другими новообразованиями проведена глубокая биопсия мягких тканей полости носа: морфологическая картина характеризует субстрат экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы назального типа. Для верификации диагноза назначено иммуногистохимическое исследование.

Заключение. На момент поступления у пациента имелось выраженное поражение ЛОР-органов, что с учетом клинико-anamnestических данных требовало дифференциального диагноза между локальной формой АНЦА-ассоциированного васкулита и НК/Т-клеточной лимфомой назального типа. Отсутствие иммунологических маркеров, резистентность к комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также наличие признаков гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза позволили предположить лимфопролиферативное заболевание и направить пациента на глубокую биопсию мягких тканей полости носа

для верификации диагноза и последующей индукции терапии.

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ АСЕПТИЧЕСКИМИ НЕКРОЗАМИ

А.А. Петухова, Е.П. Филоненко

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Контакты: А.А. Петухова alenaarifovna@mail.ru

Цель работы – представление сравнительного анализа эффективности консервативного и оперативного методов лечения асептического некроза разных локализаций и рентгенологических стадий у пациента с множественным поражением головок трубчатых костей.

Материалы и методы. Пациент М. 1975 года рождения обратился в КРБ №25 (Санкт-Петербург) с жалобами на боли воспалительного и механического характера в плечевых суставах, больше слева, – 8–9 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

Из анамнеза: в возрасте 40 лет впервые отметил боли и ограничение подвижности тазобедренных суставов, при рентгенологическом исследовании которых выявлены очаги асептического некроза (АН) головок бедренных костей в стадии коллапса и остеоартрита III стадии по классификации Келлгрена и Лоуренса. Проведено тотальное эндопротезирование обоих суставов с хорошим клиническим эффектом, без осложнений в послеоперационном периоде. После операции не лечился, несмотря на наличие факторов риска АН: курения, дислипидемии, гипергомоцистеинемии и злоупотребления алкоголем (более 26 единиц алкоголя в неделю). Особенностью анамнеза жизни пациента являлись наличие остеопороза и истории компрессионных переломов грудных позвонков в подростковом возрасте. Боли в плечевых суставах появились в возрасте 42 лет.

Результаты. При обследовании установили ограничение подвижности и боль в плечевых суставах до 70° слева и 80° справа. При проведении МРТ плечевых суставов выявлены очаги АН плечевых костей, окруженных зоной отека костного мозга, размерами 2,0 × 1,4 см слева и 1,7 × 0,9 см справа. Рекомендованы изменение образа жизни, отказ от вредных привычек, разгрузка плечевых суставов совместно с лечебной гимнастикой, исключая осевые нагрузки, терапия эторикоксибом в таблетках по 90 мг/сут внутрь, топическими НПВП, энкоксапарином (р-р) 4 ЕД/сут подкожно (с последующей заменой на ацетилсалициловую кислоту по 75 мг/сут внутрь), розувастатином в таблетках по 10 мг/сут внутрь,

фолиевой кислотой в таблетках по 1 мг/сут внутрь. Проведено однократное внутривенное введение р-ра золедроновой кислоты в дозе 5 мг.

Назначения пациентом были выполнены, болевой синдром уменьшился на 2–3 балла. По данным повторной МРТ плечевых суставов отмечалось увеличение зоны АН до размеров 2,2 × 1,6 см слева и 1,9 × 1,3 см справа, усиление перифокального отека. В связи с отсутствием значимой положительной динамики от лечения в состав терапии добавлен терипаратид в дозе 20 мкг/сут подкожно в течение 4 мес. Как результат болевой синдром купирован, зона отека костного мозга и вторичный синовит плечевых суставов исчезли (по данным МРТ в динамике), сохранились склероз в области головок плечевых костей и их нормальная форма, восстановилась подвижность плечевых суставов в полном объеме. Кроме того, были добавлены глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат (1500/1200 мг/сут). В 2019 г. пациент консультирован в клинике Германии, где, несмотря на отсутствие болевого синдрома в покое и при обычных движениях и сохранность формы головок плечевых костей, была выполнена частичная секторальная резекция некротизированной головки плечевой кости слева. При макроскопии резецированный участок имел неповрежденную хрящевую головку и неоднородное бледно-желтое окрашивание губчатой ткани. При микроскопии отмечалось восстановление нормальной костной ткани в зоне АН.

Оперативное лечение осложнилось адгезивным капсулитом с постоянным болевым синдромом, требующим приема наркотических анальгетиков и повторной оперативной коррекции в мае 2020 г. В послеоперационном периоде наблюдалось ограничение движений в левом плечевом суставе во всех плоскостях до 5°, постоянные боли механического характера до 10 баллов по ЧРШ. Рекомендовано возобновить ранее назначенное консервативное лечение. В ходе наблюдения в течение последующих 2 лет движения в плечевом суставе слева увеличились до 30°, боль равнялась 2–3 баллам по ЧРШ, в правом плечевом суставе движения сохраняются в полном объеме, боль уменьшилась до 0–1 балла.

Заключение. Хирургическое лечение асептических некрозов рационально рекомендовать на поздних рентгенологических стадиях с пролапсом головки кости при неэффективности адекватной консервативной терапии. На ранних стадиях АН, при отсутствии значимого коллапса кости и вовлечении ненагружаемых участков костей, предпочтение следует отдавать консервативному лечению. Коррекция факторов риска АН должна проводиться на всех стадиях АН. У пациентов, перенесших оперативное лечение АН, коррекция факторов риска АН позволяет предотвратить развитие АН ранее неповрежденных костей.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРО- И АНГИОПРОТЕКЦИИ В КОНТЕКСТЕ АГРЕССИВНОГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С АЛКОГОЛЕМ ПРОБЛЕМ

Среди многочисленных проблем современной медицины важное место занимают вопросы старения населения, рост частоты сердечно-сосудистых и в целом хронических неинфекционных заболеваний. Как следствие, микроангиопатия – главный морфологический эквивалент сосудистого старения – все чаще стала рассматриваться в качестве важной и часто первоочередной терапевтической мишени для подавляющего числа коморбидных пациентов.

Очевидно, что с увеличением возраста и «стажа» заболевания, нейро- и ангиопротекция превращается в первостепенную задачу для все более многочисленного контингента пациентов. Именно поэтому препараты с «сосудистым» механизмом действия все чаще включаются в терапию с целью улучшить не только качество жизни, но и прогноз у таких пациентов.

Как справедливо отмечает д.м.н. профессор А.П. Рачин, «... оптимизация терапии в острый период сосудистых событий увеличивает выживаемость этой категории пациентов, но за этим следует не менее важный амбулаторный период ведения пациента с целью сделать последующий отрезок жизни качественным и социально активным» (газета «Неврология сегодня», № 1, 2023 г.).

Другую важную особенность в отношении непосредственно назначения терапии пациентам неврологического профиля подчеркнул д.м.н. профессор П.Р. Камчатнов: на амбулаторном приеме невролога растет число коморбидных пациентов, выбор нейропротективной терапии для которых не всегда очевиден, такого пациента необходимо рассматривать комплексно – с учетом как коморбидности, так и возможного лекарственного взаимодействия.

Современную дилемму, касающуюся выбора точки приложения фармакологической нейропротекции, можно сформулировать следующим образом: В чем заключается основная причина повреждения нейронов? В сосудистой дисфункции или первично-дегенеративном процессе? Здесь стоит привести ответ (почти философский и афористичный) профессора А.П. Рачина: «Ишемия и нейродегенерация – два взаимодополняющих процесса с динамическим перемещением центра тяжести каждого в различные периоды

когнитивного континуума». И он же делает существенное дополнение, что «при аутопсии и прижизненных обследованиях все чаще обнаруживается, что главными причинами болезней цивилизации являются микроангиопатии. И когнитивное снижение – не исключение. Поэтому роль коррекции параметров кровотока, состояния и функции микрососудов остается чрезвычайно актуальной».

Д.м.н. профессор Л.П. Соколова также подчеркивает особую агрессивность фактора ишемии в прогнозе у пациентов с когнитивными нарушениями: «...именно сосудистая деменция ведет к быстрой деградации эмоционально-личностных особенностей человека, что становится тяжелым бременем как для самого пациента, так и для его окружения. Важными факторами хронической ишемии мозга (ХИМ) являются эндотелиальная дисфункция, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение реактивности мелких сосудов. Все это формирует дефицит перфузии головного мозга» (газета «Неврология», № 3, 2022 г.). Таким образом, нарушение кровоснабжения является ведущим патогенетическим механизмом развития всего спектра нарушений функции мозга при ХИМ.

Работа глимфатической системы, играющая большую роль в предотвращении нейродегенерации, также тесно связана и с функционированием церебральных микрососудов.

Профессор Л.П. Соколова отмечает, что «для дебюта ХИМ характерны особые неврологические знаки: эмоционально-личностные расстройства (депрессия, тревожность), когнитивные нарушения (чаще субъективные), чувство усталости, нарушения сна, появление признаков вегетативной недостаточности (дизурия). ХИМ часто сопровождается коморбидными состояниями, что накладывает отпечаток на клиническую картину, ухудшается качество жизни. Можно выделить ряд специфических биохимических маркеров, объективирующих начало и развитие деструктивно-воспалительного процесса в мелких сосудах: увеличение плазменной концентрации альбумина, С-реактивного белка, интерлейкина-6, белка S-100, асимметричного диметиларгинина, гомоцистеина (активности. – Ред.) фактора Виллебранда».

Группа химически разнородных веществ с разными механизмами действия, объединенная под наименованием нейропротекторов, известна и давно применяется. Но в свете сказанного необходимо задаться вопросом: каким требованиям должен отвечать не идеальный, а, если быть более точным, — оптимальный нейропротектор, особенно с учетом роли протекции ткани головного мозга как нейроангиопротекции (главным образом в контексте микроангиопатии)? В этом смысле оправданной выглядит точка зрения профессора Л.П. Соколовой, которая сформулировала следующее определение такому оптимальному фармакологическому агенту: «Улучшение реактивности малых сосудов, улучшение сопряжения нейроваскулярной единицы выходят на первый план в лечении цереброваскулярных заболеваний. В этой связи лекарственное средство должно обладать мультимодальностью: наряду с клиническими эффектами, улучшающими качество жизни, оно должно обеспечивать ту или иную степень органопротективного эффекта, влияющего на отдаленные результаты лечения. На примере нейропротектора, лекарство должно обладать не только симптоматическим эффектом, но обязательно влиять на патогенез, в частности, улучшать эндотелиальную функцию, предотвращая прогрессирование процессов сосудистого старения».

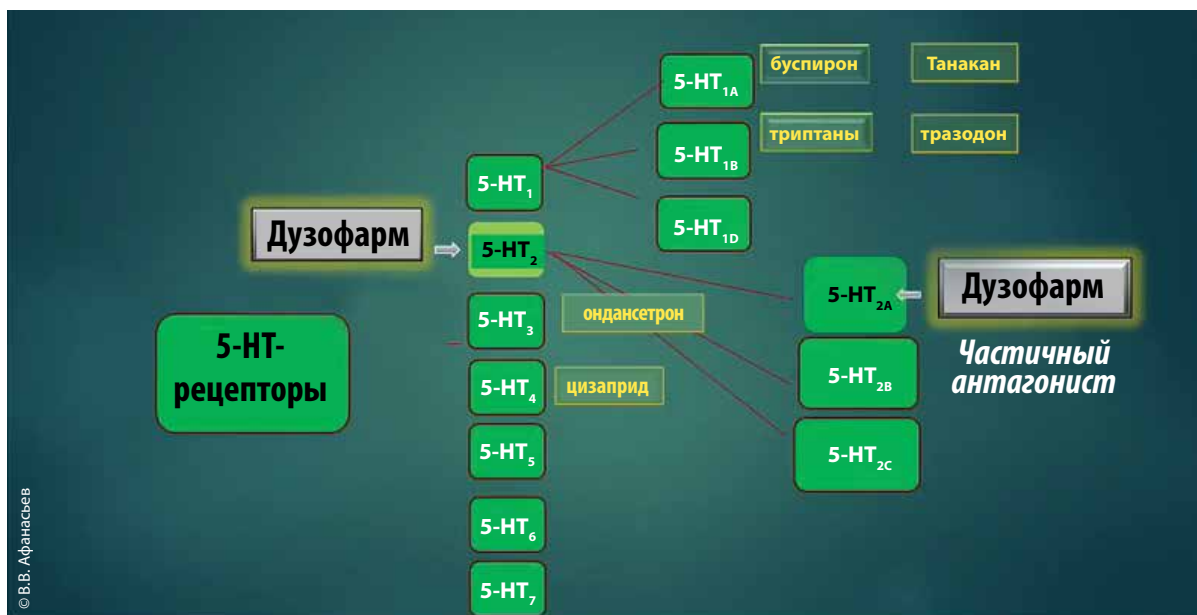
В поддержку такого взгляда на нейропротекцию можно привести мнение профессора А.П. Рачина: «Часто врач, рассматривая ноотропы или нейропротекторы, руководствуется мнением об их клинической эффективности и иногда упускает из виду новые возможности, выходящие за рамки чисто клинического эффекта.

Например, появляются препараты, клиническое действие которых, доводящее качество жизни пациента до нужного врачу уровня, дополнено преимуществами в виде органопротективного воздействия и мультимодальности, позволяющей избежать полипрагмазии».

В качестве примера отвечающего этим условиям препарата оба цитируемых автора приводят лекарственное средство «нафтидрофурил» (Дузофарм). Профессор А.П. Рачин указывает на уменьшение анаэробного метаболизма, увеличение синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) при приеме пациентами Дузофарма, а также на его антивазоконстрикторное влияние и улучшение реологических свойств крови, что, в свою очередь, выражается в улучшении периферического и мозгового кровообращения.

Профессор Л.П. Соколова обращает внимание на то, что Дузофарм — препарат с многонаправленным клиническим действием: он улучшает когнитивные функции, купирует кохлеовестибулярную симптоматику, устраняет астению, положительно влияет на качество сна и уменьшает тревожность. Особо отмечено, что препарат обладает доказанными патогенетическими эффектами: эндотелиопротективными свойствами, увеличением реактивности микрососудов, положительным влиянием на их главную функцию по обеспечению метаболического запроса тканей.

Уникальные особенности механизма действия нафтидрофурила, его патогенетическое действие при различной неврологической и сосудистой симптоматике, клиническая эффективность и области применения подробно освещены в докладе д.м.н. профессора В.В. Афанасьева на IV Всероссийской научно-



Препараты сложного действия (частичные агонисты)

Примечание. Этот и следующие слайды представлены проф. В.В. Афанасьевым в его докладе «Алкогольные проблемы у неврологических больных» на IV Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная неврология» (Москва, 19 октября 2024 г.).



Препараты «сложного» действия (агонисты – антагонисты)

практической конференции «Амбулаторная неврология» (Москва, 19 октября 2024 г.). Он определил Дузофарм как препарат «сложного действия», серотонинергический препарат, селективный антагонист 5-НТ₂ (5-гидрокситриптамин) серотониновых рецепторов, сосудов органов малого таза, других областей периферической сосудистой сети и, одновременно с этим, как частичный антагонист 5-НТ_{2A}-рецепторов коры головного мозга. Именно эта особенность взаимодействия с серотониновыми рецепторами различной локализации отличает нафтидрофурил (Дузофарм) от полных агонистов (псилоцибин, изадрин) и полных антагонистов (Триттико) и лежит в основе уникального профиля его фармакологических эффектов.

Центральные 5-НТ_{2A}-рецепторы серотонина являются основными возбуждающими рецепторными системами организма и локализованы в зрительной и орбитофронтальной зонах фронтальной коры головного мозга, гиппокампе и мамиллярных телах. Рецептор представляет белковую нить, «прошивающую» наружу клеточную мембрану в 7 местах, образуя 7 рецепторных локусов (субъединиц) взаимодействия на поверхности клеточной мембраны. Соответственно, 4 рецепторных локуса блокируются молекулой нафтидрофурила, а на 3 оставшиеся рецепторные субъединицы препарат действует как агонист. В целом такое своего рода «биполярное» воздействие на 5НТ_{2A}-рецепторы серотонина (как частичный антагонист



Центральные 5-НТ_{2A}-рецепторы серотонина – основные возбуждающие рецепторные системы человека, локализованные во фронтальной коре, гиппокампе, мамиллярных телах и др.

и частичный агонист этих рецепторов) дает тонкий, ювелирно точный клинический эффект: улучшает обработку визуальной информации и качество принятия решений, увеличивает энграмму памяти и в то же время как частичный антагонист фармакологически «отсекает» вазоконстрицию, аддиктивность, тревогу, устраняет астению, положительно влияет на качество сна. В упрощенном виде фармакодинамика действия этого препарата на уровне ЦНС может быть представлена как взаимодействие одной и той же молекулы вещества с одним и тем же рецептором, дающее максимум полезного и блокирование того, что нежелательно.

Дузофарм как частичный антагонист 5-НТ_{2A}-рецепторов серотонина оказывает действие на синаптические системы зрительной и орбитофронтальной коры головного мозга – улучшает обработку визуальной информации и принятие решений, увеличивает энграмму памяти. Частичный антагонизм фармакологически «отсекает» вазоконстрикцию, аддиктивность и тревогу, в этом заключается смысл действия Дузофарма (L. Barradell и соавт., 1996; D. Goldsmith и соавт., 2005; Brent, 2017).

Профессор В.В. Афанасьев обратил внимание и на то, что у Дузофарма присутствует и периферическое вазоактивное действие, связанное с другим подтипом серотониновых рецепторов (5НТ₂), ответственных за увеличение тонуса и проницаемости микрососудов, а также активацию тромбоцитов в ответ на действие на эндотелий патогенных или раздражающих факторов.

Влияние нафтидрофурила на периферическое кровообращение, опосредованное через этот подтип рецепторов, носит характер полного антагонизма и является исключительно сосудистым. Активация 5-НТ₂ ведет к 2 типам негативных сосудистых эффектов,

тесно связанных между собой: нарушению гемоперфузии (вазоспазм, повышение сосудистой проницаемости, увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, внутрисосудистый клеточный сладж-синдром) и, как следствие, нарушению микроциркуляции (острая функциональная, а затем и необратимая вазоконстрикция, связанная с постепенным утолщением стенки сосуда и сужением его просвета, тромбообразование, регулярное поступление плазмы в межклеточное пространство и периваскулярный отек тканей или нарушение гематоэнцефалического барьера в очагах церебральной ангиопатии). Прогрессирование этих процессов приводит к нарушению работы капиллярной системы, хронической ишемии и, как следствие, функциональной недостаточности тканей.

Отличительной особенностью Дузофарма от других вазоактивных препаратов является то, что он действует только в участках экспрессии 5-НТ₂ и, таким образом, не взаимодействует с интактными клетками сосудистого эндотелия (по причине отсутствия экспрессии 5-НТ₂ в этих зонах). Это свойство лежит в основе селективного периферического 5-НТ₂-антагонизма и позволяет избежать синдрома сосудистого обкрадывания.

Таким образом, нафтидрофурил устраняет недостаточность кровотока, вызванную локальной вазоконстрикцией и микротромбированием в участках ангиопатии (в зонах ишемии). Это, в свою очередь, выражается в системных эффектах Дузофарма: антиишемическом действии в участках ангиопатии в конечностях, головном и спинном мозге, сетчатке глаза, органах и тканях малого таза и повышении активации гликолиза в клетках за счет увеличения утилизации глюкозы и усиления нефосфорилирующего окисления глюкозы – увеличения синтеза АТФ.



Два типа негативных эффектов, реализуемых через активацию периферических 5-НТ₂-рецепторов серотонина, и их последствий



© В.В. Афанасьев

Фармакодинамика и системные эффекты Дузофарма

Нафтидрофурил (как лекарственное средство с показателем константы кислотности, равным 8,7 моль/л) ожидаемо усиливает свое действие и, соответственно, увеличивает вероятность побочных эффектов при алкалозе и снижает силу своего действия при ацидозе. Это необходимо учитывать при подборе дозы различным группам пациентов. Время полувыведения для разовой дозы 100 мг составляет около 2 ч и увеличивается до 3,5 ч для разовой дозы 200 мг. Препарат выводится в основном через кишечник и в незначительных количествах элиминируется через почки.

Доклад профессора В.В. Афанасьева, посвященный препарату «Дузофарм», существенно пополнил наше представление о его многогранном механизме действия, широком спектре и некоторых особенностях его клинического применения. Патогенетическое действие в отношении ключевых факторов прогрессирования микроангиопатии в сочетании с влиянием на серотонинергическую медиаторную систему мозга, которое нивелирует тревожно-депрессивные состояния и инсомнию, дает возможность говорить о возможности существенного вклада Дузофарма в «сосудистое здоровье и долголетие», которые лежат в основе повышения качества жизни у различных категорий возрастных и коморбидных пациентов, включая перенесших COVID-19.

Как микроангиопротектор и корректор микроциркуляции с нейропротективным эффектом Дузофарм, используемый при терапии цереброваскулярной и периферической сосудистой недостаточности, достоверно улучшает память, внимание, сон, настроение, ускоряет процессы реабилитации после инсульта, восстанавливает кровоток и оксигенацию в участках микроангиопатий, уменьшает проницаемость микрососудов, уско-

ряет заживление трофических дефектов, связанных с диабетической или венозной ангиопатией.

Сфера применения препарата в перспективе может лежать также в области комплексного лечения осложнений сахарного диабета 2-го типа (поражение сетчатки глаза, трофические нарушения нижних конечностей), вегетосудистой дистонии, трофических нарушений, вызванных венозной недостаточностью, эректильной дисфункцией, комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и, вполне возможно, сохраненных пациентов, находящихся пока на «функциональных» этапах развития ангиопатии, для профилактики «сосудистого старения».

Дузофарм выпускается в таблетках по 100 и 200 мг. Суточная доза варьирует в зависимости от показаний от 300 до 600 мг с трехкратным (100 мг) или двукратным (200 мг) приемом в течение суток. Длительность терапии и дозирование определяет врач в зависимости от клинического состояния пациента. Препарат имеет в целом благоприятный профиль побочных эффектов, а также отсутствие отрицательного лекарственного взаимодействия с препаратами базисной терапии сердечно-сосудистого риска, что расширяет возможности его применения в клинической практике.

Следует заметить, что нафтидрофурил присутствует на отечественном фармацевтическом рынке уже более 10 лет, а на мировом рынке – 40 лет. Препарат достаточно хорошо изучен и проверен, знаком профильным клиницистам. Вместе с тем необходимо особо выделить, что благодаря своему необычному, «умному» механизму действия нафтидрофурил вполне может рассчитывать на более активное применение как в уже традиционных для него областях, так и, возможно, новых.

Нафтидрофурил включен в клинические рекомендации по терапии когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста, одобренные научно-практическим Советом Минздрава России (год утверждения – 2024), в дозе 200 мг 2 раза в сутки для терапии когнитивных и эмоционально-аффективных расстройств.

Краткое и, конечно же, далеко не полное представление препарата хотелось бы закончить высказыванием известного и уважаемого клинициста – профессора В.В. Афанасьева (главного клинического токсиколога Ленинградской области), основанным на собственном

опыте исследования нейропротективного действия Дузофарма у пациентов, находящихся, с его точки зрения, в наиболее тяжело переживаемом когнитивно-эмоциональном состоянии, обусловленном эпизодами неумеренного употребления алкоголя: «...больные, принимающие Дузофарм, видят окружающий мир краше, потому что работает фронтоорбитальная кора головного мозга, и, значит, для пациента солнце светит ярче и листик дерева – более зеленый».

*Материал подготовлен врачом
Евгением Воиновым*

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2024 году

Андрияшкина Дарья Юрьевна (Москва)	Метельская Виктория Алексеевна (Москва)
Бородин Владимир Иванович (Москва)	Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)
Демидова Наталья Александровна (Москва)	Новикова Анна Владимировна (Москва)
Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)	Правдюк Наталья Григорьевна (Москва)
Карпова Нина Юрьевна (Москва)	Полуэктов Михаил Гурьевич (Москва)
Клименко Алеся Александровна (Москва)	Рамеев Вилен Вилевич (Москва)
Комаров Андрей Леонидович (Москва)	Смитиенко Илья Олегович (Москва)
Константинова Екатерина Владимировна (Москва)	Таскина Елена Александровна (Москва)
Кондрашов Артём Александрович (Москва)	Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)
Котова Елизавета Олеговна (Москва)	Цурко Владимир Викторович (Москва)
Кутишенко Наталья Петровна (Москва)	Щекочихин Дмитрий Юрьевич (Москва)

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу, позволившую значительно улучшить качество статей. Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.



*С уважением,
главный редактор,
заслуженный врач РФ,
проф. Н.А. Шостак*