

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

ТОМ 16

№

1

2022

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ



**ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА – БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?**

**САРКОПИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ**

**ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

**ОСТЕОАРТРИТ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ**

**КУРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ИНСУЛЬТОВ**

Журнал «Клиницист» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических 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.

№ 1<sup>ТОМ 16</sup>  
'22

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»

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

**Редакторы:** С.А. Толстякова,  
Е.А. Орлова-Яр  
**Корректор** Н.А. Виленкина  
**Дизайн** Е. В. Степанова  
**Верстка** О. В. Гончарук

**Служба подписки и распространения**  
И. В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

**Руководитель проекта**  
Н.В. Семенова, +7 (499) 929-96-19,  
[n.semenova@abvpress.ru](mailto:n.semenova@abvpress.ru)

*Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.*

**При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая**

**может не совпадать с мнением редакции.**

ISSN 1818-8338 (Print)  
ISSN 2412-8775 (Online)  
Клиницист. 2022.  
Том 16. № 1. 1–60.

Сдано в печать 08.07.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

127273, Москва, Сигнальный  
проезд, 19.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<http://klinistsist.abvpress.ru>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**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 профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Синопальников Александр Игоревич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Аничков Дмитрий Александрович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова 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)

**Гиляров Михаил Юрьевич**, д.м.н., заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова, заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

**Жилев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач АО «Юропиан Медикал Сентер» (Москва, Россия)

**Камчатнов Павел Рудольфович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета 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 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, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Лила 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 неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Матвеев Всеволод Борисович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мишнев Олего Дмитриевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мясоедова Светлана Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, 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, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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 ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» 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 факультета дополнительного профессионального образования 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 «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» 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)

**Виноградова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**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 «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов 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 Слоана-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, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

**Стоилов Румен**, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

**Карамова Арфеня Эдуардовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals 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.

№ 1<sup>VOL 16</sup>  
'22

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

# THE CLINICIAN

*The main task of the journal Klinitsist ("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"

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

**Editors:** S.A. Tolstyakova, E.A. Orlova-Yar  
**Proofreader** N.A. Vilenkova  
**Designer** E.V. Stepanova  
**Maker-up** O.V. Goncharuk

**Subscription & Distribution Service**  
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

**Project Manager**  
N.V. Semenova, +7 (499) 929-96-19,  
[n.semenova@abvpress.ru](mailto:n.semenova@abvpress.ru)

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

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Klinitsist".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 1818-8338 (Print)  
ISSN 2412-8775 (Online)  
The Clinician. 2022. Vol. 16.  
№ 1, 1–60.  
Submitted 08.07.2022.  
© PH «ABV-Press», 2022  
Printed at the  
10,000 copies.  
Free distribution.

Printed at the Mediicolor  
LLC. 19, Signalnyy Proezd,  
Moscow, 127273.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

## EDITOR-IN-CHIEF

**Nadezhda A. Shostak**, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the 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

**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 Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

**Alexander I. Sinopalnikov**, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Education of the Russian Federation (Moscow, Russia)

## EXECUTIVE EDITOR

**Dmitry A. Anichkov**, PhD, 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 Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Mikhail Yu. Gilyarov**, MD, PhD, Deputy Chief Physician for therapeutic care, N. I. Pirogov City Clinical Hospital, Head of the Department of interventional cardiology and cardiac rehabilitation, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Oxana M. Drapkina**, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance General Practitioner of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy V. Zhilyaev**, MD, PhD, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Physician of «European Medical Center» (Moscow, Russia)

**Pavel R. Kamchatnov**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, 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 Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Oleg S. Levin**, MD, PhD, Professor, Head of 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 Department of Family 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, Institute of Postgraduate Education, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

**Mikhail Yu. Martynov**, MD, PhD, Professor of 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, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, 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, Russian Federation)

**Oleko D. Mishnev**, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology 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 Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

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

**Evgeniy L. Nasonov**, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, 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 Therapeutic Faculty, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Vyacheslav S. Pronin**, MD, PhD, Director of Clinic 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 Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

**Vladimir P. Tyurin**, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of 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 Department of Skin Diseases and Cosmetology 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 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 (Moscow, Russia)

**Valeriy Yu. Shilo**, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Vladimir V. Yakusevich**, MD, PhD, Professor of 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 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, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S. H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

**Tatiana L. Vinogradova**, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

**Nadir Ismail oğlu 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, Department of polyclinic Therapy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific Society of Gastroenterologists 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. Mareyev**, 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 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

**Ivan S. Stilidi**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

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

## SCIENTIFIC EDITORS

**Natalia A. Demidova**, PhD, Associate Professor 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, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР

*А.М. Алиева, И.Е. Байкова, К.В. Воронкова, Н.В. Теплова, Л.М. Шнахова, Р.К. Валиев, Д.А. Эльмурзаева, А.М. Рахаев, М.Р. Калова, И.Г. Никитин*

**Гамма-глутамилтранспептидаза — перспективный биологический маркер сердечной недостаточности . . . . . 12**

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.О. Сорокина, Н.В. Демин, О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова*

**Частота саркопении и факторы, влияющие на аппендикулярную мышечную массу у больных с системной склеродермией . . . . . 21**

*Е.В. Константинова, Е.А. Королева, А.Г. Попова, Е.Е. Попов, Д.А. Аничков, А.В. Свет, А.П. Нестеров, М.Ю. Гиляров*

**Депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике . . . . . 29**

### ЛЕКЦИЯ

*Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, М.О. Анищенко, М.С. Джауари*

**Остеоартрит: особенности ведения больных при различных локализациях . . . . . 40**

### ДИСКУССИЯ

*В.В. Гусев, Д.А. Медведева, О.А. Львова, Н.А. Шамалов, О.П. Ковтун*

**Роль курения как фактора риска инсультов в молодом возрасте . . . . . 52**

### КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

**Тезисы победителей конкурса молодых ученых и студентов X Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения». 21 мая 2022 г. . . . . 57**

## CONTENTS

### REVIEW

*A.M. Alieva, I.E. Baykova, K.V. Voronkova, N.V. Teplova, L.M. Shnakhova, R.K. Valiev,  
D.A. Elmurzaeva, A.M. Rakhaev, M.R. Kalova, I.G. Nikitin*

**Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure .....13**

### ORIGINAL INVESTIGATION

*A.O. Sorokina, N.V. Demin, O.V. Dobrovolskaya, N.V. Toroptsova*

**The frequency of sarcopenia and factors affecting appendicular muscle mass in patients  
with systemic sclerosis .....21**

*E.V. Konstantinova, E.A. Koroleva, A.G. Popova, E.E. Popov, D.A. Anichkov, A.V. Svet,  
A.P. Nesterov, M. Yu. Gilyarov*

**Depressive disorders and quality of live in patients with acute coronary syndrome  
in real clinical practice .....30**

### LECTION

*N.A. Shostak, N.G. Pravduk, M.O. Anischenko, M.S. Dzhauari*

**Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions .....40**

### DISCUSSION

*V.V. Gusev, D.A. Medvedeva, O.A. Lvova, N.A. Shamalov, O.P. Kovtun*

**The role of smoking in the development of strokes at a young age .....52**

### CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

**Abstracts of the winners of the competition of young scientists and students X All-Russian  
Scientific and practical Conference "Nesterov readings". May 21, 2022 .....57**

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643



## ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.М. Алиева<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, К.В. Воронкова<sup>1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Л.М. Шнахова<sup>2</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, Д.А. Эльмурзаева<sup>4</sup>, А.М. Рахаев<sup>4</sup>, М.Р. Калова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова»; Россия, 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

**Контакты:** Амина Магомедовна Алиева [amisha\\_alieva@mail.ru](mailto:amisha_alieva@mail.ru)

**Введение.** Поиск и изучение новых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике сердечной недостаточности, служить лабораторным инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных неблагоприятных клинических исходов и значимым критерием стратификации риска, весьма актуальны. Кардиоспецифические маркеры, включающие натрийуретические пептиды, их предшественники и высокочувствительные тропонины широко применяются в клинической практике, а необходимость в иных маркерах не имеет достаточной доказательной базы.

Гамма-глутамилтранспептидаза – фермент, локализованный на внешней стороне мембран клеток и участвующий в метаболизме глутатиона и цистеина: димерный гликопротеин (68 кДа), состоящий из 2 субъединиц – большой и малой (46 и 22 кДа). Кодирован мультигенным семейством: по меньшей мере 7 различных генов в хромосоме 22, но только 1 из них участвует в образовании функционального фермента. Гамма-глутамилтранспептидаза обнаружена во всех клетках (исключение – эритроциты). Наблюдается значительная вариабельность ее активности, которая особенно высока в тканях с секреторной и абсорбционной функцией (почки, желчные пути, кишечник и придатки яичек).

**Цель обзора** – представить обзор актуальных публикаций, посвященных исследованиям  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности.

**Материалы и методы.** Представлен обзор актуальных публикаций (зарубежных и отечественных), посвященных исследованиям  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Ключевые слова поиска: биологические маркеры, сердечная недостаточность,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, biological markers, heart failure, gamma-glutamyl transpeptidase.

**Результаты.** Помимо клинического тестирования болезней печени, желчных путей и злоупотребления алкоголем,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза вызывает большой интерес из-за ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, метаболическим синдромом и раком. В литературе найдено немного работ по ее изучению у больных с сердечной недостаточностью. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на очевидную связь между  $\gamma$ -глутамилтранспептидазой и сердечной недостаточностью.

Патогенетический механизм возможной взаимосвязи до конца не ясен. Локализация  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в тканях с транспортной функцией привела к предположению, что она участвует в транспорте аминокислот через  $\gamma$ -глутаминовый цикл.

**Заключение.** Необходимы более глубинное понимание структуры и функции фермента и клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного биологического маркера.

**Ключевые слова:** гамма-глутамилтранспептидаза, биологический маркер, натрийуретические пептиды, сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, печеночные ферменты, конечная точка, смертность, госпитализация

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Воронкова К.В. и др. Гамма-глутамилтранспептидаза – перспективный биологический маркер сердечной недостаточности. Клиницист 2022;16(1):К643. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643.

## Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure

A.M. Alieva<sup>1</sup>, I.E. Baykova<sup>1</sup>, K.V. Voronkova<sup>1</sup>, N.V. Teplova<sup>1</sup>, L.M. Shnakhova<sup>2</sup>, R.K. Valiev<sup>3</sup>, D.A. Elmurzaeva<sup>4</sup>, A.M. Rakhaev<sup>4</sup>, M.R. Kalova<sup>1</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University); 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Hwy, Moscow 111123, Russia;

<sup>4</sup>Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov; 173 Chernyshevsky St., Nalchik 360004, Russia

**Contacts:** Amina Magomedovna Alieva amisha\_alieva@mail.ru

**Introduction.** Currently, the search and study of new biological markers that can help early diagnosis of heart failure, serve as a laboratory tool for assessing the effectiveness of therapy, be a predictive marker of possible adverse clinical outcomes and a significant criterion for risk stratification is very relevant. While cardiospecific markers, including natriuretic peptides, their precursors, and highly sensitive troponins, are widely used in clinical practice, the need to use other markers does not have sufficient evidence. aspect of a biological marker of heart failure.

Gamma-glutamyl transpeptidase is an enzyme localized on the outer side of cell membranes and involved in the metabolism of glutathione and cysteine. This enzyme is a dimeric glycoprotein (68 kDa), consisting of 2 subunits – a large and a small (46 and 22 kDa). Gamma-glutamyl transpeptidase is encoded by a multigene family consisting of at least 7 different genes located on chromosome 22; however, only 1 of these genes is involved in the formation of a functional enzyme. Gamma-glutamyl transpeptidase was found in all cells except erythrocytes. There is a significant variability in enzyme activity, which is especially high in tissues with a secretory and absorptive function, such as the kidneys, biliary tract, intestines, and epididymis.

**Purpose of the review** is to present an overview of current publications devoted to the study of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in the aspect of a biological marker of heart failure.

**Materials and methods.** The analysis of literature sources (foreign and domestic articles) was carried out in the databases: PubMed, RSCI, MedLine, Google Scholar, Science Direct. The search was performed according to the following keywords: biological markers, heart failure,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, biological markers, heart failure,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase.

**Results.** In addition to its clinical use as a test for liver disease, biliary tract disease, and alcohol abuse,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase is of great interest because of its association with cardiovascular disease, diabetes, metabolic syndrome, and cancer. In the literature available to us, we found a small number of works devoted to the study of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in patients with heart failure. In the review, we have presented data from experimental and clinical studies indicating a clear link between  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and heart failure. The pathogenetic mechanism of the possible relationship between  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase and heart failure is not completely clear. The localization of this enzyme in tissues with a transport function has led to the assumption that it is involved in the transport of amino acids through the  $\gamma$ -glutamyl cycle.

**Conclusion.** Further deeper understanding of the structure and function of the enzyme is needed, as well as future clinical studies to determine the diagnostic, prognostic and possibly therapeutic significance of this biological marker.

**Keywords:** gamma-glutamyl transpeptidase, biological marker, natriuretic peptides, heart failure, ejection fraction, left ventricle, hepatic enzymes, end point, mortality, hospitalization

**For citation:** Alieva A.M., Baykova I.E., Voronkova K.V. et al. Gamma-glutamyl transpeptidase is a promising biological marker of heart failure. Klinitsist = The clinician 2022;16(1):K643. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K643.

### Введение

В современном мире остаются актуальными поиск и изучение новых биологических маркеров, способствующих ранней диагностике сердечной недостаточности (СН), которые могут служить лабораторным инструментом оценки эффективности терапии, прогностическим маркером возможных неблагоприятных клинических исходов и значимым критерием стратификации риска [1].

Несмотря на то что уже идентифицированы многочисленные биомаркеры, их внедрение в клиническую практику до сих пор остается в значительной степени безуспешным. Широко применяются кардиоспецифические маркеры, включающие натрийуретические пептиды (НУП): предсердный и мозговой НУП – ANP (от англ. atrial natriuretic peptide) и BNP (от англ. brain natriuretic peptide), их предшественников – proANP и proBNP, а также высокочувствительные тропонины

hsTn (от англ. high-sensitivity troponins). Необходимость использования других маркеров не имеет достаточной доказательной базы. В настоящее время только галектин-3 (Gal-3) и растворимый ST2 рецептор (sST2) — относительно новые биологические маркеры СН, которые включены в рекомендации Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА), но важность их применения в реальной клинической практике все еще требует подтверждения [2, 3].

**Цель обзора** — представить обзор актуальных публикаций, посвященных исследованиям гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности.

### Материалы и методы

Методология поиска источников: анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи, посвященные исследованиям ГГТ в аспекте биологического маркера сердечной недостаточности. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, гамма-глутамилтранспептидаза, biological markers, heart failure, gamma-glutamyl transpeptidase. Обзор в основном включает описание исследований за последние 10 лет, а также ссылки на отдельные основополагающие источники, написанные в более ранний период.

### Результаты и обсуждение

#### (ГГТ): строение и физиологические функции

Данный фермент локализован на внешней стороне мембран различных клеток. У млекопитающих ГГТ представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой 68 кДа, состоящий из 2 субъединиц: большой (46 кДа) и малой (22 кДа). В зависимости от степени гликозилирования молекулярная масса ГГТ варьирует от 38 до 72 кДа для большой субъединицы и от 20 до 66 кДа — для малой [4]. Большая субъединица имеет внутриклеточную N-концевую последовательность, трансмембранный гидрофобный домен и внеклеточный домен и отвечает за крепление ГГТ на поверхности клеточной мембраны, тогда как малая субъединица содержит активный центр фермента [4]. ГГТ обнаружена во всех клетках, за исключением эритроцитов. Наблюдается значительная вариабельность активности ГГТ, которая особенно высока в тканях с секреторной и абсорбционной функцией, таких как почки, желчные пути, кишечник и придатки яичек [5]. ГГТ образуется в виде единой полипептидной цепи, которая подвергается аутопротеолитическому расщеплению на большие и малые субъединицы. Человеческая ГГТ кодируется мультигенным семейством, состоящим по меньшей мере из 7 различных генов,

расположенных в хромосоме 22; тем не менее, только 1 из этих генов участвует в образовании функциональной ГГТ [5]. Транскрипция гена контролируется несколькими промоторами. Родственные последовательности генов, которые либо нефункциональны, либо представляют собой псевдогены, обнаруживаются в хромосомах 18, 19 и 20 [5, 6]. Множественные промоторы и альтернативный сплайсинг отвечают за разнообразие молекулярных форм и тканевую специфичность. От 50 до 77 % активности ГГТ генетически детерминировано [4, 6].

Расщепление глутатиона — основного тиолового антиоксиданта у людей — наиболее важная физиологическая функция ГГТ [4, 7]. Глутатион обладает физиологическими функциями, включающими защиту от окислительного стресса, окислительно-восстановительную передачу сигналов, детоксикацию ксенобиотиков, клеточную пролиферацию, фиброгенез, метаболизм оксида азота, транспорт цистеина, метаболизм серы и апоптоз [5, 6]. Глутатион синтезируется в цитоплазме клеток, после синтеза он транспортируется из клетки и разлагается при участии ГГТ до глутаминовой основы (переносимой в воду или другие соединения, такие как аминокислоты или пептиды) и дипептид цистеинил-глицина, который дополнительно разлагается дипептидазой на свободный цистеин и глицин [6, 7]. Распад глутатиона во внеклеточном пространстве увеличивает доступность цистеина, используемого в качестве необходимого предшественника для внутриклеточного синтеза глутатиона и белков. Таким образом, ГГТ способствует поддержанию физиологических концентраций глутатиона в цитоплазме и клеточной защите от окислительного стресса. Дефицит ГГТ — крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся повышенной концентрацией глутатиона в плазме и моче и патологией центральной нервной системы [8]. Другие функции ГГТ — участие в метаболизме лейкотриенов, ксенобиотиков, а также расщепление амидной связи аминокислоты глутамината с образованием глутамата и аммония [4, 6].

Предполагается, что циркулирующая ГГТ синтезируется в основном клетками печени [5, 6]. На основе гель-фильтрационной хроматографии исследователи из Пизанского университета (University of Pisa, Италия) определили у лиц обоих полов 4 фракции ГГТ с разной молекулярной массой: большие (b-GGT), средние (m-GGT), малые (s-GGT) и свободные (f-GGT) [9]. Относительно недавнее исследование показало, что b-GGT состоит из мембранных микровезикул и служит предшественником более мелких фракций (m-GGT и s-GGT), тогда как f-GGT представляет собой свободную растворимую форму фермента [10]. Более свежие данные свидетельствуют о связи между повышением различных фракций ГГТ и конкретными заболеваниями [6], однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Хотя лабораторное измерение

ГГТ началось более 50 лет назад, а исследования постоянно улучшали понимание ее роли, все еще остаются вопросы относительно показаний к измерению фермента, лабораторных методов определения и референтного диапазона [6].

### ГГТ и сердечная недостаточность

Помимо клинического использования в качестве теста болезней печени, желчных путей и злоупотребления алкоголем, ГГТ вызывает большой интерес из-за ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом, метаболическим синдромом и раком [6, 11]. В литературе найдено небольшое количество работ, посвященных изучению ГГТ у больных с СН.

Патогенетический механизм возможной взаимосвязи ГГТ и СН до конца не ясен. Локализация ГГТ в тканях с транспортной функцией привела к предположению, что фермент участвует в транспорте аминокислот через гамма-глутамиловый цикл [6].

В ряде исследований оценивалась связь ГГТ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Работа V.M. Deursen и соавт. направлена на изучение связи уровня печеночных ферментов с гемодинамическими показателями у пациентов с СН. В период с 1 января 1989 г. по 31 декабря 2006 г. в Университетском медицинском центре Гронингена (University Medical Center Groningen, Нидерланды) сделан ретроспективный анализ историй болезни пациентов, которым проведена катетеризация правых отделов сердца. У 323 больных с СН определяли концентрации аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, ГГТ, лактатдегидрогеназы, общего и прямого билирубина, центральное венозное давление (ЦВД) и сердечный индекс (СИ). Средний возраст больных составил  $53 \pm 15$  лет, из них 60 % — мужчины. В многофакторном анализе все функциональные пробы печени оказались связаны с ЦВД, но более высокое ЦВД — преимущественно с ГГТ ( $r = 0,336$ ,  $p < 0,001$ ) и прямым билирубином ( $r = 0,370$ ,  $p < 0,001$ ). Только повышенная активность АСТ ( $r = -0,177$ ,  $p < 0,01$ ), АЛТ ( $r = -0,130$ ,  $p < 0,05$ ) и уровень общего билирубина ( $r = -0,158$ ,  $p < 0,01$ ) показали статистически значимую корреляцию как с низким СИ, так и с повышенным ЦВД. Авторы сделали вывод, что повышенные уровни всех ферментов связаны с более высоким ЦВД, при этом только наличие повышенных концентраций АСТ, АЛТ и билирубина имеет связь с низким СИ [12].

В исследованиях G. Poelzl и соавт. с 2000 по 2007 г. проанализированы клинические и лабораторные параметры 1033 амбулаторных пациентов с СН. Конечной точкой считалась смерть от любых причин или трансплантация сердца. Повышенный уровень ГГТ отмечен у 42,9 % мужчин (ГГТ  $> 65$  Ед/л) и у 50,2 % женщин (ГГТ  $> 38$  Ед/л), что выше, чем в большой выборке здоровых людей того же пола и возраста. Концент-

рации ГГТ увеличивались в зависимости от стадии СН, согласно классификации NYHA (New York Heart Association, США), а также от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и уровня мозгового НУП (МНУП, BNP). Конечная точка зафиксирована у 302 пациентов. По сравнению с самым низким квантилем ГГТ стратифицированные по полу отношения рисков (HR) для пациентов в наивысшем квантиле составили 2,88 (от 1,99 до 4,17) в однофакторной модели и 1,87 (от 1,28 до 2,74) в скорректированной модели ( $p < 0,001$ ); соответствующие 5-летние кумулятивные события — 47 и 74 % соответственно. Скорректированные HR для повышенного ГГТ составили 2,9 (от 1,64 до 5,17) для пациентов I–II функционального класса (ФК) NYHA и 1,2 (от 0,75 до 2,05) для пациентов III–IV ФК NYHA ( $p = 0,003$ ) [13].

В 2012 г. G. Poelzl и соавт. изучали клинико-лабораторные показатели у 1290 амбулаторных пациентов с СН, ФК по NYHA: I — у 25 %, II — у 47 %, III/IV — у 27 % больных (медиана ФВ ЛЖ — 29 %). Конечная точка определена как смерть от любой причины или трансплантация сердца. Результаты исследования: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин и повышение ГГТ обнаружены у 25 и 44 % больных соответственно. Нарушения функции почек и печени коррелировали с тяжестью заболевания и независимо ассоциировались с неблагоприятным исходом согласно однофакторному ( $p < 0,001$ ) и многомерному анализам ( $p = 0,012$  и  $p < 0,001$  соответственно). Признаки «застоя» (одышка, утомляемость и отеки) и повышенного ЦВД послужили независимыми предикторами изменений СКФ и ГГТ. У пациентов с поражением обоих органов оценочная 5-летняя частота неблагоприятных событий составила 46 vs 25 % у пациентов с СКФ и ГГТ в нормальных диапазонах (HR = 3,12; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,33–4,18;  $p < 0,001$ ). Ученые резюмировали, что нарушение функции почек и печени связано с функциональным статусом и плохим прогнозом у пациентов с СН легкой и средней степеней тяжести. Одновременное поражение обоих органов указывает на прогрессирование заболевания и еще больше увеличивает опасность неблагоприятных исходов. Более того, полученные данные позволяют предположить, что венозный застой — причина развития нарушений функции печени и почек у данной категории больных [14].

В исследовании профессора M. Turfan и соавт. (2014) [15] проанализирована связь между концентрацией ГГТ и внутрибольничной смертностью у пациентов с острой СН. В когорту исследования вошли 183 пациента с острой СН и ФВ ЛЖ менее 50 %. Первичная конечная точка — госпитальная летальность. Взаимосвязь между активностью ГГТ и внутрибольничной смертностью исследователи проанализировали при помощи моделей логистической регрессии с поправкой на клинические характеристики и результаты

эхокардиографии. Авторы заключили, что повышенный уровень ГГТ значительно связан с внутрибольничной летальностью (отношение шансов  $OR = 1,056$ ; 95 % ДИ = 0,18–1,096;  $p = 0,04$ ) [15].

В том же году проведено исследование, цель которого состояла в определении связи концентраций ГГТ при поступлении пациентов с острым коронарным синдромом и повторными госпитализациями из-за декомпенсации СН. Обследовано 123 больных с впервые диагностированным острым коронарным синдромом с ФВ ЛЖ менее 45 %. Пациенты наблюдались в течение  $15 \pm 10$  мес. За период наблюдения госпитализировано 23 пациента (18,7 %). Данные ROC-анализа свидетельствуют, что точка отсечения (cut-off value) ГГТ для прогнозирования госпитализаций составила 49 Ед/л с чувствительностью 81,7 % и специфичностью 65,2 %. Повышение ГГТ более 49 Ед/л при поступлении, наличие артериальной гипертензии и гиперлипидемии, ФВ ЛЖ, дисфункция правого желудочка (ПЖ), умеренная и тяжелая митральная регургитация, уровень АЛТ и использование антиагрегантов имели прогностическое значение согласно одномерному анализу пропорциональных рисков Кокса. В многомерной модели пропорциональных рисков увеличение ГГТ более 49 Ед/л при поступлении ( $HR = 2,663$ ;  $p = 0,047$ ), наличие артериальной гипертензии ( $HR = 4,107$ ;  $p = 0,007$ ) и ФВ ЛЖ ( $HR = 0,911$ ;  $p = 0,002$ ) оказались независимыми факторами для прогнозирования декомпенсации СН, требующей госпитализации [16].

В 2016 г. S. Kunutsor и соавт. проведено исследование по оценке связи уровня ГГТ с риском СН, желудочковых аритмий (ЖА) и фибрилляции предсердий (ФП). Измерение уровней фермента выполнено в проспективной когорте из 1780 мужчин, не страдающих аритмиями и СН. В течение 22 лет произошло 222 случая возникновения СН, 56 – ЖА, 336 – ФП. Коэффициент регрессионного анализа  $\log_e$  ГГТ составил 0,68 (95 % ДИ = 0,61–0,74). Уровень ГГТ в сыворотке оказался логарифмически связан с риском развития СН, ЖА и ФП. В анализах, скорректированных с учетом установленных факторов риска,  $HR$  (95 % ДИ) для СН, ЖА и ФП на 1 стандартное отклонение (SD) более высоких базовых значений коэффициенты регрессионного анализа  $\log_e$  для ГГТ: 1,25 (1,07–1,45), 1,37 (1,04–1,80) и 1,04 (0,92–1,18) соответственно. После поправки на индивидуальную изменчивость соответствующие  $HR$  составили 1,38 (1,11–1,73), 1,58 (1,06–2,37) и 1,06 (0,88–1,27) соответственно. Эти результаты остались неизменными при анализе случаев возникновения ишемической болезни сердца и развития нарушений функции почек. В метаанализе 5 популяционных исследований (включены в этот же протокол) полностью скорректированные относительные риски для СН на 1 SD выше исходного и уровня ГГТ: 1,28 (1,20–1,35) и 1,43 (1,31–1,56) соответственно. В объединенном анализе 2 исследований соответствующие риски для ФП составили

1,09 (1,02–1,16) и 1,14 (1,03–1,25) соответственно. Авторы резюмировали, что сывороточная ГГТ логарифмически линейно связана с риском СН, ЖА и ФП [17]. Для оценки причинно-следственных связей этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

Индийский ученый K.A. Sudharshana Murthy и его соавт. доложили результаты небольшого проспективного исследования 60 пациентов с СН. По данным авторов, BNP и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (но не ГГТ, мочевая кислота и креатинкиназа-MB) – значимые предикторы тяжести течения и исхода СН [18].

В 2019 г. китайскими врачами проведено исследование, которое направлено на оценку связи ГГТ с возникновением СН после чрескожного коронарного вмешательства. Согласно протоколу исследования, 5638 пациентов разделены на 3 группы в соответствии с тертилями фермента: 1-й тертиль (ГГТ  $<19,6$  Ед/л;  $n = 1875$ ), 2-й тертиль (ГГТ  $\geq 19,6$ – $32,9$  Ед/л;  $n = 1880$ ) и 3-й тертиль (ГГТ  $\geq 32,9$  Ед/л;  $n = 1883$ ). В течение длительного периода наблюдения зарегистрировано 165 случаев (2,9 %) развития СН. Средний срок наблюдения составил  $35,9 \pm 22,6$  мес. Частота встречаемости СН в 1-м тертиле составила 62 (3,3 %), во 2-м тертиле – 38 (2,0 %), в 3-м – 65 (3,5 %) случаев. Заболеваемость СН оказалась значительно ниже во 2-м тертиле по сравнению с таковой в 1-м или 3-м тертилях ( $p < 0,05$ ). U-образная кривая отмечена в соответствии с квантилями (%):  $Q1 = 3,4$ ;  $Q2 = 3,0$ ;  $Q3 = 1,6$ ;  $Q4 = 2,9$ ;  $Q5 = 3,7$  ( $p = 0,042$ ). Многомерная модель пропорциональных рисков Кокса показала, что после корректировки других факторов связь остается значимой ( $p = 0,046$ ). Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что сывороточная ГГТ независимо связана с развитием СН после проведенного чрескожного коронарного вмешательства. Исходный уровень ГГТ в сыворотке крови ниже 19,6 или 32,9 Ед/л и выше увеличивал риск развития СН у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших данное оперативное вмешательство [19].

Заслуживают внимания данные исследования, проведенного в лаборатории патологической и молекулярной фармакологии Осацкого университета (Osaka University, Япония) и преследующего 2 цели:

- 1) изучение участия ГГТ в сердечной дисфункции, вызванной ишемией/реперфузией миокарда;
- 2) анализ эффектов препарата 2-амино-4-[[3-(карбоксиметил)фенил](метил)-фосфоно-]-бутановая кислота (GGsTop).

Препарат GGsTop – высокоэффективный, специфический и необратимый ингибитор ГГТ, не влияющий на глутамин-амидотрансферазу. С помощью аппарата Лангендорфа сердца крыс подвергались глобальной ишемии в течение 40 мин, последующая реперфузия длилась 30 мин. Активность ГГТ оказалась заметно увеличена в участках сердца, подвергшихся ишемии, и подавлялась обработкой GGsTop. Степень патологических изменений сердечных функциональных

параметров, вызванных ишемией и реперфузией, значительно уменьшилась под воздействием GGsTop. Лечение GGsTop подавляло чрезмерное высвобождение норэпинефрина, уменьшало показатели окислительного стресса в миокарде (супероксида и малонового диальдегида). Эти наблюдения демонстрируют, что повышенная активность ГГТ способствует повреждению сердца после ишемии/реперфузии миокарда, возможно, за счет высокого окислительного стресса и последующего выброса норэпинефрина. Таким образом, ингибиторы ГГТ могут использоваться в терапевтической стратегии предотвращения ишемии/реперфузии миокарда *in vivo* [20].

В Республике Корея E.J. Cho и соавт. (2020) [21] провели крупное исследование: ферменты печени, такие как АЛТ, АСТ и ГГТ, были предложены в качестве суррогатных маркеров различных ССЗ. В протокол включено 6496 271 пациент, участвовавший в 3 и более медицинских обследованиях за предыдущие 5 лет. В статистическом анализе использовались модели пропорциональных рисков Кокса, регулирующие демографические факторы, сопутствующие заболевания, артериальное давление, общий холестерин, СКФ и исходный уровень ферментов печени. Получены следующие результаты: за период наблюдения в течение 6 лет зарегистрировано 106 413 смертей (1,6 %), 53 385 случаев инфаркта миокарда (0,8 %), 65 143 случаев ФП (1,0 %) и 50 139 случаев застойной СН. Высокая вариабельность показателей АСТ, АЛТ и ГГТ оказалась связана с более значимым риском смертности от всех причин, инфарктом миокарда, ФП и ХСН. Степень ассоциации была наибольшей для вариабельности ГГТ. Для самого высокого квартиля вариабельности ГГТ, относительно самого низкого квартиля, отношения рисков (95 % ДИ) составили для смертности от всех причин 1,32 (1,28–1,35), для инфаркта миокарда – 1,16 (1,11–1,20), для ФП – 1,28 (1,18–1,38), для ХСН – 1,25 (1,20–1,30). Эти результаты не зависели от употребления алкоголя, индекса массы тела и выраженности жирового гепатоза. Анализ чувствительности продемонстрировал аналогичные результаты. Авторы констатировали, что более высокая вариабельность печеночных маркеров оказалась независимым предиктором общей летальности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [21].

В том же году французскими учеными M. Kubala и соавт. проведено исследование по оценке связи между уровнем ГГТ в сыворотке крови и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (CRT). Уровни ГГТ определяли перед имплантацией устройства CRT у пожилых пациентов (возраст старше 70 лет). У 80 из 138 (58 %) пациентов отмечена положительная динамика (увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение ФК СН, конечно-диастолического объема ЛЖ и длительности комплекса QRS по данным электрокардиографии). Концентрации ГГТ были выше ( $81,6 \pm 69,3$  против

$54,7 \pm 49,6$  Ед/л,  $p = 0,013$ ) у лиц, не ответивших на CRT. Уровень ГГТ был независимо связан с отсутствием ответа на CRT ( $p < 0,001$ , OR = 0,17; 95 % ДИ = 0,08–0,38,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение ГГТ  $\geq 55$  Ед/л оказалось высокопрогнозирующим фактором отсутствия ответа на лечение (площадь под кривой AUC = 0,65, чувствительность – 64 %, специфичность – 69 % (95 % ДИ = 0,56–0,74). Содержание ГГТ  $\geq 55$  Ед/л также оказалось связано с более высоким риском госпитализации по поводу ФП (95 vs 83 %,  $p = 0,024$ ). Уровень фермента не был связан с общей летальностью. Исследователи пришли к выводу, что более высокий уровень ГГТ служит независимым предиктором отсутствия ответа на CRT у пациентов старше 70 лет и связан с более высоким риском госпитализаций по поводу ФП. Исходные уровни фермента в сыворотке крови не влияли на смертность пожилых пациентов, подвергшихся CRT [22].

В 2021 г. в Бельгии проведено исследование J. Voegaert и соавт. по оценке правожелудочковой СН (ПЖ СН) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) с помощью магнитно-резонансной релаксометрии печени. Авторы предположили, что увеличенное время расслабления печени, измеренное при сердечно-сосудистом магнитном резонансе, отражающее пассивный застой в печени, может быть ценным маркером для оценки ХСН. Когорта исследования состояла из пациентов с ДКМП с дисфункцией ЛЖ (ФВ  $< 35$  %,  $n = 48$ ) и без дисфункции ПЖ ( $n = 46$ ), определяемой как ФВ ПЖ, менее 35 и более 45 % соответственно, а также контрольной группы ( $n = 40$ ). Анализировали интенсивность сигналов печени (T1, T2) и внеклеточный объем (ECV) печени. Пациенты с ДКМП и ПЖ СН имели более высокие значения С-реактивного белка, тропонина I и предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) и худшие функциональные параметры ЛЖ, чем пациенты с ДКМП без ПЖ СН (все  $p < 0,001$ ). Значения T1, T2 и ECV печени были значительно выше у пациентов с ДКМП и ПЖ СН по сравнению с пациентами с ДКМП без ПЖ СН и контрольной группой. Значения T1:  $675 \pm 88$  vs  $538 \pm 39$  и  $540 \pm 34$  мс соответственно. Показатели T2:  $54 \pm 8$  vs  $45 \pm 5$  и  $46 \pm 4$  мс соответственно. Данные по ECV:  $36 \pm 7$  vs  $29 \pm 4$  и  $30 \pm 3$  % соответственно (все  $p < 0,001$ ). Отмечено, что ГГТ умеренно, но статистически значимо коррелировала с нативным T1 ( $r^2 = 0,34$ ), T2 ( $r^2 = 0,27$ ) и ECV печени ( $r^2 = 0,23$ ) (все  $p < 0,001$ ). Давление в правом предсердии использовали в качестве суррогатной меры ПЖ СН (давление в правом предсердии более 5 мм рт. ст.), интенсивность сигнала T1 показала при ROC-анализе самую высокую площадь под кривой (0,906), значительно выше, чем ECV (0,813), ГГТ (0,806), T2 (0,797), общий билирубин (0,737) и щелочная фосфатаза (0,561) ( $p = 0,04$ ). Значение T1, равное 617 мс, показало чувствительность 79,5 % и специфичность 91,0 % для выявления ПЖ СН [23].

В настоящее время в зарубежном и отечественном научном арсенале находится большое количество современных биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения воспалительных процессов и формирования фиброзной ткани в сердце, особенностей поражения других органов и систем человеческого организма. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику определения концентрации НУП, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [24]. Оценка BNP и NT-proBNP — «золотой стандарт» для диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные достаточно высокой стоимостью лабораторного анализа, влиянием многих факторов на показатели маркеров, а также неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной ФВ ЛЖ диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных биомаркеров.

Данные крупных исследований убедительно свидетельствуют о существовании связи повышенной активности ГГТ с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, застойной СН, аритмией сердца и смертностью, связанной с ССЗ [6]. В обзоре

представлены данные экспериментальных и клинических исследований, указывающих на очевидную связь между ГГТ и СН. Высказано предположение, что ГГТ, по-видимому, соответствует критериям R.S. Vasan [25] как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [26]. Однако сложная связь повышения концентрации фермента с факторами риска ССЗ и сопутствующими заболеваниями, особенно с болезнями печени, поднимает серьезные вопросы относительно прямой его роли в патофизиологических звеньях ССЗ или причинно-следственной связи между ним и ССЗ. Относительно недавние данные свидетельствуют о том, что добавление ГГТ к общепринятым факторам риска не улучшило прогноз риска смертности от ССЗ [27–29].

### Заключение

Таким образом, на данном этапе остается открытым ключевой вопрос, играет ли ГГТ прямую роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний или это эпифеномен сосуществующих факторов риска и сопутствующих заболеваний. Необходимо более глубинное понимание структуры и функции ГГТ, а также клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного биологического маркера.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины 2018;8(5):333–45. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine 2018;8(5): 333–45. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Терапевтический архив 2019;91(9):145–9. [Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2019;91(9):145–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226.
- Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum 2021;23(6):522–6. [Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. Consilium Medicum 2021;23(6):522–6. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606.
- Castellano I., Merlino A.  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidases: sequence, structure, biochemical properties, and biotechnological applications. Cell Mol Life Sci 2012;69(20):3381–94. DOI: 10.1007/s00018-012-0988-3.
- Castellano I., Merlino A. Gamma-glutamyl transpeptidases: structure and function. Springer, Basel, 2013. 57 p. DOI: 10.1007/978-3-0348-0682-4.
- Ndrepepa G., Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. Ann Transl Med 2016;4(24):481. DOI: 10.21037/atm.2016.12.27.
- Kunutsor S.K. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within? Liver Int 2016;36(12):1723–34. PMID: 27512925. DOI: 10.1111/liv.13221.
- Ristoff E., Larsson A. Patients with genetic defects in the gamma-glutamyl cycle. Chem Biol Interact 1998;(111, 112):113–21. PMID: 9679548. DOI: 10.1016/S0009-2797(97)00155-5.
- Franzini M., Bramanti E., Ottaviano V. et al. A high-performance gel filtration chromatography method for  $\gamma$ -glutamyltransferase fraction analysis. Anal Biochem 2008;374(1):1–6. PMID: 18023410. DOI: 10.1016/j.ab.2007.10.025.
- Fornaciari I., Fierabracci V., Corti A. et al. Gamma-glutamyltransferase fractions in human plasma and bile: characteristic and biogenesis. PLoS One 2014;9(2):e88532. PMID: 24533101. DOI: 10.1371/journal.pone.0088532.
- Neuman M.G., Malnick S., Chertin L. Gamma glutamyl transferase — an underestimated marker for cardiovascular disease and the metabolic syndrome. J Pharm Pharm Sci 2020;23(1):65–74. PMID: 32310756. DOI: 10.18433/jpps30923.
- van Deursen V.M., Damman K., Hillege H.L. et al. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. J Card Fail 2010;16(1):84–90. PMID: 20123323. DOI: 10.1016/j.cardfail.2009.08.002.

13. Poelzl G., Eberl C., Achraimer H. et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2(4):294–302. PMID: 19808352. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735.
14. Poelzl G., Michael E., von der Heide A. et al. Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: clinical implications and prognostic significance *Eur J Intern Med* 2013;24(2):177–82. PMID: 23266236. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.11.009.
15. Turfan M., Tasal A., Erdogan E. et al. Serum gamma-glutamyl transferase levels and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Kardiol Pol* 2014;72(8):735–9. PMID: 24526562. DOI: 10.5603/KP.a2014.0048.
16. Sarikaya S., Aydin G., Yucel H. et al. Usefulness of admission gamma-glutamyltransferase level for predicting new-onset heart failure in patients with acute coronary syndrome with left ventricular systolic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42(3):236–44. PMID: 24769815. DOI: 10.5543/tkda.2014.27547.
17. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A., Bluemke D.A. et al. Baseline and long-term gamma-glutamyltransferase, heart failure and cardiac arrhythmias in middle-aged Finnish men: Prospective study and pooled analysis of published evidence. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23(13):1354–62. PMID: 27084895. DOI: 10.1177/2047487316644086.
18. Sudharshana Murthy K.A., Ashoka H.G., Aparna A.N. Evaluation and comparison of biomarkers in heart failure. *Indian Heart J* 2016;68(1):S22–8. PMID: 27056649. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.09.003.
19. Zheng Y.Y., Wu T.T., Chen Y. et al. Moderate serum  $\gamma$ -glutamyl transferase level is beneficial for heart failure after percutaneous coronary intervention. *Metab Syndr Relat Disord* 2019;17(5):266–71. PMID: 30990355. DOI: 10.1089/met.2019.0009.
20. Koyama T., Tsubota A., Sawano T. et al. Involvement of  $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase in Ischemia/Reperfusion-Induced Cardiac Dysfunction in Isolated Rat Hearts. *Biol Pharm Bull* 2019;42(11):1947–52. PMID: 31685777. DOI: 10.1248/bpb.b19-00434.
21. Cho E.J., Han K., Lee S.P. et al. Liver enzyme variability and risk of heart disease and mortality: A nationwide population-based study. *Liver Int* 2020;40(6):1292–302. PMID: 32153096. DOI: 10.1111/liv.14432.
22. Kubala M., Hermida A., Buiciuc O. et al. Effect of serum  $\gamma$ -glutamyltransferase and albumin levels on the response to cardiac resynchronization therapy in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2020;17(6):313–20. PMID: 32670361. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.06.003.
23. Bogaert J., Symons R., Rafouli-Stergiou P. et al. Assessment of right-sided heart failure in patients with dilated cardiomyopathy using magnetic resonance relaxometry of the liver. *Am J Cardiol* 2021;149:103–11. PMID: 33762175. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.03.012.
24. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможность современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2020;60(4):101–8. [Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya = Cardiology* 2020;60(4):101–8. (In Russ.)]. PMID: 32394864. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
25. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113(19):2335–62. PMID: 16702488. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
26. Mason J.E., Starke R.D., van Kirk J.E. Gamma-glutamyl transferase: A novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol* 2010;13(1):36–41. PMID: 20021625. DOI: 10.1111/j.1751-7141.2009.00054.x.
27. Kunutsor S.K., Bakker S.J.L., Kootstra-Ros J.E. et al. Circulating gamma glutamyltransferase and prediction of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2015;238(2):356–64. PMID: 25555268. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.045.
28. Ndrepepa G., Braun S., Schunkert H. et al. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2016;452:155–60. DOI: 10.1016/j.cca.2015.11.013.
29. Kengne A.P., Czernichow S., Stamatakis E. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of cardiovascular disease mortality in people with and without diabetes: Pooling of three British Health Surveys. *J Hepatol* 2012;57(5):1083–9. PMID: 22796154. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.034.

#### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.М. Алиева: разработка концепции и дизайна исследования, литературный обзор, написание статьи;

И.Е. Байкова: написание статьи, литературный обзор;

К.В. Воронкова: научная консультация;

Н.В. Теплова: научная консультация;

Л.М. Шнахова: научное редактирование статьи;

Р.К. Валиев: литературный обзор, научное редактирование статьи;

Д.А. Эльмурзаева: научное редактирование статьи;

А.М. Рахаев: научная консультация;

М.Р. Калова: литературный обзор;

И.Г. Никитин: научное редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи.

#### Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.M. Alieva: research idea and design of the study, literature review, article writing;

I.E. Baykova: article writing, literature review;

K.V. Voronkova: scientific consultation;

N.V. Teplova: scientific consultation;

L.M. Shnakhova: scientific editing of the article;

R.K. Valiev: literature review, scientific editing of the article;

D.A. Elmurzaeva: scientific editing of the article;

A.M. Rakhaev: scientific consultation;

M.R. Kalova: literature review;

I.G. Nikitin: scientific editing of the article, approval of the final version of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.М. Алиева / A.M. Alieva: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>  
И.Е. Байкова / I.E. Baykova: <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>  
К.В. Воронкова / K.V. Voronkova: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>  
Н.В. Теплова / N.V. Teplova: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>  
Л.М. Шнахова / L.M. Shnakhova: <https://orcid.org/0000-0003-3000-0987>  
Р.К. Валиев / R.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>  
Д.А. Эльмурзаева / D.A. Elmurzaeva: <https://orcid.org/0000-0002-5640-6638>  
А.М. Рахаев / A.M. Rakhaev: <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>  
М.Р. Калова / M.R. Kalova: <https://orcid.org/0000-0002-8949-4523>  
И.Г. Никитин / I.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.  
**Conflict of interests.** The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

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

# ЧАСТОТА САРКОПИИ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АППЕНДИКУЛЯРНУЮ МЫШЕЧНУЮ МАССУ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

А.О. Сорокина, Н.В. Демин, О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

**Контакты:** Наталья Владимировна Торопцова [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

**Цель исследования** – определить частоту саркопии (СП) и выявить факторы, ассоциирующиеся с величиной мышечной массы у женщин с системной склеродермией (ССД).

**Материалы и методы.** В исследование включены 64 женщины с ССД в возрасте 40–70 лет. Проведено анкетирование, клинично-инструментальное, лабораторное и денситометрическое обследования. Для выявления факторов, связанных с аппендикулярной мышечной массой (АММ), проведен линейный регрессионный анализ.

**Результаты.** Вероятная СП выявлена у 35 (54,7 %), а подтвержденная СП – у 17 (26,5 %) женщин с ССД. Частота СП не различалась в зависимости от формы заболевания. Однофакторный линейный анализ выявил взаимосвязь между индексом АММ и индексом массы тела (ИМТ), статусом питания, окружностями плеча, талии, бедер и голени, кожным счетом по Роднану, кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) и минеральной плотностью костной ткани проксимального отдела бедра. Многофакторный линейный анализ подтвердил наличие ассоциаций между индексом АММ и ИМТ ( $b = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ), кожным счетом по Роднану ( $b = -0,19$ ;  $p = 0,047$ ), кумулятивной дозой ГК ( $b = -0,22$ ;  $p = 0,021$ ).

**Закключение.** Исследование продемонстрировало, что более 1/4 пациентов с ССД имели подтвержденную СП. Хотя возраст является основным фактором риска развития СП в общей популяции, в нашем исследовании он не отличался у пациентов с низкой и нормальной АММ. Кумулятивная доза ГК и балл кожного счета по Роднану негативно, а ИМТ позитивно влияли на величину АММ.

**Ключевые слова:** саркопения, системная склеродермия, системный склероз, состав тела, мышечная масса, факторы риска, минеральная плотность костной ткани, аппендикулярная мышечная масса, глюкокортикоиды, снижение мышечной массы, кожный счет по Роднану, индекс массы тела

**Для цитирования:** Сорокина А.О., Демин Н.В., Добровольская О.В. и др. Частота саркопии и факторы, влияющие на аппендикулярную мышечную массу у больных с системной склеродермией. Клиницист 2022;16(1):К660. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K660.

## The frequency of sarcopenia and factors affecting appendicular muscle mass in patients with systemic sclerosis

A.O. Sorokina, N. V. Demin, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Russia, 115522, Moscow, Kashirskoe Shosse 34A

**Contacts:** Natalia Vladimirovna Toroptsova [torop@iramn.ru](mailto:torop@iramn.ru)

**Aim.** To determine the frequency of sarcopenia (SP) and to identify factors associated with the muscle mass in women with systemic sclerosis (SSc).

**Materials and methods.** The study included 64 women with SSc aged 40–70 years. Questionnaires, clinical, instrumental, laboratory examinations and absorptiometry. Linear regression analysis was performed to identify factors associated with appendicular muscle mass (AMM).

**Results.** Probable SP was detected in 35 (54.7 %), and confirmed SP – 17 (26.5 %) women with SSc. The frequency of SP did not differ depending on the form of the disease. Univariate linear analysis revealed the relationship between the AMM and BMI, nutritional status; mid-upper arm, waist, hip and calf circumferences, skin Rodnan score, cumulative dose

of glucocorticoids (GC) and BMD of the proximal hip. Multivariate linear analysis confirmed the presence of associations between the AMM index and BMI ( $b = 0.65$ ;  $p < 0.001$ ), the Rodnan skin score ( $b = -0.19$ ;  $p = 0.047$ ), the cumulative dose of GC ( $b = -0.22$ ;  $p = 0.021$ ).

**Conclusion.** The study demonstrated that more than a quarter of patients with SSc had a confirmed SP. Although age is the main risk factor for SP in the general population, in our study it did not differ between patients with low and normal AMM. The cumulative dose of GC and the Rodnan skin score were negatively, and BMI was positively associated with the value of AMM.

**Keywords:** sarcopenia, systemic sclerosis, body composition, muscle mass, risk factors

**For citation:** Sorokina A.O., Demin N.V., Dobrovolskaya O.V. et al. The frequency of sarcopenia and factors affecting appendicular muscle mass in patients with systemic sclerosis. Klinitsist = The Clinician 2022;16(1):K660. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K660.

## Введение

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим избыточным фиброзом кожи и внутренних органов, вазоспастическими реакциями (феномен Рейно) с фиброинтимальной пролиферацией микрососудов [1]. Микрососудистое повреждение поддерживается аутоиммунным ответом и воспалением, в которое вовлечены различные иммунные клетки, в частности макрофаги M2 фенотипа, поляризованные до профибротического фенотипа, цитокин Т-хелпер 2, индуцирующий фиброз за счет активации миофибробластов, и отложения внеклеточного матрикса [2, 3]. Микрососудистая структура и функция капилляров являются ключевыми аспектами нормального функционирования тканей и органов. Было высказано предположение, что разрежение капилляров может предшествовать клиническим скелетно-мышечным осложнениям ССД, таким как остеопороз и саркопения (СП) [4, 5].

СП — это прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов. О наличии СП говорят при выявлении сниженной мышечной силы и потери мышечной массы [6]. Это состояние ассоциировано с нарушением двигательной активности, повышенным риском падений и переломов, возникновением трудностей при выполнении повседневных действий и инвалидизацией [7]. Исходя из всего этого необходимость диагностики, изучения частоты и факторов риска, влияющих на величину мышечной массы и развитие СП у пациентов с ССД, не вызывает сомнений.

В настоящее время имеются немногочисленные работы по изучению СП у больных ССД, в которых анализировалась частота низкой аппендикулярной мышечной массы (АММ) или частота СП (сочетание сниженной мышечной силы и низкой мышечной массы). Так, в работе E. Siegert и соавт. состав тела определялся при помощи биоимпедансного анализа, при этом частота СП составила 22,5 % [8]. В российском исследовании по изучению частоты СП с помощью

этого анализа у 317 больных с различными ревматическими заболеваниями в возрасте от 21 до 58 лет (из них 72 пациента с ССД) было выявлено, что частота низкой АММ составила 31,2 % (среди пациентов с ССД — 21 %) [9]. Во всех остальных опубликованных исследованиях использовалась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия всего тела (dual X-ray absorptiometry, DXA). По данным С. Caimmi и соавт. [10], низкий индекс аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) был диагностирован у 20,7 % пациентов, а в исследовании С. Corallo и соавт. [11] — у 42 % больных ССД. В работе V. Нах и соавт. СП выявлена у 15,9 % пациентов [12].

В единичных опубликованных исследованиях изучались факторы, влияющие на массу скелетных мышц у больных ССД. Так, в работе T.F. Marighela и соавт. в результате проведения многофакторного анализа было выявлено, что индекс массы тела (ИМТ), длительность и диффузный подтип заболевания, балл кожного счета по Роднану оказались факторами, связанными с низким ИАММ [13]. А в исследовании С. Caimmi и соавт. пациенты с низкой мышечной массой имели более длительную продолжительность заболевания, более низкий ИМТ и показатель диффузионной способности легких в сравнении с больными без СП; при этом уровень С-реактивного белка (СРБ) и иммуносупрессивная терапия не влияли на мышечную массу [10]. В другой работе, представленной С. Corallo и соавт., не было получено статистически значимой разницы в величине ИМТ у пациентов с низкой и нормальной мышечной массой, однако выявлена корреляция между величиной мышечной массы и возрастом, мальнутрицией, длительностью заболевания, баллом кожного счета по Роднану, поражением пищевода, скоростью оседания эритроцитов, уровнем антинуклеарных антител, диффузным подтипом заболевания, снижением диффузионной способности легких [11]. Оценка состава тела у пациентов с ССД в зависимости от активности заболевания по результатам видеокапилляроскопии ногтевого ложа показала, что у пациентов с поздним типом изменений была более низкая «тощая» мышечная масса в сравнении с больными

с ранним типом изменений, что говорило о сильной связи между нарушением микрососудистого русла и дефицитом мышечной массы. Таким образом, в настоящее время данные о факторах, влияющих на состояние мышечной массы у больных ССД, противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

### Материалы и методы

В исследование были включены 64 женщины 40–70 лет с достоверным диагнозом ССД по критериям ACR/EULAR 2013 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Критерием невключения было наличие overlap-синдромов, миопатий, онкологических заболеваний, сахарного диабета в анамнезе или в настоящее время. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ССД ( $n = 64$ )

Table 1. General characteristics of patients with SSD

| Показатель<br>Indicator                                                                                                      | Значение<br>Meaning     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Возраст, Ме [Q25; Q75], лет<br>Age, Me [Q25; Q75], years                                                                     | 54,0<br>[48,0; 62,0]    |
| Индекс массы тела, Ме [Q25; Q75], кг/м <sup>2</sup><br>Body mass index, Me [Q25; Q75], kg/m <sup>2</sup>                     | 25,3<br>[20,8; 28,7]    |
| Постменопауза, $n$ (%)<br>Postmenopause, $n$ (%)                                                                             | 44 (68,8)               |
| Ранняя менопауза, $n$ (%)<br>Early menopause, $n$ (%)                                                                        | 13 (20,3)               |
| Длительность постменопаузы, Ме [Q25; Q75], лет<br>Duration of postmenopause, Me [Q25; Q75], years                            | 11,0<br>[5,0; 16,5]     |
| Предшествующий перелом, $n$ (%)<br>Previous fracture, $n$ (%)                                                                | 16 (25,0)               |
| Курение в настоящее время, $n$ (%)<br>Currently smoking, $n$ (%)                                                             | 3 (4,7)                 |
| Падения в течение года, $n$ (%)<br>Falling during the year, $n$ (%)                                                          | 18 (28,1)               |
| Суточное потребление кальция с продуктами питания, Ме [Q25; Q75], мг<br>Daily intake of calcMem with food, Me [Q25; Q75], mg | 686,9<br>[583,0; 929,3] |
| Нормальный статус питания по опроснику MNA, $n$ (%)<br>Normal nutritional status according to the MNA questionnaire, $n$ (%) | 31 (48,4)               |
| Риск мальнутриции по опроснику MNA, $n$ (%)<br>Risk of malnutrition according to the MNA questionnaire, $n$ (%)              | 29 (45,3)               |
| Мальнутриция по опроснику MNA, $n$ (%)<br>Malnutrition according to the MNA questionnaire, $n$ (%)                           | 4 (6,3)                 |

|                                                                                                                       |                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Форма заболевания:<br>Form of the disease:                                                                            |                             |
| лимитированная, $n$ (%)<br>limited, $n$ (%)                                                                           | 40 (62,5)                   |
| диффузная, $n$ (%)<br>diffuse, $n$ (%)                                                                                | 24 (37,5)                   |
| Длительность ССД, Ме [Q25; Q75], лет<br>Duration of SSD, Me [Q25; Q75], years                                         | 6,5<br>[2,5; 15,0]          |
| Балл кожного счета по Роднану, Ме [Q25; Q75]<br>Skin score by Rodnan, Me [Q25; Q75]                                   | 7,0<br>[4,0; 10,0]          |
| Прием ГК $\geq 3$ мес, $n$ (%)<br>Intake of GC $\geq 3$ months, $n$ (%)                                               | 48 (75,0)                   |
| Доза ГК, Ме [Q25; Q75], мг/сут<br>Dose of GC, Me [Q25; Q75], mg/day                                                   | 5,0<br>[5,0; 10,0]          |
| Длительность приема ГК, Ме [Q25; Q75], лет<br>Duration of taking GC, Me [Q25; Q75], years                             | 6,0<br>[0,63; 13,0]         |
| Кумулятивная доза ГК, Ме [Q25; Q75], мг<br>Cumulative dose of GC, Me [Q25; Q75], mg                                   | 6600,0<br>[1087,5; 33125,0] |
| Прием иммуносупрессивной терапии в настоящее время, $n$ (%)<br>Currently receiving immunosuppressive therapy, $n$ (%) | 33 (51,6)                   |
| Терапия ГИБП в настоящее время, $n$ (%)<br>Currently receiving bDMARDs therapy, $n$ (%)                               | 17 (26,6)                   |
| Прием ИПП, $n$ (%)<br>PPIs intake, $n$ (%)                                                                            | 56 (87,5)                   |
| Длительность приема ИПП, Ме [Q25; Q75], мес<br>Duration of PPIs intake, Me [Q25; Q75], month                          | 18,0 [4,0; 72,0]            |
| Дигитальные язвы, $n$ (%)<br>Digital ulcers, $n$ (%)                                                                  | 18 (28,1)                   |
| Кальцинаты, $n$ (%)<br>Calcifications, $n$ (%)                                                                        | 12 (18,8)                   |
| Контрактуры пальцев кистей, $n$ (%)<br>Contractures of the fingers, $n$ (%)                                           | 17 (26,5)                   |
| Остеолиз ногтевых фаланг, $n$ (%)<br>Osteolysis of the nail phalanges, $n$ (%)                                        | 9 (14,1)                    |
| Гипотония пищевода, $n$ (%)<br>Hypotension of the esophagus, $n$ (%)                                                  | 50 (78,1)                   |
| Интерстициальное поражение легких, $n$ (%)<br>Interstitial lung lesion, $n$ (%)                                       | 41 (64,1)                   |
| Сниженная ФЖЕЛ, $n$ (%)<br>Reduced FVC, $n$ (%)                                                                       | 11 (17,2)                   |
| Сниженная ДСЛ, $n$ (%)<br>Reduced DSL, $n$ (%)                                                                        | 37 (57,8)                   |
| Нарушение ритма сердца, $n$ (%)<br>Cardiac arrhythmia, $n$ (%)                                                        | 18 (28,1)                   |
| Легочная артериальная гипертензия, $n$ (%)<br>Pulmonary arterial hypertension, $n$ (%)                                | 13 (20,3)                   |
| Перикардит, $n$ (%)<br>Pericarditis, $n$ (%)                                                                          | 17 (26,6)                   |

Окончание табл. 1  
End of table 1

| Показатель<br>Indicator                                                                                                                                      | Значение<br>Meaning  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Признаки активности заболевания по капилляроскопии ногтевого ложа, <i>n</i> (%)<br>Signs of disease activity by capillaroscopy of the nail bed, <i>n</i> (%) | 8 (12,5)             |
| СРБ, Ме [Q25; Q75], мг/л<br>CRP, Me [Q25; Q75], mg/l                                                                                                         | 2,0<br>[1,1; 5,3]    |
| СОЭ, Ме [Q25; Q75], мм/час<br>ESR, Me [Q25; Q75], mm/hour                                                                                                    | 13,0<br>[7,0; 19,0]  |
| Общий белок, Ме [Q25; Q75], г/л<br>Total protein, Me [Q25; Q75], g/l                                                                                         | 70,7<br>[67,3; 73,7] |
| Альбумин, Ме [Q25; Q75], г/л<br>Albumin, Me [Q25; Q75], g/l                                                                                                  | 45,5<br>[42,3; 47,4] |
| Мочевая кислота, Ме [Q25; Q75], мкмоль/л<br>Uric acid, Me [Q25; Q75], μmol/L                                                                                 | 263,3 [209,4; 341,0] |
| Креатинин, Ме [Q25; Q75], мкмоль/л<br>Creatinine, Me [Q25; Q75], μmol/L                                                                                      | 69,8<br>[60,2; 77,1] |
| СКФ по Кокрофту-Голту, Ме [Q25; Q75], мл/мин<br>Cockcroft-Gault GFR, Me [Q25; Q75], ml/min                                                                   | 82,0 [69,0; 105,0]   |
| Фосфор, Ме [Q25; Q75], ммоль/л<br>Phosphorus, Me [Q25; Q75], μmol/L                                                                                          | 1,30<br>[1,08; 1,39] |
| Щелочная фосфатаза, Ме [Q25; Q75], ед./л<br>Alkaline phosphatase, Me [Q25; Q75], units/l                                                                     | 67,0<br>[52,0; 80,0] |
| Общий кальций, Ме [Q25; Q75], ммоль/л<br>Total calcMem, Me [Q25; Q75], μmol/L                                                                                | 2,44<br>[2,37; 2,49] |
| Ионизированный кальций, Ме [Q25; Q75], ммоль/л<br>Ionized calcMem, Me [Q25; Q75], μmol/L                                                                     | 1,23<br>[1,20; 1,26] |
| 25 (ОН) D, Ме [Q25; Q75], нг/мл<br>25 (OH) D, Me [Q25; Q75], ng/ml                                                                                           | 21,8<br>[16,8; 26,7] |
| Иммунологический анализ крови:<br>Immunological blood test:                                                                                                  |                      |
| АНФ +, <i>n</i> (%)<br>ANF +, <i>n</i> (%)                                                                                                                   | 61 (95,3)            |
| АЦА+, <i>n</i> (%)<br>ACA+, <i>n</i> (%)                                                                                                                     | 17 (26,6)            |
| анти-Scl-70+, <i>n</i> (%)<br>anti-Scl-70+, <i>n</i> (%)                                                                                                     | 31 (48,4)            |

**Примечание.** Ме — медиана; MNA — опросник о статусе питания (Mini Nutritional assessment); ССД — системная склеродермия; ГК — глюкокортикоиды; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ИПП — ингибиторы протонной помпы; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ — диффузная способность легких; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; 25(ОН)D — 25гидроксикальциферол; АНФ — антинуклеарный фактор; АЦА — антицентромерные антитела.

**Note.** Me [Q25; Q75] — median [25<sup>th</sup> quartile; 75<sup>th</sup> quartile]; MNA — nutrition status questionnaire (Mini Nutritional assessment); SSD — systemic scleroderma; GC — glucocorticoids; bDMARDs — biological disease-modifying antirheumatic drugs; PPIs — proton pump inhibitors; FVC — forced lung vital capacity; DSL — diffuse lung capacity; CRP — C-reactive protein; ESR — erythrocyte sedimentation rate; GFR — glomerular filtration rate; 25(OH)D — 25 hydroxycalciferol; ANF — antinuclear factor; ACA — anticentromeric antibodies.

В рамках работы проводился опрос по унифицированной анкете, которая включала социально-демографические данные, гинекологический анамнез, данные по падениям и переломам в анамнезе, семейный анамнез остеопороза и переломов, сопутствующие заболевания, лекарственную терапию. Оценивались суточное потребление кальция с продуктами и статус питания по опроснику MNA (Mini Nutritional assessment). Инструментальное обследование включало антропометрию (измерение роста, веса, окружности талии, бедер, голени и плеч), капилляроскопию, спирометрию, компьютерную томографию легких, электрокардиографию, эхокардиографию, гастроскопию, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра (L1–L4), шейки бедра, проксимального отдела бедра в общем. Для определения состава тела проводилась двухэнергетическая рентгеновская денситометрия по программе «Все тело». Рассчитывался ИАММ — отношение аппендикулярной мышечной массы к росту в квадрате (кг/м<sup>2</sup>). Для оценки мышечной силы использовался тест «Встать со стула» пять раз без помощи рук и кистевая динамометрия (динамометр ДК-100). Диагноз СП ставился в соответствии с обновленными критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2).

Всем пациентам проводился иммунологический (СРБ, антицентромерные антитела, антитела к Scl-70, антинуклеарный фактор методом непрямой флюоресценции по Нер2, 25-гидроксикальциферол, биохимический (общий белок, альбумин, мочевая кислота, креатинин, фосфор, общий кальций, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза) и клинический анализы крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows (версия 10.0). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро—Уилка. При проверке большинство количественных признаков не соответствовали законам нормального распределения, все данные представлены как медиана и интерквартильный размах [25 и 75-й перцентили]. Для сравнения между группами количественных показателей применяли тест Манна—Уитни. Оценку различий качественных признаков проводили с использованием метода  $\chi^2$  или Фишера. Проведены корреляционный, однофакторный и множественный линейный регрессионный анализы. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой». Все

пациенты подписали информированное согласие на участие до включения в исследование.

## Результаты

Результаты антропометрических измерений и денситометрического обследования представлены в табл. 2.

При проведении кистевой динамометрии низкие показатели мышечной силы рук ( $<16$  кг) выявлены у 24 (37,5 %) женщин; в то же время тест «Встать со стула» более 15 с выполнили 16 (25,0 %) пациенток и еще 5 (7,8 %) не справились с заданием. Всего по критериям EWGSOP2 (низкая мышечная сила и сниженная мышечная масса) на основании сниженной мышечной силы вероятная СП была диагностирована у 35 (54,7 %) женщин.

Расчет ИАММ показал, что значение менее  $5,5 \text{ кг/м}^2$  было у 22 (34,4 %) больных ССД. Среди пациенток с диффузной формой заболевания низкий ИАММ встречался у 12 (50,0 %) человек, что статистически значимо чаще по сравнению с группой женщин, страдающих лимитированной формой – 10 (25 %) больных ( $p = 0,04$ ). Подтвержденная СП по критериям EWGSOP2 диагностирована у 17 (26,5 %) человек (9 (37,5 %) – при диффузной и 8 (20 %) – при лимитированной форме ССД,  $p = 0,125$ ).

Для выявления возможных факторов, влияющих на величину мышечной массы, был проведен корреляционный анализ между показателями АММ и некоторыми клиническими и лабораторными параметрами ССД. Выявлены обратные корреляционные связи между величиной ИАММ и наличием остеопороза ногтевых фаланг ( $R_s = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ), кумулятивной дозой глюкокортикоидов (ГК) ( $R_s = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и прямые – между величиной МПК шейки бедра и проксимального отдела бедра ( $R_s = 0,50$ ;  $p < 0,05$  и  $R_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$  соответственно) и суммой баллов по опроснику MNA ( $R_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), значением ИМТ ( $R_s = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ), диаметром плеча недоминантной руки, талии, бедер ( $R_s = 0,70$ ,  $p < 0,05$ ;  $R_s = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ;  $R_s = 0,74$ ,  $p < 0,05$  соответственно), бедра и голени недоминантной ноги ( $R_s = 0,71$ ,  $p < 0,05$ ;  $R_s = 0,79$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

В дальнейшем в результате однофакторного линейного регрессионного анализа обнаружены позитивные коэффициенты регрессии между величиной ИАММ и показателем МПК в шейке бедра и проксимальном отделе бедра, значением ИМТ, статусом питания по опроснику MNA, окружностью плеча недоминантной руки, бедра и голени недоминантной ноги, окружностью талии и бедер, а отрицательные – с количеством баллов кожного счета по Роднану и кумулятивной дозой ГК (табл. 3). Не было получено связи между ИАММ и возрастом, длительностью заболевания и постменопаузы, стажем курения, числом падений в предшествующем году, суточным потреблением кальция, длительностью

Таблица 2. Данные антропометрии и денситометрии у женщин с ССД  
Table 2. Data of anthropometry and densitometry in women with SSD

| Параметр<br>Parameter                                                                                                               | Результат<br>Result     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Окружность плеча недоминантной руки, Ме [Q25; Q75], см<br>Shoulder circumference of the non-dominant arm, Me [Q25; Q75], cm         | 28,0<br>[24,9; 31,5]    |
| Окружность середины плеча менее 21 см, $n$ (%)<br>Mid-upper arm circumference less than 21 cm, $n$ (%)                              | 3 (4,7)                 |
| Окружность талии, Ме [Q25; Q75], см<br>Waist circumference, Me [Q25; Q75], cm                                                       | 83,5<br>[74,0; 92,0]    |
| Окружность талии более 80 см, $n$ (%)<br>Waist circumference over 80 cm, $n$ (%)                                                    | 31 (48,4)               |
| Окружность бедер, Ме [Q25; Q75], см<br>Hip circumference, Me [Q25; Q75], cm                                                         | 100,0<br>[90,0; 105,0]  |
| Окружность талии/окружность бедер $>0,85$ , $n$ (%)<br>Waist-to-hip ratio $>0.85$ , $n$ (%)                                         | 17 (26,6)               |
| Окружность бедра недоминантной ноги, Ме [Q25; Q75], см<br>Thigh circumference of non-dominant leg, Me [Q25; Q75], cm                | 55,5<br>[51,0; 60,0]    |
| Окружность голени недоминантной ноги, Ме [Q25; Q75], см<br>The circumference of the calf is not the dominant leg, Me [Q25; Q75], cm | 33,4<br>[31,0; 36,3]    |
| Окружность середины голени менее 31 см, $n$ (%)<br>Mid-calf circumference less than 31 cm, $n$ (%)                                  | 17 (26,6)               |
| Содержание костного минерала, Ме [Q25; Q75], кг<br>Bone mineral component, Me [Q25; Q75], kg                                        | 2,0<br>[1,8; 2,3]       |
| Общая мышечная масса, Ме [Q25; Q75], кг<br>Total muscle mass, Me [Q25; Q75], kg                                                     | 37,9<br>[35,1; 43,9]    |
| ИАММ, Ме [Q25; Q75], $\text{кг/м}^2$<br>IAMM, Me [Q25; Q75], $\text{kg/m}^2$                                                        | 6,3<br>[5,3; 6,8]       |
| Общая жировая масса, Ме [Q25; Q75], кг<br>Total fat mass, Me [Q25; Q75], kg                                                         | 26,2<br>[19,5; 33,8]    |
| Содержание жира в организме, Ме [Q25; Q75] (%)<br>Body fat, Me [Q25; Q75] (%)                                                       | 40,8<br>[35,0; 44,4]    |
| МПК L1–L4, Ме [Q25; Q75], $\text{г/см}^2$<br>BMD L1–L4, Me [Q25; Q75], $\text{g/cm}^2$                                              | 0,974<br>[0,865; 1,081] |
| МПК ШБ, Ме [Q25; Q75], $\text{г/см}^2$<br>BMD FN, Me [Q25; Q75], $\text{g/cm}^2$                                                    | 0,781<br>[0,665; 0,902] |
| МПК ПОБ, Ме [Q25; Q75], $\text{г/см}^2$<br>BMD TH, Me [Q25; Q75], $\text{g/cm}^2$                                                   | 0,799<br>[0,707; 0,932] |
| ОП хотя бы в одной области, $n$ (%)<br>OP in at least one area, $n$ (%)                                                             | 30 (46,8)               |

**Примечание.** Ме – медиана; ИАММ – индекс аппендикулярной мышечной массы; МПК – минеральная плотность костной ткани; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра.

**Note.** Me [Q25; Q75] – median [25<sup>th</sup> quartile; 75<sup>th</sup> quartile]; IAMM – index of appendicular muscle mass; BMD – bone mineral density; FN – femoral neck; TH – total hip.

Таблица 3. Факторы, ассоциированные с состоянием аппендикулярной мышечной массы у больных ССД (линейный регрессионный анализ)

Table 3. Factors associated with the condition of appendicular muscle mass in patients with SSc (linear regression analysis)

| Параметр<br>Variable                                                                        | Однофакторный<br>Univariate                           |        | Многофакторный<br>Multivariate                        |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|--------|
|                                                                                             | Коэффициент регрессии, b<br>regression coefficient, b | p      | Коэффициент регрессии, b<br>regression coefficient, b | p      |
| ИМТ<br>BMI                                                                                  | 0,77                                                  | <0,001 | 0,65                                                  | <0,001 |
| Статус питания по опроснику MNA<br>MNA nutritional status                                   | 0,51                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| Окружность плеча недоминантной руки<br>Circumference of the mid-upper arm<br>(non-dominant) | 0,64                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| Окружность талии<br>Waist circumference                                                     | 0,63                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| Окружность бедер<br>Hip circumference                                                       | 0,74                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| Окружность бедра недоминантной ноги<br>Thigh circumference (non-dominant)                   | 0,69                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| Окружность голени недоминантной ноги<br>Calf circumference (non-dominant)                   | 0,81                                                  | <0,001 |                                                       | -      |
| Кожный счет по Роднану<br>Rodnan Skin Score                                                 | -0,40                                                 | 0,005  | -0,19                                                 | 0,047  |
| Кумулятивная доза ГК<br>GC cumulative dose                                                  | -0,39                                                 | 0,001  | -0,22                                                 | 0,021  |
| МПК в ШБ<br>FN BMD                                                                          | 0,52                                                  | <0,001 |                                                       |        |
| МПК в ПОБ<br>TH BMD                                                                         | 0,50                                                  | <0,001 |                                                       |        |

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела; MNA – опросник о статусе питания (Mini Nutritional assessment); ГК – глюкокортикоиды; МПК – минеральная плотность костной ткани; ШБ – шейка бедра; ПОБ – проксимальный отдел бедра.

**Note.** BMI – body mass index; MNA – Mini Nutritional Assessment questionnaire; GC – glucocorticoids; BMD – bone mineral density; FN – femoral neck; TH – total hip.

приема и дозой ГК в настоящее время, продолжительностью терапии генно-инженерными биологическими препаратами и ингибиторами протонной помпы, уровнем общего и ионизированного кальция, щелочной фосфатазой, креатинином, скоростью клубочковой фильтрации, общим белком, альбумином, мочевой кислотой, 25-гидроксикальциферолом, скоростью оседания эритроцитов, СРБ, величиной МПК в L1–L4.

Затем были построены модели многофакторной линейной регрессии с включением факторов, имевших влияние на величину ИАММ при проведении однофакторного анализа. Признаки, коррелировавшие между собой, были исключены из многофакторного анализа. В результате с величиной ИАММ ассоциировались позитивно ИМТ, а негативно – кожный счет по Роднану и кумулятивная доза ГК.

### Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало, что низкая мышечная масса по ИАММ была диагнос-

тирована у 34,4 % больных ССД, что было больше, чем в работах С. Caimmi с соавт. [10] и Ю.В. Лавришевой и соавт. [9], в которых частота низкой мышечной массы составляла 20,7 и 21,1 % соответственно. В то же время в работе С. Corallo и соавт. [11] сниженный ИАММ встречался у 42 % пациентов. Нами показано, что у женщин с диффузной формой заболевания низкий ИАММ выявлялся значимо чаще по сравнению со страдающими лимитированной формой. Аналогичные данные получены Т.Ф. Marighela и соавт. [13], которые показали, что пациенты с диффузным подтипом ССД имели более низкую мышечную массу.

Среди наших больных ССД с низким ИАММ сниженную мышечную силу, а следовательно, достоверную СП имели 26,5 % человек, без статистической значимой разницы в зависимости от формы заболевания. Лишь в 2 работах зарубежных авторов оценивалась частота СП: в одной из них мышечная масса была измерена с помощью биоимпедансного анализа, в другой – DXA. В 1-м случае частота СП составила 22,5 %

[8], а во втором — 15,9 % [12]. Более низкая частота СП в исследовании V. Нах и соавт. [12] может быть связана с тем, что в выборку были включены как женщины, так и мужчины, а также тем, что это были жители другого континента и широты (бразильцы), где больше ультрафиолетового излучения, а соответственно, меньше дефицита витамина D, который играет немаловажную роль в патогенезе СП.

Проведенное в нашей стране когортное исследование продемонстрировало рост частоты СП с увеличением возраста обследованных пациентов [14]. По данным С. Corallo и соавт. [11], частота низкой мышечной массы у больных ССД превышала ожидаемую частоту по возрасту, однако с возрастом отмечалось увеличение количества больных с низким ИАММ. В настоящем исследовании продемонстрировано, что возраст не оказывал влияние на величину мышечной массы, что совпадает с данными некоторых зарубежных авторов [8, 10].

В работах, изучавших взаимосвязь отдельных факторов с ИАММ, были получены неоднозначные результаты. Так, в исследовании T.F. Marighela и соавт. [13] ИМТ выделен как фактор риска низкой АММ, в то время как С. Caimmi и соавт. [10] не получили статистически значимой разницы в величине ИМТ у пациентов с низкой и нормальной мышечной массой. В нашем исследовании в результате проведения линейной логистической регрессии ИМТ значимо ассоциировался с величиной ИАММ.

Для изучения связи ССД с СП проводился анализ специфических маркеров заболевания. В единичных работах [10, 11, 13] длительность заболевания отнесена к фактору риска низкой АММ у больных ССД. По нашим данным, длительность заболевания не оказывала влияния на величину АММ, что совпадает с результатами исследования E. Siegert и соавт. [8].

Нами была выявлена негативная связь между суммой баллов кожного счета по Роднану и ИАММ, что согласуется с некоторыми зарубежными публикациями [11, 13]. В то же время в работе С. Caimmi и соавт. [10] балл кожного счета не был связан с величиной АММ.

По данным С. Caimmi и соавт. [10], интерстициальное поражение легких и снижение форсированной жизненной емкости легких не являются факторами риска уменьшения мышечной массы у пациентов с ССД, что совпадает с нашими результатами. Однако было показано, что сниженная диффузионная способность легких ассоциировалась с низкой мышечной

массой [10, 11]. В настоящем исследовании мы не обнаружили статистически значимой разницы в частоте встречаемости сниженной диффузионной способности легких среди пациентов с ССД в зависимости от величины ИАММ.

В исследовании С. Corallo и соавт. поражение пищевода и активный тип изменений по данным капилляроскопии ногтевого ложа выделены как факторы риска низкой АММ [11]. В нашей работе частота встречаемости гипотонии пищевода и активного типа капилляроскопических изменений значимо не различалась между больными с СП и без нее.

При проведении статистического анализа нами была обнаружена ассоциация между кумулятивной дозой ГК и величиной ИАММ. В опубликованных в настоящее время работах не получено аналогичных данных. Так, в исследованиях, в которых анализировалась частота приема ГК у пациентов с СП и без нее, не было получено статистически значимых различий [8, 10], что, возможно, связано с более редким назначением ГК.

Хроническое воспаление считается одним из факторов, являющихся причиной вторичной СП [15], а аутоиммунно-опосредованное воспаление является отличительной чертой ССД [16]. В нашей работе не выявлено взаимосвязи между уровнем СРБ и величиной ИАММ. Вероятно, это обусловлено тем, что СРБ достоверно не отражает тяжесть течения ССД [17]. В работах С. Caimmi и соавт. [10] и С. Corallo и соавт. [11] также не было доказано ассоциации между СРБ и АММ у больных ССД. Нами не была выявлена связь между уровнем креатинина, скоростью клубочковой фильтрации, позитивностью по антицентромерным антителам или антинуклеарным антителам к Scl-70 и величиной АММ, что также совпадает с результатами зарубежных авторов [9, 12].

### Закключение

Наше исследование продемонстрировало, что у 34,4 % больных с ССД диагностирована низкая мышечная масса, а у 26,5 % — СП, без значимой разницы в зависимости от формы заболевания. Хотя возраст является основным фактором риска развития СП в общей популяции, в нашем исследовании он не отличался у пациентов с низкой и нормальной АММ. Кумулятивная доза ГК и балл кожного счета по Роднану негативно, а ИМТ позитивно влияли на величину АММ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина; 2004. С. 341–57. [Guseva N.G. Sistemnaya sklerodermiya // Sigidin Ya. A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Moscow: Meditsina; 2004. P. 341–57 (In Russ.)].
2. Cutolo M., Soldano S., Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15(7):753–64. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1614915
3. Soldano S., Pizzorni C., Paolino S. et al. Alternatively activated (M2) macrophage phenotype is inducible by endothelin-1 in cultured human macrophages. *PLoS ONE* 2017;12(3):e0175238. DOI: 10.1371/journal.pone.0175238
4. Payne G.W., Bearden S.E. The microcirculation of skeletal muscle in aging. *Microcirculation* 2006;13(4):275–7. DOI: 10.1080/10739680600618710
5. Hendrickse P., Degens H. The role of the microcirculation in muscle function and plasticity. *Muscle Res Cell Motil* 2019;40(2):127–40. DOI: 10.1007/s10974-019-09520-2
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
7. Santilli V., Bernetti A., Mangone M. et al. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014;11(3):177–80. PMID: 25568649.
8. Siegert E., March C., Otten L. et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition* 2018;55–56:51–5. DOI: 10.1016/j.nut.2018.03.046
9. Лаврищева Ю.В., Яковенко А.А., Румянцев А.Ш. Распространенность саркопении у пациентов с ревматологической патологией. *Терапевтический архив* 2021;93(5):568–72. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200788 [Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Rumyantsev A.S. The prevalence of sarcopenia in patients with rheumatological pathology. *Terapevticheskii arkhiv* 2021;93(5):568–72. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200788 (In Russ.)].
10. Caimmi C., Caramaschi P., Venturini A. et al. Malnutrition sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2018;37(4):987–97. DOI: 10.1007/s10067-017-3932-y
11. Corallo C., Fioravanti A., Tenti S. et al. Sarcopenia in systemic sclerosis: the impact of nutritional, clinical, and laboratory features. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1767–75. DOI: 10.1007/s00296-019-04401-w
12. Hax V., do Espírito Santo R.C., dos Santos L.P. et al. Practical screening tools for sarcopenia in patients with systemic sclerosis. *PLoS One* 2021;16(1):e0245683. DOI: 10.1371/journal.pone.0245683
13. Marighela T.F., Genaro P. de S., Pinheiro M.M. et al. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013;32(7):1037–44. DOI: 10.1007/s10067-013-2235-1
14. Сафонова Ю.А., Глазунова Г.М. Критерии диагностики и распространенность саркопении у людей пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии* 2019;32(6):882–8. [Safonova Yu.A., Glazunova G.M. Kriterii diagnostiki i rasprostranennost' sarkopenii u lyudei pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Uspekhi gerontologii*. 2019;32(6):882–8 (In Russ.)].
15. Wang C., Bai L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12(3):388–96. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00851.x
16. Leavens A., Patten S.B., Hudson M. et al. Canadian Scleroderma Research Group. Influence of somatic symptoms on Patient Health Questionnaire-9 depression scores among patients with systemic sclerosis compared to a healthy general population sample. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1195–201. DOI: 10.1002/acr.21675
17. Muangchan C., Harding S., Khimdas S. et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(9):1405–14. DOI: 10.1002/acr.21716

**Вклад авторов:**

Все авторы принимали участие в сборе, анализе и интерпретации данных, в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Authors' contribution:**

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Государственное задание № 1021051403074-2).

**Funding source.** The study was conducted as part of the research work of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (State task No. 1021051403074-2).

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.В. Торопцова / N.V. Toroptsova: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

А.О. Сорокина / A.O. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Н.В. Демин / N.V. Demin: <https://orcid.org/0000-0003-0961-9785>

О.В. Добровольская / O.V. Dobrovolskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

**Статья поступила:** 31.05.2022. **Принята к публикации:** 08.06.2022.

**Article submitted:** 31.05.2022. **Accepted for publication:** 08.06.2022.

# ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Константинова<sup>1,2</sup>, Е.А. Королева<sup>3</sup>, А.Г. Попова<sup>1</sup>, Е.Е. Попов<sup>1</sup>, Д.А. Аничков<sup>1</sup>, А.В. Свет<sup>2,4</sup>,  
А.П. Нестеров<sup>1,2</sup>, М.Ю. Гиляров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

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

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России», Российский геронтологический научно-клинический центр; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16;

<sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Екатерина Владимировна Константинова [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

**Цель исследования** – изучить распространенность депрессивных расстройств при помощи шкалы самооценки депрессии Цунга у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в повседневной работе регионального сосудистого центра в различных гендерных и социальных подгруппах и сопоставить их выраженность с уровнем качества жизни по шкале SF-36.

**Материалы и методы.** Данное исследование включало 116 пациентов (57 женщин и 59 мужчин), госпитализированных с диагнозом ОКС с марта по ноябрь 2020 г. (1-я группа), и 49 пациентов, госпитализированных с иной кардиологической патологией (2-я группа), сопоставимых по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям: наличию сахарного диабета, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе.

**Результаты.** В 1-й группе балл по шкале самооценки депрессии Цунга был выше или равен 50 (депрессивное расстройство) в 18 % случаев: у 15 % женщин и 3 % мужчин ( $p < 0,05$ ). Средний балл по шкале Цунга был значимо выше у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе депрессия была выявлена в 27 % случаев, без гендерных различий. Средний уровень депрессии был выше в старших возрастных группах как у мужчин, так и у женщин с ОКС и без него. Установлена отрицательная корреляция для показателей самооценки депрессии Цунга и SF-36: в 1-й группе  $r = -0,62$ ,  $p < 0,05$ , во 2-й группе  $r = -0,76$ ,  $p < 0,05$ . В 1-й группе показатели SF-36 у женщин составили: физическое функционирование – 50, ролевое функционирование – 34, общее состояние здоровья – 51; у мужчин: 80, 58 и 63 соответственно ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе эти пропорции статистически значимо различались только по физическому функционированию: 60 – у женщин и 72 – у мужчин. В 1-й группе депрессия наблюдалась у 2 % работающих и у 30 % неработающих пациентов ( $p < 0,05$ ); во 2-й группе – 0 и 34 % соответственно. В 1-й и 2-й группах депрессия была обнаружена у 10 и 5 % среди состоящих в браке и у 31 и 43 % среди неженатых пациентов ( $p < 0,05$ ). В 1-й группе депрессия была выявлена у 31 % пациентов с сахарным диабетом, у 12 % – без диабета ( $p < 0,05$ ). Другие проанализированные заболевания не оказали существенного влияния на оценку уровня депрессии.

**Заключение.** Наличие ОКС было ассоциировано с депрессивными расстройствами у женщин, при этом выраженность депрессивных расстройств имела обратную связь с качеством жизни. У женщин с ОКС физический и психологический компоненты здоровья по шкале качества жизни оказались ниже в сравнении с мужчинами. Кроме того, отсутствие работы и семьи негативно отражалось на распространенности депрессивных расстройств среди всех обследованных пациентов, а наличие сахарного диабета ассоциировалось с более выраженным уровнем депрессии среди пациентов с ОКС. Необходимо разработать и внедрить специализированные реабилитационные программы для следующих подгрупп пациентов с ОКС и депрессией: 1) неработающих и не состоящих в браке женщин, имеющих низкий уровень качества жизни; 2) пожилых пациентов; 3) пациентов с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, депрессивные расстройства, качество жизни, шкала самооценки депрессии Цунга, шкала SF-36, реальная клиническая практика, гендерные различия, сахарный диабет

**Для цитирования:** Константинова Е.В., Королева Е.А., Попова А.Г. и др. Депрессивные расстройства и качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом в реальной клинической практике. Клиницист 2022;16(1):К654. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K654.

## Depressive disorders and quality of live in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice

*E.V. Konstantinova<sup>1,2</sup>, E.A. Koroleva<sup>3</sup>, A.G. Popova<sup>1</sup>, E.E. Popov<sup>1</sup>, D.A. Anichkov<sup>1</sup>, A.V. Sver<sup>2,4</sup>, A.P. Nesterov<sup>1,2</sup>, M. Yu. Gilyarov<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov; 8 Lenin Ave., Moscow, 119049, Russia;

<sup>3</sup>Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16 1st Leonova St., Moscow 129226, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8–2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Ekaterina Vladimirovna Konstantinova [katekons@mail.ru](mailto:katekons@mail.ru)

**Objective.** To study the prevalence of depressive disorders using Zung Self-rating Depression Scale (SDS) in patients with acute coronary syndrome (ACS) in the daily work of the Regional Vascular Center in various gender and social subgroups and to compare their severity with the life quality level.

**Materials and Methods.** The survey included 116 (57 female and 59 male) patients, admitted to Regional Vascular Center with ACS from March to November 2020 (Group 1), and 49 patients hospitalized with other cardiological pathology (Group 2), who made up a comparison group comparable in gender, age, presence of diabetes mellitus, heart attack and stroke in anamnesis.

**Results.** In Group I the score on SDS was higher or equal to 50 (depression) in 18 % of cases: 15 % female and 3 % male patients ( $p < 0.05$ ). The average score on SDS was notably higher in women than in men ( $p < 0.05$ ). In Group 2 depression was detected in 27 % of cases, without gender differences. The average level of depression was higher in older age groups, both in men and women, in patients with ACS and without ACS. A negative correlation was established for the indicators of SDS and SF-36: in Group 1  $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ , in Group 2  $r = -0.76$ ,  $p < 0.05$ . In Group 1 indicators of health physical component (SF-36) among women were: physical functioning 50, role functioning 34, general health 51, in men: 80, 58 and 63 respectively ( $p < 0.05$ ). In Group 2 these indicators significantly differed only in physical functioning: 60 female and 72 male. In Group 1 depression was observed in 2 % of working and in 30 % of non-working patients ( $p < 0.05$ ); in Group 2: 0 and 34 % respectively. In Groups 1 and 2 depression was found in 10 and 5 % among married, in 31 and 43 % among unmarried patients ( $p < 0.05$ ). In Group 1 depression was detected in 31 % among patients with diabetes, in 12 % – without diabetes ( $p < 0.05$ ). The other analyzed diseases did not have a significant effect on the depression score.

**Conclusions.** The presence of ACS was associated with depressive disorders in women. At the same time, the severity of depressive disorders was inversely correlated with the quality of life. In women with ACS, the physical component and the psychological component of health on the quality of life scale are significantly lower in comparison with men. In addition, the absence of work and marriage negatively affected the prevalence of depressive disorders among all examined patients. And the presence of diabetes mellitus was associated with a higher level of depression among patients with ACS. It is necessary to develop and implement specialized rehabilitation programs for the following subgroups of patients with ACS and depression – unemployed and unmarried women, with a low level of quality of life, elderly patients, patients with diabetes mellitus.

**Keywords:** acute coronary syndrome, depressive disorders, the life quality level, Zung's Self-rating Depression Scale, Scale SF-36, real clinical practice, gender differences, diabetes mellitus

**For citation:** Konstantinova E.V., Koroleva E.A., Popova A.G. et al. Depressive disorders and quality of live in patients with acute coronary syndrome in real clinical practice. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(1):K654. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K654.

### Введение

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире, а на инфаркт миокарда приходится значительная часть всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) [1–4].

Учитывая динамический характер развития патологического процесса в коронарных артериях, немаловажную роль отводят мерам, направленным на достижение стабилизации или регресса заболевания [1].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома от 2019 г. данный процесс может быть изменен не только с помощью фармакологической терапии и инвазивного вмешательства, но и путем изменения образа жизни, модификации факторов риска [1]. Традиционно к факторам риска развития и прогрессирования коронарной болезни сердца относят мужской пол, возраст, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, сахарный диабет (СД), курение, ожирение и т.д. В настоящее время появились данные, свидетельствующие о роли

новых факторов риска, таких как воспаление, психо-социальный стресс и депрессия. В последние годы интерес к влиянию данных факторов возрастает [2].

В то же время уровень тревожно-депрессивных расстройств по всему миру растет [5], что делает вопрос взаимосвязи ИБС, в частности ее острых форм, и депрессии особенно актуальным.

**Цель исследования** – изучить распространенность депрессивных расстройств при помощи шкалы самооценки депрессии Цунга у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в повседневной работе регионального сосудистого центра и сопоставить их выраженность с уровнем качества жизни по шкале SF-36.

### Материалы и методы

В исследование были включены 165 человек, госпитализированных в региональный сосудистый центр городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы в период с марта по ноябрь 2020 г. Пациенты с диагнозом ОКС ( $n = 116$ ) сформировали 1-ю, или основную, группу, из них было 59 мужчин и 57 женщин. Вторую группу, или группу сравнения, составили пациенты с иной кардиологической патологией ( $n = 49$ ; 22 мужчины и 27 женщин). Средний

возраст опрошенных в группе ОКС составил  $65,12 \pm 10,98$  года, в группе без ОКС –  $65,67 \pm 12,64$  года. У женщин средний возраст составил  $71,07 \pm 10,27$  года, у мужчин –  $59,37 \pm 8,29$  года. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям: наличию СД, инфаркта и инсульта в анамнезе.

Проводилась оценка депрессивного состояния и уровня качества жизни пациентов, а именно взаимосвязь данных показателей с наличием у пациентов ОКС, хронических заболеваний (СД, фибрилляция предсердий, инфаркт и инсульт в анамнезе), а также с некоторыми социальными показателями (семейное положение, уровень образования и наличие работы). Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Для определения уровня депрессивных расстройств у пациентов использовалась шкала самооценки депрессии Цунга (адаптированная версия для России). Данный опросник измеряет самооценку по 7 параметрам: чувство душевной опустошенности, изменение настроения, соматические и психомоторные симптомы депрессии, суицидальные мысли, раздражительность и нерешительность. Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии, на основании суммы баллов определяется уровень депрессивного расстройства [6].

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

| Показатель<br>Indicator                                                        | Пациенты с ОКС<br>Patients with ACS | Пациенты без ОКС<br>Patients without ACS |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| Общее количество пациентов, $n$<br>Total number of patients, $n$               | 116                                 | 49                                       |
| Из них мужчин, $n$ (%)<br>Of them men, $n$ (%)                                 | 59 (51)                             | 22 (45)                                  |
| Из них женщин, $n$ (%)<br>Of them women, $n$ (%)                               | 57 (49)                             | 27 (55)                                  |
| Средний возраст, $Me \pm \sigma$ , лет<br>Average age, $Me \pm \sigma$ , years | $65,12 \pm 10,98$                   | $65,67 \pm 12,64$                        |
| Сопутствующие хронические заболевания<br>Concomitant chronic diseases          |                                     |                                          |
| СД, $n$ (%)<br>DM, $n$ (%)                                                     | 35 (30)                             | 12 (24)                                  |
| ГБ, $n$ (%)<br>GB, $n$ (%)                                                     | 81 (70)                             | 44 (90)                                  |
| ИМ в анамнезе, $n$ (%)<br>MI of history, $n$ (%)                               | 41 (35)                             | 11 (22)                                  |
| Инсульт в анамнезе, $n$ (%)<br>A history of stroke, $n$ (%)                    | 16 (14)                             | 7 (14)                                   |
| ФП, $n$ (%)<br>AF, $n$ (%)                                                     | 23 (20)                             | 30 (61)                                  |

**Примечание.** ОКС – острый коронарный синдром, ИМ – инфаркт миокарда, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ФП – фибрилляция предсердий.

**Note.** ACS – acute coronary syndrome, MI – myocardial infarction, GB – hypertension, DM – diabetes mellitus, AF – atrial fibrillation.

При наличии  $\geq 50$  баллов состояние пациента расценивалось как депрессивное.

Оценка уровня качества жизни у пациентов проводилась с использованием опросника качества жизни SF-36 (модифицированная версия для России), состоящего, как видно из названия, из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал. Первые 4 шкалы отображают физический компонент здоровья пациента (Physical health, PH): физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; интенсивность боли; общее состояние здоровья. Последние 4 отражают психологический компонент (Mental Health, MH): психическое здоровье; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; социальное функционирование; жизненная активность. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами, где 100 баллов ассоциируется с полным здоровьем [7]. Опрос пациентов проводился спустя 2–4 дня после поступления в кардиологическое отделение.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica v.13.5 и Excel-2019. Полученные данные сравнивались с критерием Манна–Уитни, критерием согласия Пирсона, коэффициентом корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

По полученным данным, в группе пациентов с ОКС, набравших 50 и более баллов по шкале Цунга, депрессивное расстройство наблюдалось у 18 % опрошенных, в группе пациентов без ОКС – у 27 %. Статистической разницы между группами не выявлено.

При анализе данных с учетом возраста пациентов средний уровень депрессии был выше у лиц в старших возрастных группах, причем он возрастал у мужчин и женщин как в группе пациентов, поступивших с диагнозом ОКС (1-я группа), так и без ОКС (рис. 1, 2).

Примечательно, что депрессивные расстройства у женщин в группе с ОКС встречались статистически значимо чаще, чем у мужчин, – 17 и 4 человека соответственно ( $p = 0,001$ ). Отмечено, что выраженность подобных расстройств у женщин в данной группе была также больше по сравнению с мужчинами (рис. 3, 4). В группе пациентов с иной кардиологической патологией гендерных различий не выявлено.

Особое внимание заслуживает выявление взаимосвязи между депрессивными расстройствами и различными социальными факторами. В ходе исследования пациентам были заданы вопросы, касающиеся таких аспектов, как наличие работы, семейное положение и уровень образования. Так, было обнаружено, что у пациентов, не имеющих работы и не состоящих в браке, депрессивные расстройства выявлялись статистически значимо чаще как в группе ОКС ( $p = 0,001$  и  $0,004$ ), так и в группе без ОКС ( $p = 0,01$  и  $0,003$  соответственно).

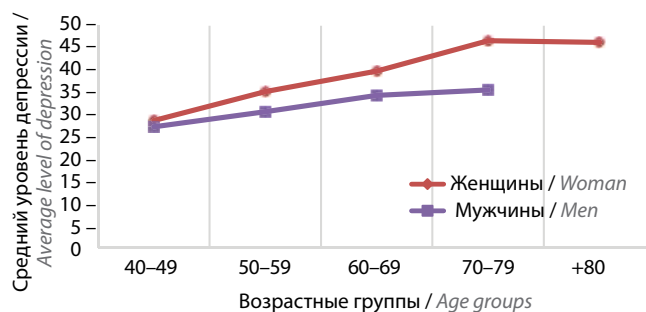


Рис. 1. Средний уровень депрессии по шкале Цунга в зависимости от возраста в группе пациентов с острым коронарным синдромом

Fig. 1. The average level of depression on the Tsung scale depending on age in the group of patients with acute coronary syndrome

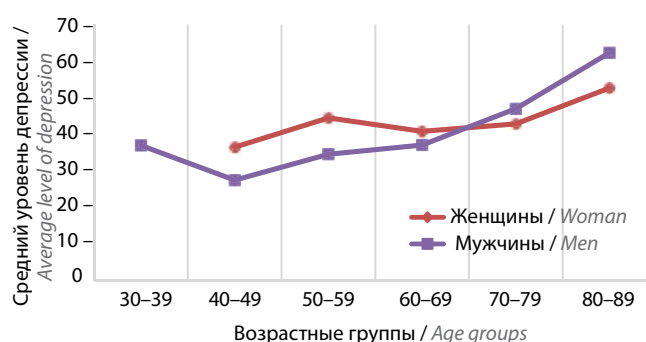


Рис. 2. Средний уровень депрессии по шкале Цунга в зависимости от возраста в группе пациентов без острого коронарного синдрома

Fig. 2. The average level of depression on the Tsung scale depending on age in the group of patients without acute coronary syndrome

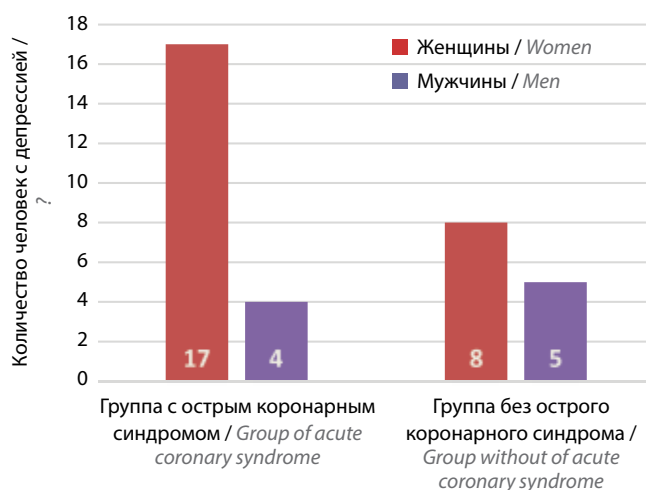


Рис. 3. Встречаемость депрессивных расстройств в зависимости от пола в обеих группах

Fig. 3. Occurrence of depressive disorders depending on gender in both groups

(табл. 2). Взаимосвязи между уровнем образования и депрессией в обеих группах не выявлено.

Также у пациентов была проанализирована взаимосвязь депрессивных расстройств с наличием сопутствующих коморбидных состояний. В группе пациентов с ОКС (1-я группа) наличие СД ассоциировалось

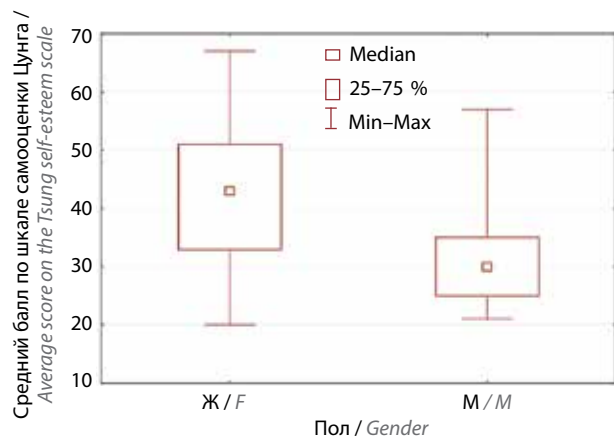


Рис. 4. Выраженность депрессивных расстройств в зависимости от пола в группе пациентов с острым коронарным синдромом

Fig. 4. Severity of depressive disorders depending on gender in the group of acute coronary syndrome patients

с более высокой распространенностью депрессивных расстройств по сравнению с другими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, ранее перенесенным инфарктом миокарда или инсультом в анамнезе ( $p = 0,01$ ). Во 2-й группе подобных взаимосвязей не обнаружено (табл. 1).

Кроме того, у пациентов определялась взаимосвязь между наличием депрессии и оценкой качества жизни при помощи шкалы SF-36. Как уже было сказано выше, данная шкала помогает определить как физический компонент здоровья, так и психологический. Анализируя полученные данные с учетом оценки качества жизни пациентов, нужно отметить наличие корреляции между уровнем депрессии и физическим и психологическим компонентами здоровья по шкале SF-36 как в группе ОКС ( $r = -0,62$  и  $-0,54$ ), так и в группе без ОКС ( $r = -0,76$  и  $-0,24$  соответственно), где более низкий уровень качества жизни ассоциировался с более высоким уровнем депрессии (рис. 5).

В группе пациентов с ОКС уровень качества жизни у женщин был ниже, чем у мужчин как по физическому ( $p = 0,003$ ), так и психологическому компонентам здоровья ( $p = 0,002$ ) (рис. 6, 7). Статистически значимые различия выявлены по следующим шкалам: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное как физическим, так и эмоциональным состоянием; общее состояние здоровья; жизненная активность; психическое здоровье ( $p < 0,5$ ). Во 2-й группе показатели качества жизни статистически значимо различались в гендерных подгруппах только по физическому функционированию (табл. 3).

Учитывая полученные результаты, можно сделать ряд выводов. Наличие ОКС ассоциировано с депрессивными расстройствами у женщин, при этом выраженность депрессивных расстройств имела обратную связь с качеством жизни. У женщин с ОКС физический и психологический компоненты здоровья по шкале качества жизни значимо ниже в сравнении с мужчинами. Кроме того, отсутствие работы и брака негативно отражалось на распространенности депрессивных расстройств среди всех обследованных пациентов, а наличие СД ассоциировалось с более выраженным уровнем депрессии среди пациентов с ОКС.

### Обсуждение

Современные клинические рекомендации уже обращают внимание на взаимовлияние кардиологической патологии и депрессивных состояний. Так, по данным ESC, у пациентов с заболеваниями сердца риск ухудшения настроения и появления тревожности в два раза выше в сравнении с людьми без заболеваний сердца [1, 8]. Помимо этого, психосоциальный стресс, депрессия и тревожность ассоциированы с неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшают приверженность пациентов к терапии [8].

Согласно рекомендациям ESC в рамках программы кардиореабилитации рекомендуется проводить оценку

Таблица 2. Взаимосвязь депрессивных расстройств с некоторыми социальными факторами в обеих группах

Table 2. The relationship of depressive disorders with some social factors in both groups

| Группа пациентов<br>Patient group                                                           | Пациенты с ОКС, %<br>Patients with ACS, % | Пациенты без ОКС, %<br>Patients without ACS, % |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Работающие пациенты с наличием депрессии<br>Working patients with depression                | 2                                         | —                                              |
| Неработающие пациенты с наличием депрессии<br>Non-working patients with depression          | 30                                        | 36                                             |
| Пациенты с депрессией, состоящие в браке<br>Married patients with depression                | 10                                        | 5                                              |
| Пациенты с депрессией, не состоящие в браке<br>Patients with depression who are not married | 31                                        | 43                                             |

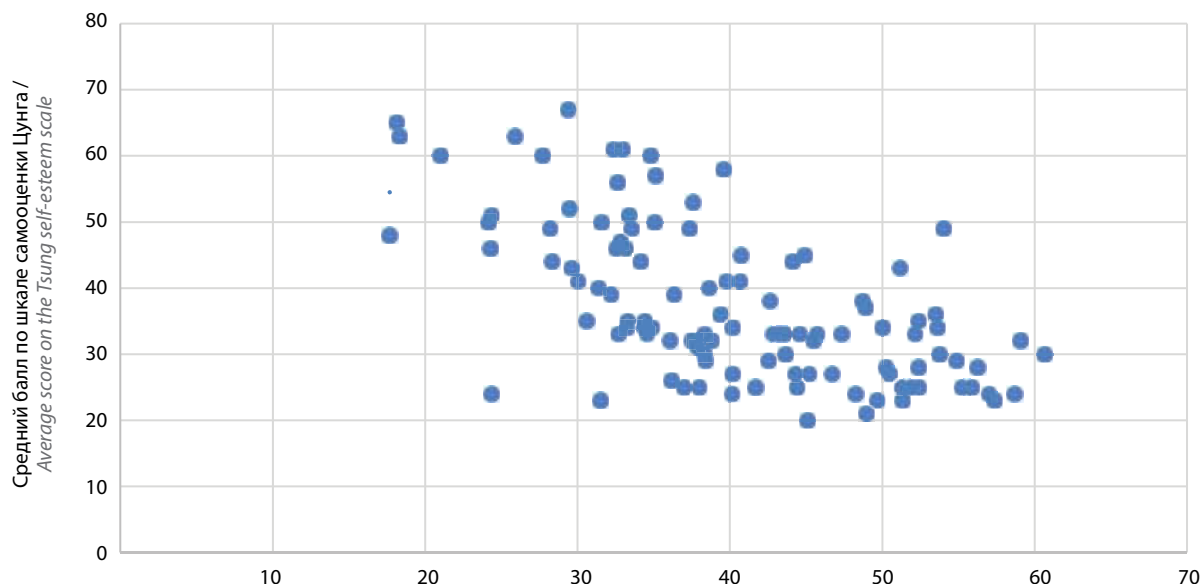


Рис. 5. Взаимосвязь между уровнем депрессивных расстройств по шкале Цунга и физической компонентой здоровья по опроснику качества жизни в группе пациентов с острым коронарным синдромом

Fig. 5. The relationship between the level of depressive disorders on the Tsung scale and the physical component of health according to the quality of life questionnaire in the group of patients with acute coronary syndrome

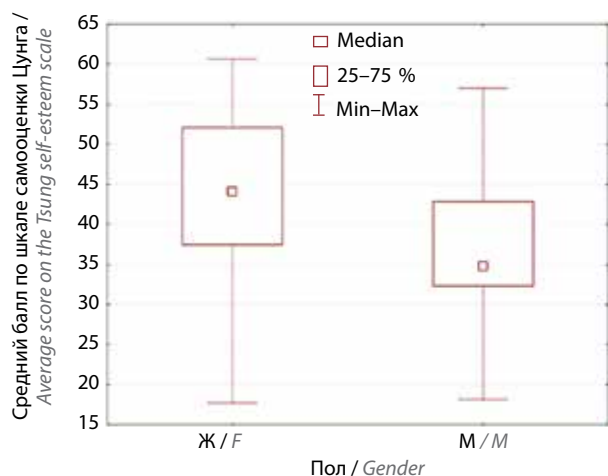


Рис. 6. Медиана распределения баллов по физической компоненту здоровья в группе с острым коронарным синдромом

Fig. 6. Median distribution of points for the physical component of health in the group of acute coronary syndrome patients

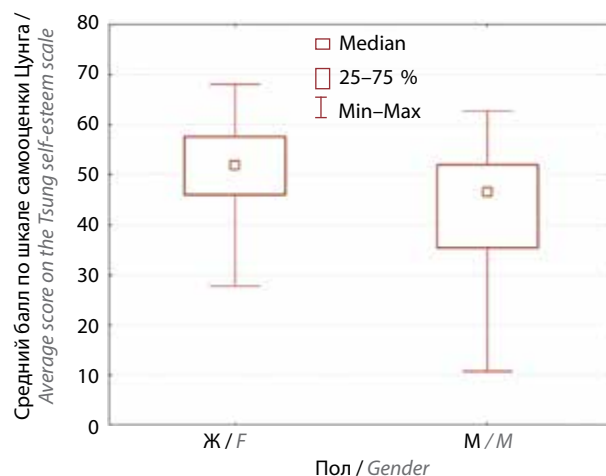


Рис. 7. Медиана распределения баллов по психологическому компоненту здоровья в группе с острым коронарным синдромом

Fig. 7. Median distribution of points on the psychological component of health in the group of acute coronary syndrome patients

факторов психосоциального риска с помощью стандартизированных опросников с последующим проведением психологического консультирования и при необходимости консультации психотерапевта/психиатра и назначения психофармакотерапии, что способствует улучшению качества жизни пациентов, снижению сердечной смертности и последующих сердечно-сосудистых событий [1, 9].

Однако, по данным некоторых авторов, в реальной клинической практике стационаров наблюдается недостаточный уровень скрининга симптомов тревожно-депрессивных расстройств после перенесенных сер-

дечно-сосудистых событий, что оказывает негативное прогностическое влияние на дальнейшие исходы заболевания и качество жизни пациента [10].

Результаты исследований, посвященные данной проблематике, позволяют выделить подгруппы пациентов, нуждающихся в более пристальном наблюдении на предмет депрессивных расстройств после перенесенного ОКС.

По данным многих исследователей, выявлено увеличение распространенности и тяжести депрессивных расстройств с возрастом, что может быть связано с ростом средней продолжительности жизни населения

Таблица 3. Качество жизни по анкете SF-36 в обеих группах в зависимости от пола

Table 3. Quality of life according to the SF-36 questionnaire in both groups, depending on gender

| Компонент здоровья<br>Component of health | Показатель<br>Indicator | Средний балл по шкале у мужчин<br>Average score on the scale for men | Средний балл по шкале у женщин<br>Average score on the scale for women |
|-------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Группа с ОКС<br>Group with ACS            |                         |                                                                      |                                                                        |
| Физический<br>Physical                    | PF*                     | 80                                                                   | 50                                                                     |
|                                           | RP*                     | 58                                                                   | 34                                                                     |
|                                           | BP                      | 58                                                                   | 49                                                                     |
|                                           | GH*                     | 63                                                                   | 51                                                                     |
| Психологический<br>Psychological          | VT*                     | 60                                                                   | 44                                                                     |
|                                           | SF                      | 85                                                                   | 80                                                                     |
|                                           | RE*                     | 83                                                                   | 53                                                                     |
|                                           | MH*                     | 71                                                                   | 53                                                                     |
| Группа без ОКС<br>Group without ACS       |                         |                                                                      |                                                                        |
| Физический<br>Physical                    | PF*                     | 72                                                                   | 60                                                                     |
|                                           | RP                      | 45                                                                   | 24                                                                     |
|                                           | BP                      | 64                                                                   | 56                                                                     |
|                                           | GH                      | 54                                                                   | 49                                                                     |
| Психологический<br>Psychological          | VT                      | 51                                                                   | 50                                                                     |
|                                           | SF                      | 77                                                                   | 78                                                                     |
|                                           | RE                      | 71                                                                   | 68                                                                     |
|                                           | MH                      | 55                                                                   | 54                                                                     |

\* $p < 0,5$ .

**Примечание.** PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, BP – интенсивность боли, GH – общее состояние здоровья, VT – жизненная активность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, MH – психическое здоровье.

**Note.** PF – physical functioning, RP – role-based functioning due to physical condition, BP – pain intensity, GH – general state of health, VT – vital activity, SF – social functioning, RE – role-based functioning due to emotional state, MH – mental health.

развитых стран, а также с ухудшением соматического состояния у пожилых людей, ограничением социального функционирования, снижением или потерей трудоспособности [11, 12]. Результаты нашего исследования соотносятся с результатами других авторов и подтверждают фактор риска развития депрессии в старших возрастных группах. В противоположность нашим данным в некоторых исследованиях была обнаружена тенденция прогнозирования депрессии после ОКС в более молодом возрасте [13]. Взаимосвязь ОКС и депрессии у молодых пациентов, по-видимому, требует отдельного внимания. Так, по мнению L. Yamine и соавт., по сравнению с более старшими пациентами с диагнозом ОКС у более молодых пациентов с ОКС наблюдается невысокая распространенность гипертонии, СД и дислипидемии и более высокая – психосоциальных (де-

прессия, тревожность) и поведенческих (курение, ожирение) факторов риска ИБС [14].

По данным нашего исследования, средний уровень депрессии был выше в старших возрастных группах вне зависимости от пола. Некоторые авторы отмечают, что увеличение возраста способствует депрессии у женщин в большей степени, чем у мужчин [15], что, однако, подтверждается не всеми исследователями. Данное расхождение мнений, вероятно, может быть обусловлено характеристикой выборки. Так, например, P. Serpytis и соавт. предполагают, что, хотя распространенность депрессии у женщин в обществе выше, чем у мужчин, это может не иметь отношения к их исследованию, в котором средний возраст женщин составляет 70 лет и частота депрессии у них после менопаузы и стабилизации репродуктивных гормонов аналогична таковой у мужчин [16].

Большое количество исследований говорит о том, что развитие различных форм депрессии при ОКС более характерно для женщин, чем для мужчин, при этом для женщин свойственно более тяжелое их течение [11, 17–19].

Результаты нашей работы соотносятся с результатами других авторов. По данным литературы, более частая встречаемость депрессивных расстройств у женщин по сравнению с мужчинами имеет многофакторный характер. С одной стороны, важное значение имеет связь эмоционального состояния с особенностями нейроэндокринной системы, с другой — возможна связь с полоролевым и социальным статусом женщин в обществе. Кроме этого, стоит учитывать, что женщины чаще обращаются за консультацией к врачу, повышая выявляемость депрессивных расстройств по сравнению с мужчинами, которые предпочитают скрывать или маскировать собственные проблемы. Так, в работе С.Ю. Мухтаренко и соавт., исследовавших взаимосвязь депрессии и ОКС, в процессе проведения интервью в группе мужчин чаще диагностированы алекситимия и синдром отрицания, что может указывать на стремление к созданию при обследовании социально одобряемого образа в ситуации болезни. Функционирование таких механизмов психической адаптации необходимо учитывать в процессе диагностики тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ОКС [20].

При анализе групп в нашем исследовании было обнаружено, что такие факторы, как отсутствие работы и семейных отношений, ассоциировались с депрессивными расстройствами достоверно чаще как среди мужчин, так и среди женщин в группах пациентов с ОКС и иной кардиологической патологией. Подобные взаимосвязи часто встречаются и подробно описаны в литературе [12, 21, 22], однако были выявлены не во всех исследованиях [23].

По данным некоторых авторов, уровень образования также оказывает влияние на распространенность депрессивных расстройств. Известно, что более низкий уровень образования связан с повышенным риском развития депрессивных симптомов, что может быть обусловлено различными факторами [24, 25]. С одной стороны, люди, не имеющие высшего образования, могут иметь меньше экономических и социальных ресурсов для борьбы с депрессивными эпизодами, а с другой — образование влияет на социально-экономический статус и человек, занимающий более низкое положение в общественной среде, имеет более вероятный риск развития депрессии, чем более высокого социального ранга. В литературе описана подобная взаимосвязь [12], а в работе Ю.В. Нагибиной и соавт. отсутствие высшего образования не просто ассоциировалось с депрессивными расстройствами, но и было более характерно для лиц мужского пола [21]. В нашем исследовании уровень образования не был статистически взаимосвязан с частотой выявленных депрессивных расстройств.

К социальным факторам риска можно отнести такой фактор, как изоляция. Еще в XX в. W. Ruberman и соавт. описали связь социальной изоляции с повышенным риском смертности у пациентов с ИБС [26]. Кроме того, социальная изоляция была связана с депрессией, следовательно, может представлять собой механизм, с помощью которого пациенты с депрессией более склонны к развитию ИБС и худшим сердечно-сосудистым исходам. Эти пациенты могут с меньшей вероятностью обращаться за регулярной медицинской помощью, принимать предписанные им лекарства и выходить из дома для занятий спортом [27]. Так как наше исследование проходило в течение весны — осени 2020 г., представляется вероятным, что самоизоляция, вызванная карантинными мерами из-за распространения вируса COVID-19, также оказала некоторое влияние на развитие депрессивных настроений у госпитализированных пациентов.

Среди рассматриваемых нами хронических заболеваний, таких как СД, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, инсульт и инфаркт в анамнезе, только СД статистически значимо ассоциировался с более высокой встречаемостью депрессивных расстройств у пациентов, перенесших ОКС. Полученные результаты подтверждают данные других авторов, описывающих взаимосвязь данных заболеваний как при ОКС, так и при ИБС [16, 21, 28]. В литературе описана не только частая взаимосвязь между СД и депрессией, но и общие звенья в патогенезе двух этих состояний, такие как активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadrenalовой системы, нарушение нейрогенеза гиппокампальной области и экспрессия цитокинов [29].

В некоторых работах артериальная гипертензия также не была ассоциирована с развитием депрессивных расстройств у пациентов с ОКС, что соотносится с данными нашего исследования [16, 23].

При оценке качества жизни в нашем исследовании было обнаружено, что его более низкий уровень ассоциировался с более высоким уровнем депрессии как у пациентов с ОКС, так и без ОКС. Эти данные подтверждаются результатами различных исследований и метаанализов в различных подгруппах [30–33]. Так, К. Хя и соавт. выявили, что у пациентов с коморбидной депрессией или тревожностью уровень качества жизни не только был самым низким по сравнению с остальными пациентами, но и оставался худшим спустя 12 мес наблюдения и лечения, что лишний раз подчеркивает важность выявления пациентов с депрессией при лечении ОКС [33]. Помимо этого, была обнаружена значительная связь между тяжестью депрессии и ухудшением качества жизни у пожилых людей [31].

По результатам нашего исследования, более низкий уровень качества жизни наблюдался у женщин, что соотносится с результатами метаанализа [34], в котором уровень качества жизни у женщин оставался более низким и после проведенного лечения по поводу ОКС.

## Закключение

Результаты работы позволяют выделить подгруппы пациентов, нуждающихся в более пристальном наблюдении на предмет депрессивных расстройств после перенесенного ОКС: это неработающие и не состоящие

в браке женщины, имеющие низкий уровень качества жизни, пожилые пациенты, пациенты с СД. Для данных подгрупп пациентов необходимо разрабатывать и внедрять специализированные реабилитационные программы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации: Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757. [ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russkiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(2):3757. (In Russ.)].
2. Морозова Т.Е., Вартамова О.А., Чукина М.А. Хроническая ишемическая болезнь сердца. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. [Morozova T.E., Vartanova O.A., Chukina M.A. Chronic ischemic heart disease. Clinical pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. (In Russ.)].
3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russkiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4076. (In Russ.)].
4. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russkiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4103. (In Russ.)].
5. ВОЗ: информационный бюллетень о депрессии. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Institute of health metrics and evaluation. Global health data exchange (GHDx). <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api2019permalink/d780dfbe8a381b25e1416884959e88b> (дата обращения: 01.05.2021).
6. Люсов В.А., Волон Н.А., Лебедева А.Ю. и др. Методы диагностики тревожно-депрессивных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2010;(1):77–81. [Lusov V.A., Volon N.A., Lebedeva A.Yu. et al. Anxiety and depression diagnostic methods in patients with acute myocardial infarction. Russkiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2010;(1):77–81. (In Russ.)].
7. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/RPP/sf36.pdf>. [Instructions for processing data obtained with the SF-36 questionnaire].
8. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on Cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European association for Cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol 2016;23(11):NP1NP96. DOI: 10.1177/2047487316653709.
9. Европейское общество кардиологов. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020. Российский кардиологический журнал 2016;3:9–63. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-9-63. [Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-Segment elevation of the European society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Russkiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2016;3:9–63. (In Russ.)].
10. Larsen K.K. Depression following myocardial infarction – an overseen complication with prognostic importance. Dan Med J 2013;60(8):B4689.
11. Михайлова З.Д., Шаленкова М.А., Манюкова Э.Т. Тревожно-депрессивные расстройства и содержание мелатонина при остром коронарном синдроме: гендерные и возрастные особенности. Практическая медицина. 2015;2(3): 61–66. [Mikhaylova Z.D., Shalenskova M.A., Manyukova E.T. Anxiodepressive disorders and melatonin content in acute coronary syndrome. Gender and age-related characteristics. Prakticheskay Medicina = Practical Medicine 2015;2(3):61–66. (In Russ.)].
12. Ossola P., Paglia F., Pelosi A. et al. Risk factors for incident depression in patients at first acute coronary syndrome. Psychiatry Res 2015;228(3):448–53. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.05.063.
13. van Melle J.P., de Jonge P., Kuper A.M. et al. Prediction of depressive disorder following myocardial infarction: Data from the myocardial infarction and depression-intervention trial (MIND-IT). Int J Cardiol 2006;109(1):88–94. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.053.
14. Yammine L., Frazier L., Padhye N.S. et al. Two-Year prognosis after acute coronary syndrome in younger patients: association with feeling depressed in the prior year, and BD I-II Score and Endothelin. J Psychosom Res 2017;99:8–12. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.05.017.
15. Bjerkeset O., Nordahl H.M., Mykletun A. et al. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5 year prospective study. J Psychosom Res. 2005;58(2):153–61. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2004.07.011.
16. Serpytis P., Navickas P., Lukaviciute L. et al. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. Arq Bras Cardiol. 2018;111(5):676–83. DOI: 10.5935/abc.20180161.
17. Шимохина Н.Ю., Пилугина М.С., Петрова М.М. и др. Особенности эхокардиографических показателей у больных острым коронарным синдромом с сопутствующими тревожно-депрессивными расстройствами. Бюллетень сибирской медицины 2014;13(6):27–32. [Shimohina N.Y., Pilyugina M.S., Petrova M.M. Features of echocardiographic indicators in patients with acute coronary syndrome with concomitant anxiety and depressive disorders. Bulletin sibirskoy medicini = Bulletin of Siberian Medicine. 2014;13(6):27–32. (In Russ.)].
18. Jiang W., Samad Z., Boyle S. et al. Prevalence and clinical characteristics of mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary heart

- disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(7):714–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.037.
19. Иванченко Д.Н., Дорофеева Н.П., Шлык С.В. Депрессивные расстройства у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: влияние на прогноз. *Медицинский вестник Юга России* 2016;(1):28–32. DOI: 10.21886/2219-8075-2016-1-28-32. [Ivanchenko D.N., Dorofeeva N.P., Shlyk S.V. Depressive disorders in patients with cardiovascular diseases: influence on prognosis. *Meditsinskiy vestnik yuga Rossii* = *Medical Bulletin of the South of Russia* 2016;(1):28–32. (In Russ.)].
  20. Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Неклюдова Ю.Н. и др. Гендерные особенности аффективных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. *Клиницист* 2017;11(2):49–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-49-57. [Mukhtarenko S.Yu., Murataliev T.M., Neklodova Yu.N. et al. Gender-related characteristics of affective disorders in patients with acute myocardial infarction. *Klinitsist* = *The Clinician* 2017;11(2):49–57. (In Russ.)].
  21. Нагибина Ю.В., Кубарева М.И., Князева Д.С. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2021;20(1):2425. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2425. [Nagibina Yu.V., Kubareva M.I., Knyazeva D.S. Sex specificities of medical and social parameters in patients with coronary artery disease with different severity of depression. *Kardiovaskul'arnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021;20(1):2425. (In Russ.)].
  22. Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(2):45–51. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51. [Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V. et al. The relationship and interaction of menstrual and generative function and depressive disorders in women. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2018;10(2):45–51. (In Russ.)].
  23. Ren Y., Jia J., Sa J. et al. Association between natriuretic peptide and depressive symptoms in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(5):542–8. DOI: 10.4103/0366-6999.200536.
  24. Nguyen T.T., Tchetgen T., Kawachi I. et al. The role of literacy in the association between educational attainment and depressive symptoms. *SSM Popul Health* 2017;3:586–93. DOI: 10.1016/j.ssmph.2017.07.002.
  25. Cohen A.K., Nussbaum J., Weintraub M.L.R. et al. Association of adult depression with educational attainment, aspirations, and expectations. *Prev Chronic Dis* 2020;17:200098. DOI: 10.5888/pcd17.200098.
  26. Ruberman W., Weinblatt E., Goldberg G.D. et al. Psychosocial influences on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:552–9. DOI: 10.1056/NEJM198408303110902.
  27. Whooley M.A., Wong J.M. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327–54. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy050212-185526.
  28. Кубарева М.И., Ибатов А.Д. Психосоциальные факторы и ишемическая болезнь сердца. *Терапевтический архив* 2019;91(12):70–4. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000086. [Kubareva M.I., Ibatov A.D. Psychosocial factors and coronary heart disease. *Therapeutic Archive* 2019;91(12):70–4. (In Russ.)].
  29. Гречка П.С., Белобородова А.В., Гумениук Л.Н. Взаимосвязь депрессии и сахарного диабета 2 типа. *Международный научно-исследовательский журнал* 2020;(7):75–80. [Grechka P.S., Beloborodova A.V., Gumenyuk L.N. The relationship between depression and type 2 diabetes mellitus. *Mejdunarodniy nauchno-isledovatel'skiy jurnal* = *International Research Journal* 2020;(7):75–80. (In Russ.)].
  30. Malhi G.S., Mann J.J. Depression. *Lancet* 2018;392(10161):2299–312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
  31. Sivertsen H., Bjørkløf G.H., Engedal K. et al. Depression and quality of life in older persons: A Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;40(5–6):311–39. DOI: 10.1159/000437299.
  32. Dickens C., Cherrington A., McGowan L. Depression and health-related quality of life in people with coronary heart disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012;11(3):265–75. DOI: 10.1177/1474515111430928.
  33. Xia K., Wang L.F., Yang X.C. et al. Comparing the effects of depression, anxiety, and comorbidity on quality-of-life, adverse outcomes, and medical expenditure in Chinese patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2019;132(9):1045–52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000215.
  34. Kaambwa B., Gesesew H.A., Horsfall M. et al. Quality of life changes in acute coronary syndromes patients: A Systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(18):6889. DOI: 10.3390/ijerph17186889.

#### Вклад авторов

Е.В. Константинова: концепция и дизайн статьи, внесение дополнений и изменений в текст статьи;  
 Е.А. Королева: обзор публикаций по теме статьи, написание текста;  
 А.Г. Попова: сбор и обработка материала;  
 Е.Е. Попов: сбор и обработка материала;  
 Д.А. Аничков: редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;  
 А.В. Свет: концепция статьи, редактирование;  
 А.П. Нестеров: концепция статьи, редактирование;  
 М.Ю. Гиляров: утверждение окончательного варианта статьи.

#### Authors' contribution

E.V. Konstantinova: concept and design of the article, making additions and changes to the text;  
 E.A. Koroleva: review of publications on the subject of the article, writing the text;  
 A.G. Popova: collection and processing of data;  
 E.E. Popov: collection and processing of data;  
 D.A. Anichkov: editing; responsibility for the integrity of all parts of the article;  
 A.V. Svet: concept of the article, editing;  
 A.P. Nesterov: concept of the article, editing;  
 M.Yu. Gilyarov: approval of the final version of the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.В. Константинова / E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>

Е.А. Королёва / E.A. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0001-5426-2960>

А.Г. Попова / A.G. Popova: <https://orcid.org/0000-0001-5376-7473>

Е.Е. Попов / E.E. Popov: <https://orcid.org/0000-0001-9666-9224>

Д.А. Аничков / D.A. Anichkov: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>

А.В. Свет / A.V. Svet: <https://orcid.org/0000-0002-2278-7292>

А.П. Нестеров / A.P. Nesterov: <https://orcid.org/0000-0001-9981-5952>

М.Ю. Гиляров / M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657



# ОСТЕОАРТРИТ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, М.О. Анищенко, М.С. Джауари

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

**Контакты:** Наталья Григорьевна Правдюк [pravda547@yandex.ru](mailto:pravda547@yandex.ru)

Остеoarthritis (OA) – мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют генетические факторы, ожирение, микротравматизация суставов, избыточные физические усилия. Ключевой особенностью OA является постепенная потеря суставного хряща и ремоделирование костной ткани с образованием остеофитов и развитием субхондрального склероза. Потеря гликозаминогликанов, дезорганизация коллагена, развитие воспалительной реакции, опосредованной цитокиновым каскадом, – основа патогенеза этого заболевания. OA можно рассматривать как комплексное заболевание, поражающее не только хрящевую ткань, но и внутрисуставные и периастикулярные ткани. В совокупности указанные изменения приводят к нарушению функции суставов и развитию хронической боли. В последнее время большое внимание уделяется фенотипированию OA для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов. Фенотипы применимы к трем наиболее распространенным периферическим локализациям OA: гонартрозу, коксартрозу и OA суставов кистей. Международная группа экспертов для врачей первичного звена создала алгоритмы ведения пациентов с OA, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также условия направления больного к специалисту (ревматологу). Современные рекомендации по лечению OA предлагают использовать немедикаментозную терапию, фармакологические методы и хирургическое лечение. В настоящее время большой интерес вызывают фитотерапевтические препараты, которые включают гетерогенный класс молекул с большим потенциалом подавления воспаления, окислительного стресса, боли и улучшения функции суставов. Одним из современных комплексных средств с фитонутрицивными компонентами являются капсулы Мукосат® («ДИАМЕД-фарма», Россия). В его состав входят комплекс NEM® (natural eggshell membrane), экстракт корня гарпагофитума, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, марганца сульфата моногидрат. Учитывая высокую распространенность и социальную значимость OA, значимым преимуществом обладают препараты многокомпонентного действия, способные эффективно контролировать симптомы боли и воспаления, а также замедлять прогрессирование болезни (основные точки приложения лекарственных методов лечения OA).

**Ключевые слова:** остеоартрит, гонартроз, коксартроз, остеоартрит суставов кистей, фитотерапевтические препараты, Мукосат-капсулы, гарпагофитум, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Анищенко М.О., Джауари М.С. Остеoarthritis: особенности ведения больных при различных локализациях. Клиницист 2022;16(1):K657. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657.

## Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, M.O. Anischenko, M.S. Dzhauari

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

**Contacts:** Natalia Grigorievna Pravdyuk [pravda547@yandex.ru](mailto:pravda547@yandex.ru)

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease that can be caused by genetic factors, obesity, joint microtrauma, and excessive physical exercises. The key features of OA include gradual loss of articular cartilage, bone tissue remodeling, development of osteophytes, and subchondral sclerosis. The pathogenesis of OA is based on the loss of glycosaminoglycans, collagen disorganization, and inflammation mediated by a cytokine cascade. OA is a complex disease affecting not only cartilage, but also intraarticular and periarticular tissues. Together, these changes compromise joint function and cause chronic pain. Considerable attention has been recently paid to OA phenotyping in order to introduce a tailored approach into patient management. Phenotypes are applicable to the three most common peripheral OA locations: gonarthrosis, coxarthrosis, and hand OA. An international group of experts of primary care has developed algorithms for OA patient management, including diagnostic criteria, treatment options, and criteria for referring the patient to a specialist

(rheumatologist). Current guidelines recommend non-drug therapy, pharmacotherapy, and surgery. There is a growing interest in phytopharmaceuticals, a heterogeneous group of molecules with a high capacity of suppressing inflammation, oxidative stress, and pain, as well as improving joint function. Mucosate® in capsules (DIAMED-pharma, Russia) is one of currently available complex products with phytocompounds. It contains the NEM® complex (natural eggshell membrane), Harpagophytum root extract, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and manganese sulfate monohydrate.

**Keywords:** osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis, hand osteoarthritis, phytopharmaceuticals, Mucosate capsules, harpagophytum, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Anischenko M.O., Dzhaui 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.

## Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которым в настоящее время страдает примерно 58 млн взрослых в США, а к 2040 г. число случаев возрастет до 78,4 млн в результате увеличения ожидаемой продолжительности жизни и влияния факторов риска, таких как ожирение и гиподинамия [1]. В отчете «Глобальное бремя болезней» за 2020 г. показано увеличение на 9,3 и 8,2 % соответственно стандартизированной по возрасту распространенности ОА и ежегодного коэффициента заболеваемости с 1990 по 2017 гг. [2].

Ключевой особенностью ОА является постепенная потеря суставного хряща и ремоделирование костной ткани с образованием остеофитов и развитием субхондрального склероза. Потеря гликозаминогликанов, дезорганизация коллагена, развитие воспалительной реакции, опосредованной цитокиновым каскадом, — основа патогенеза ОА. В совокупности указанные изменения приводят к нарушению функции суставов и развитию хронической боли [2].

ОА можно рассматривать как комплексное заболевание, поражающее не только хрящевую ткань, но и внутрисуставные и периапартулярные ткани. При ОА может наблюдаться (на примере гонартроза):

- 1) дегенерация мениска с потерей биомеханических свойств;
- 2) гипертрофия синовиальной оболочки, приводящая к увеличению концентрации воспалительных цитокинов и катаболических ферментов (металлопротеаз);
- 3) повреждение субхондральной кости, характеризующееся наличием участков фиброза и остеонекроза, образованием остеофитов;
- 4) воспаление и фиброз инфрапателлярного жирового тела с потерей механической амортизации;
- 5) ремоделирование околоуставных связок и сухожилий (повышение жесткости и снижение механической прочности) [3–5].

В частности, суставной хрящ является важной составляющей суставного аппарата; вовлечение его в патологический процесс наблюдается у всех пациентов с ОА. На начальной стадии ОА форма протеогликанов начинает изменяться, уменьшается процентный состав

нормальных макромолекулярных комплексов, при этом увеличивается содержание воды в матриксе, что приводит к изменению биомеханических свойств хряща. Данные изменения дополнительно индуцируют аномальную активность хондроцитов, избыточную секрецию протеолитических ферментов и воспалительных маркеров. Основными провоспалительными цитокинами, вовлеченными в ОА, являются интерлейкин (ИЛ) — 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-18, способные тормозить синтез ингибиторов энзимов. В свою очередь, это приводит к увеличению их активности, запуску лизосомального пути клеточного повреждения с разрушением коллагеновых волокон II типа и деградацией макромолекул протеогликана. В ответ на повышение уровня воспалительных маркеров в синовиальной жидкости возникает опосредованная ферментами дегенерация хряща, а в синовиальной жидкости снижается содержание гиалуроновой кислоты и лубрицина. Основными противовоспалительными цитокинами при ОА, которые могут подавлять действия ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , являются ИЛ-4, инсулиноподобный фактор роста, ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [6].

В настоящее время уделяется также большое внимание состоянию субхондральной кости как фактору риска развития и прогрессирования ОА. Исследования на животных показали, что ангиогенная активность субхондральной кости достигает наивысшего уровня на ранней и прогрессирующей стадиях ОА, а затем снижается до нормального на поздней стадии [7]. Субхондральный костный ангиогенез индуцируется аномальным повышением тромбоцитарного фактора роста  $\beta$ . Более того, накопленные данные показали, что гиперваскуляризация и отек субхондральной кости возникают раньше, чем поражение хряща [8].

## Факторы риска остеоартрита

На развитие ОА влияет множество факторов:

- **системные:** пол, этническая принадлежность, гормональный статус, генетические причины, минеральная плотность костной ткани;
- **локальные:** травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, в частности гипермобильность, дисплазия суставов;

- **внешние:** ожирение, специфическая спортивная нагрузка, профессиональные.

Современные данные в области изучения факторов риска свидетельствуют о наличии более тонких механизмов влияния пола на развитие заболевания. Низкий уровень эстрогенов у женщин в постменопаузе, который, как известно, связан с развитием ОА, может способствовать прогрессированию заболевания из-за увеличения потери мышечной массы и функции, провоцирующих нестабильность сустава, а также из-за потери костной массы. Этот процесс у женщин в постменопаузе напоминает изменения в послеродовом периоде, когда за резким падением уровня эстрогена следует активация остеокластов для обеспечения достаточного уровня кальция при лактации. Имеются данные, что ОА ассоциируется с повышением костной плотности, а не с дефицитом костной массы, однако, вероятнее всего, первое способствует прогрессированию ОА, а второе инициирует ОА (переход от высокого метаболизма кости на ранних стадиях к его снижению на поздних стадиях). Еще одним важным открытием является различие в конгруэнтности коленного сустава у мужчин и женщин. Было продемонстрировано, что у женщин нормализованная площадь контакта выше, а значения индекса конгруэнтности ниже по сравнению с мужчинами, что подтверждает более высокий риск развития ОА у лиц женского пола [9, 10]. Обоб-

щенные данные о факторах риска в зависимости от локализаций представлены в табл. 1.

### Клинические проявления

Основные клинические проявления ОА — *боль, деформация и тугоподвижность суставов*. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы:

- **механический тип** характеризуется возникновением боли под влиянием дневной физической нагрузки и ее уменьшением в период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур;
- **непрерывный ночной** проявляется чаще в первой половине ночи, связан с венозным застоем в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления;
- **«стартовые боли»** — этот тип характеризуется кратковременными (15–20 мин) болями, которые возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности. «Стартовые боли» обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит — фрагменты хрящевой и костной деструкции;
- **постоянные боли** обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием синовиита, остеоита;

**Таблица 1.** Факторы риска развития остеоартрита в зависимости от локализаций [11]

**Table 1.** Risk factors for osteoarthritis depending on its location [11]

| ОА суставов кистей<br>Hand OA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Гонартроз<br>Gonarthrosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Коксартроз<br>Coxarthrosis                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Возраст<br>2. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Женский пол<br>4. Female sex<br>5. Профессиональная деятельность<br>5. Professional activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries<br>7. Сила сжатия кисти<br>7. Grip strength<br>8. Гипермобильность суставов<br>8. Joint hypermobility<br>9. Семейный анамнез по ОА<br>9. Family history of OA hand | 1. Возраст<br>1. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Женский пол<br>4. Female sex<br>5. Физическая активность<br>5. Physical activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries<br>7. МПК<br>7. BMD<br>8. Деформации<br>8. Deformations<br>9. Слабость четырехглавой мышцы<br>9. Quadriceps weakness<br>10. Узелки Гебердена<br>10. Heberden's nodes<br>11. Семейный анамнез по ОА<br>11. Family history of OA<br>12. Гипермобильность<br>12. Joint hypermobility | 1. Возраст<br>1. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Физическая активность<br>4. Physical activity<br>5. Профессиональная деятельность<br>5. Professional activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries |

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; МПК — минеральная плотность костной ткани; ОА — остеоартрит.  
*Note.* BMI — body mass index; BMD — bone mineral density; OA — osteoarthritis.

- *нейропатическая боль* проявляется в виде жжения, болевых ощущений в ответ на воздействие неболевого стимула в проекции сустава (аллодиния). Нейропатическая боль реализуется посредством механизмов периферической и центральной сенситизации.

При синовите, помимо боли в суставе, отмечаются утренняя скованность (менее 30 мин) и припухлость сустава. По мере прогрессирования заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно развиваются деформация и тугоподвижность суставов. На снижение объема движений влияют сухожильно-мышечные контрактуры и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей.

В последние годы большое внимание уделяется фенотипированию ОА для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов в условиях первичного звена. Среди многообразия фенотипов ряд авторов выделяют следующие варианты, применимые к трем наиболее распространенным периферическим локализациям ОА: **гонартрозу, коксартрозу и ОА суставов кистей** [12]:

- *воспалительный;*
- *механический (травма, дисплазия, избыточный вес и ожирение, гипермобильность суставов);*
- *ОА с ранним началом;*
- *системный ОА (метаболический, микрокристаллический, гормональный).*

### Лечение

Международной группой экспертов были созданы алгоритмы ведения пациентов с ОА, предназначенные для врачей первичного звена, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также условия направления больного к специалисту (ревматологу). При первичном обращении пациента с болью в суставах необходимо оценить наличие симптомов, называемых «красными флагами» (наличие припухлости суставов, утренней скованности, лихорадки и др.), и направить на консультацию к ревматологу. При отсутствии таковых лечение может проводить врач общей практики в соответствии с клиническими рекомендациями по ОА. Диагностические критерии ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов кистей и алгоритм диагностики представлены в табл. 2 [12].

Поскольку при ОА происходит прогрессирующая потеря структуры и функциональности суставного хряща из-за дисбаланса между анаболическими и катаболическими процессами в хрящевой ткани, необходимы профилактические и терапевтические вмешательства, направленные на улучшение регенерационных способностей суставного хряща. Быстрорастущая распространенность ОА подчеркивает острую необходимость в более эффективной стратегии лечения и поиске новых механизмов возникновения и прогрессирования ОА.

Современные рекомендации по лечению ОА предлагают использовать немедикаментозную терапию (табл. 3), фармакологические методы и хирургическое лечение. Спектр немедикаментозных и медикаментозных подходов в лечении гонартроза, коксартроза и ОА суставов кистей представлен в табл. 4. В последние годы большой интерес вызвали фитофармацевтические препараты и средства природного происхождения, которые включают гетерогенный класс молекул с большим потенциалом подавления воспаления, боли и улучшения функции суставов [19] (табл. 5).

Преимуществом большинства нутрицевтических молекул является плейотропный механизм действия [30], направленный на подавление воспаления и окислительного стресса. Синергетическая интеграция фитофармацевтических препаратов с традиционной терапией может снизить дозировку лекарственных средств и минимизировать вероятность развития побочных эффектов (например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [31].

Одним из современных комплексных средств с фитонутритивными компонентами являются капсулы Мукосат® («ДИАМЕД-фарма», Россия). В его состав входит натуральная мембрана яичной скорлупы (комплекс NEM® – natural eggshell membrane – запатентованная разработка ESM Technologies, LLC, США) – 125 мг, экстракт корня гарпагофитума (200 мг), глюкозамина сульфат (125 мг), хондроитина сульфат (25 мг), марганца сульфата моногидрат (3,08 мг). Принимается по 4 капсулы в день во время еды, которые запивают достаточным количеством воды.

Ключевыми компонентами капсул Мукосат® являются экстракт корня гарпагофитума и комплекс NEM®. Фармакологическая активность *Harpagophytum procumbens* (Мартиния душистая) обусловлена фитокомплексом, содержащим иридоидные глюкозиды (гарпагозид), фенольные гликозиды (актеозид и изоактеозид), моно- и полисахариды, тритерпены (олеаноловая кислота, 3β-ацетилолеаноловая кислота и урсоловая кислота), фитостеролы, фенольные кислоты (кофеиновая, коричная и хлорогеновая кислоты), флавоноиды и летучие соединения. Исследование *in vitro* показало, что *H. procumbens* способен снижать выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) и ингибировать активность металлопротеаз (матриксная металлопротеиназа (ММП) – 1, ММП-3 и ММП-9) в моноцитах человека [20].

Исследования, проведенные на животных, показали, что водный экстракт *H. procumbens* проявлял дозозависимую анальгетическую и противовоспалительную активность [25]. Использование экстракта при лечении пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов представляется эффективным, в том числе благодаря его благоприятному профилю безопасности [32, 33]. Токсикологические оценки *Harpagophytum* указывают на низкую токсичность в моделях на животных

**Таблица 2.** Алгоритм диагностики остеоартрита различных локализаций в практике врача первичного звена (*Diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts, 2019*) [12]

**Table 2.** *Diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts, 2019* [12]

| Гонартроз<br>Gonarthrosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Коксартроз<br>Coxarthrosis                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                 | ОА суставов кистей<br>Hand OA                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в коленном суставе;</li> <li>• knee pain;</li> <li>• возраст старше 50 лет;</li> <li>• age &gt; 50 years;</li> <li>• остеофиты и/или сужение суставной щели на рентгенограмме (давностью &lt;6 мес);</li> <li>• osteophytes and/or joint space narrowing on X-ray (within the last 6 months)</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль;</li> <li>• pain;</li> <li>• сужение суставной щели и/или наличие остеофитов при рентгенографии;</li> <li>• joint space narrowing and/or osteophytes on X-ray</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в кисти/суставах пальцев;</li> <li>• hand finger pain;</li> <li>• остеофиты с/без сужения суставной щели на рентгенограмме;</li> <li>• osteophytes with/without joint space narrowing on X-ray;</li> <li>• семейный анамнез ОА кистей</li> <li>• family history of AO</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist                                                                                                                                                                                                     | Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner                                                                                                                                                  | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist                                                                                                                    | Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner                                                                                                                                                                                                                                                          | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist                                                                                                                                                                                            |
| Типичные рентгенологические признаки ОА<br>Typical radiological signs of OA<br>Соответствие критериям заболевания<br>Meeting diagnostic criteria                                                                                                                                                                                                      | Синовит<br>Synovitis<br>Интерпретация результатов анализа синовиальной жидкости<br>Interpretation of the results of synovial fluid analysis<br>Аномальная, необычная интенсивная боль<br>Abnormal, unusual intense pain<br>Рецидив боли/неэффективность НПВП<br>Recurrent pain/inefficacy NSAIDs | Возраст >50 лет<br>Age > 50 years<br>Типичные рентгенологические признаки ОА<br>Typical radiological signs of OA<br>Соответствие критериям заболевания<br>Meeting diagnostic criteria                                  | Возраст <50 лет<br>Age > 50 years<br>Аномальная и/или продолжительная боль<br>Abnormal and or long-lasting pain<br>Наличие дисплазии сустава, ортопедических нарушений<br>Joint dysplasia, orthopedic disorders | Возраст >50 лет<br>Age > 50 years<br>Женщины в менопаузе<br>Menopausal women<br>Поражение МФС<br>IPJs<br>CMCJs affected<br>Деформация суставов<br>Joint deformity                                                                                                                                                              | Возраст <50 лет<br>Age > 50 years<br>Женщины до менопаузы; и/или Наличие припухлости<br>Premenopausal women; and/or Swelling<br>Поражение ПФС<br>MCPJs affected<br>Псориаз<br>Psoriasis<br>Поражение нескольких суставов<br>Several joints affected<br>Постоянная боль<br>Constant pain |

**Примечание.** МФС — межфаланговые суставы; ЗПС — запястно-пястные суставы; ПФС — пястно-фаланговые суставы; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

**Note.** IPJs—interphalangeal joints; CMCJs—carpometacarpal joints; MCPJs—metacarpophalangeal joints; NSAIDs—nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

[25]. Длительное применение экстракта мартинии душистой безопасно и не связано с развитием токсических эффектов. Краткосрочное и длительное его использование (в среднем 30–60 дней, в нескольких исследованиях — до 54 нед) было представлено как безопасное средство. В публикации обзора 28 клинических испытаний побочные эффекты регистрировались как легкие, носили диспептический характер, что может быть связано с антихолинэстеразным действием гарпагофитума, и встречались лишь у 3 % пациентов. *Harpagophytum procumbens* одобрен немецкой комиссией E (German Commission E, немецкий аналог Food and Drug Administration, FDA) для применения при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата; также традиционно используется в Европе как противовоспалительное и обезболивающее средство растительного происхождения [34, 35].

Так, в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях была подтверждена сопоставимость анальгетического эффекта 60 мг гарпагозидов и 12,5 мг рофекоксиба, принимаемых для лечения хронической боли в пояснице; а также гарпагозидов с диацереином у пациентов с остеоартритом [36, 37].

Профиль клинической эффективности и безопасности гарпагофитума представлен широким спектром клинических исследований (табл. 6).

Другим современным нутрицевтиком является комплекс NEM®, созданный на основе мембраны яичной скорлупы (выделенная мембрана частично гидролизует с использованием щадящих ферментативных реакций, что способствует улучшению ее всасывания в желудочно-кишечном тракте при сохранении естественной биологической активности компонентов препарата) [33].

Таблица 3. Немедикаментозная терапия остеоартроза [13]

Table 3. Non-drug therapy of osteoarthritis [13]

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лечебная физкультура<br>Therapeutic exercise                       | Водные упражнения. Аэробика.<br>Упражнения на устойчивость. Мульти-<br>модальные упражнения. Комбинирован-<br>ные упражнения<br>Water exercises. Aerobics. Stability exercises.<br>Multimodal exercises. Combined exercises |
| Управление физическими факторами<br>Management of physical factors | Терапия ультразвуком.<br>Электрическая стимуляция.<br>Гидротерапия.<br>Криотерапия.<br>Термотерапия<br>Ultrasound therapy.<br>Electrical stimulation.<br>Hydrotherapy.<br>Cryotherapy.<br>Thermotherapy                     |
| Вспомогательные устройства<br>Auxiliary devices                    | Ортезы.<br>Трости для ходьбы.<br>Функциональная обувь<br>Orthoses.<br>Walking sticks.<br>Functional shoes                                                                                                                   |
| Школы для пациентов<br>Patients' education                         | Обучение и изменение образа жизни<br>Education and lifestyle changes                                                                                                                                                        |
| Альтернативная медицина<br>Alternative medicine                    | Акупунктура и мануальная терапия<br>Acupuncture and manual therapy                                                                                                                                                          |

NEM® содержит природные глюкозамингликаны, включая хондроитина сульфат, глюкозамин, гиалуроновую кислоту, коллаген 1-го типа, кальций, магний, аминокислоты. Механизм действия комплекса NEM® реализуется через механизм пероральной десенсибилизации за счет воздействия на NF-κB, в ходе которого происходит модуляция иммунного ответа, уменьшение воспаления и окислительного стресса (за счет подавления экспрессии циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы) [25, 40, 41]. Кроме того, комплекс NEM® воздействует на систему провоспалительных цитокинов – ФНО-α, интерферон-γ, IL-1β, IL-6, матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), простагландин E2, что приводит к снижению воспаления, боли и торможению деградации суставного хряща (снижение маркеров деградации суставного хряща в моче – олигомерного матриксного белка хряща и фрагментов коллагена 2-го типа – СТХ-II, увеличение объема суставного хряща на животных моделях) [42]. Эффективность комплекса NEM® показана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, где участвовали 67 пациентов с гонартрозом I–III стадий (500 мг комплекса NEM®/плацебо, ежедневный пероральный прием в течение 8 нед). Использование NEM® продемонстрировало статистически значимый ответ на терапию по сравнению с плацебо во всех временных точках в отношении боли и скованности. Динамика среднего показателя боли (снижение на 15,9 %,  $p = 0,036$ )

Таблица 4. Обзор международных рекомендаций по лечению гонартроза, коксартроза, остеоартроза суставов кистей (ACR, EULAR, AAOS, OARSI, ESCEO) [15–18]

Table 4. Overview of international treatment guidelines for hand gonarthrosis, coxarthrosis, and osteoarthritis (ACR, EULAR, AAOS, OARSI, ESCEO) [15–18]

| Рекомендации<br>Recommendations                                                                                                                                                                                                   | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(ГА)<br>2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                   | Г<br>GA                 | КА<br>CA | ОА СК<br>HOA | Г<br>GA                     | КА<br>CA | ОА<br>СК<br>HOA | Г<br>GA                   | КА<br>CA | Г<br>GA                     | КА<br>CA |                                                |
| Немедикаментозное лечение<br>Non-drug therapies                                                                                                                                                                                   |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Снижение веса рекомендуется для людей с избыточной массой тела и ожирением<br>Weight loss is recommended for overweight and obese people                                                                                          | ○                       | ○        |              | ○                           | ○        |                 | ○                         |          | ○                           | △        |                                                |
| Программы самоуправления/<br>обучения<br>Self-management/education programs                                                                                                                                                       | ○                       | ○        | ○            | ○                           | ○        | ○               | ○                         |          | ○                           | ○        | ○                                              |
| Физические упражнения — аэробные упражнения, нервно-мышечные тренировки, изометрические упражнения, рекомендуются комбинации<br>Physical exercises — aerobic neuromuscular, and isometric exercises; a combination is recommended | ○                       | ○        | ○            | ○                           | ○        | ○               | ○                         |          | ○                           | ○        | ○                                              |
| Сбалансированная тренировка<br>Balanced exercises                                                                                                                                                                                 | △                       | △        |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        |                                                |

Продолжение табл. 4

Continuation of table 4

| Рекомендации<br>Recommendations                                                                                                                                                                                         | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(ГA)<br>2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | ГA<br>GA                | KA<br>CA | OA CK<br>HOA | ГA<br>GA                    | KA<br>CA | OA<br>CK<br>HOA | ГA<br>GA                  | KA<br>CA | ГA<br>GA                    | KA<br>CA |                                                |
| Немедикаментозное лечение<br>Non-drug therapies                                                                                                                                                                         |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Йога<br>Yoga                                                                                                                                                                                                            | △                       |          |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        |                                                |
| Тай Чи<br>Tai Chi                                                                                                                                                                                                       | ○                       | ○        |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        | ○                                              |
| Когнитивная поведенческая терапия<br>Cognitive behavioral therapy                                                                                                                                                       | △                       | △        | △            |                             |          |                 |                           |          |                             | ⊕        |                                                |
| Акупунктура<br>Acupuncture                                                                                                                                                                                              | △                       | △        | △            |                             |          |                 | ⊗                         |          | ⊕                           | ⊕        |                                                |
| Ортезирование (настоятельно рекомен-<br>довано для 1 ЗПС, условная рекоменда-<br>ция — для других суставов кистей)<br>Orthosis (strongly recommended<br>for 1 CMCJ; conditionally recommended for<br>other hand joints) |                         |          | △<br>○       |                             |          | ○               |                           |          |                             |          | ○                                              |
| Чрескожная электрическая стимуляция<br>нервов<br>Percutaneous electrical nerve stimulation                                                                                                                              | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ◊                         |          |                             |          |                                                |
| Термотерапия<br>Thermotherapy                                                                                                                                                                                           |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Парафинотерапия<br>Paraffin therapy                                                                                                                                                                                     |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Кинезиотейпирование (для 1 ЗПС)<br>Kinesio taping (for 1 CMCJ)                                                                                                                                                          |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Медикаментозное лечение<br>Pharmacotherapy                                                                                                                                                                              |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Оральные НПВП<br>Oral NSAIDs                                                                                                                                                                                            | ○                       | ○        | ○            |                             | ○        | ○               | ○                         | ○        | ○                           | △        | ○                                              |
| Топические НПВП<br>Topical NSAIDs                                                                                                                                                                                       | ○                       |          | △            |                             |          | ○               | ○                         | ○        | ○                           |          | ○                                              |
| Ацетаминофен<br>Acetaminophen                                                                                                                                                                                           |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          | △                                              |
| Трамадол<br>Tramadol                                                                                                                                                                                                    | △                       | △        | △            |                             |          |                 | ○                         |          |                             |          | △                                              |
| Другие опиоиды<br>Other opioids                                                                                                                                                                                         | ⊕                       | ⊕        |              |                             |          |                 |                           |          | ⊕                           | ⊕        | △                                              |
| Дулоксетин<br>Duloxetine                                                                                                                                                                                                | △                       | △        | △            |                             |          |                 |                           |          | △                           | ⊕        | △                                              |
| Гиалуроновая кислота (в/с)<br>Hyaluronic acid (intra-articular)                                                                                                                                                         | ⊕                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ⊗                         | ⊗        | △                           | ⊕        | △                                              |
| Глюкокортикоиды (в/с)<br>Glucocorticoids (intra-articular)                                                                                                                                                              | ○                       | ○        | △            |                             |          | △               | ◊                         | ○        | △                           | △        | △                                              |
| Хондроитина сульфат<br>Chondroitin sulfate                                                                                                                                                                              | ⊗                       | ⊗        | △            |                             |          | ○               | ⊗                         |          |                             |          | ○                                              |

Окончание табл. 4

End of table 4

| Рекомендации<br>Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(ГА)<br>2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ГА<br>GA                | КА<br>CA | ОА СК<br>HOA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA | ОА<br>СК<br>HOA | ГА<br>GA                  | КА<br>CA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA |                                                |
| Медикаментозное лечение<br>Pharmacotherapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |
| Глюкозамин сульфат<br>Glucosamine sulfate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ⊗                         |          |                             |          | ○                                              |
| Инъекции факторов роста или обогащенной тромбоцитами плазмы<br>Injections with growth factors or platelet-rich plasma                                                                                                                                                                                                                                                  | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ◊                         |          |                             |          |                                                |
| <div><div>○ Настоятельно рекомендовано<br/>Strongly recommended</div><div>△ Условно рекомендовано<br/>Conditionally recommended</div><div>⊕ Условно рекомендовано против<br/>Conditionally recommended against</div><div>⊗ Настоятельно рекомендовано против<br/>Strongly recommended against</div><div>◊ Неубедительно<br/>No evidence for recommendation</div></div> |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |                                                |

**Примечание.** ГА – гонартроз; КА – коксартроз; в/с – внутрисуставно; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons; OARSI – Osteoarthritis Research Society International; ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis; Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; ЗПС – запястно-пястный сустав; ОАСК – остеоартрит суставов кистей.

Note. GA – gonarthrosis; CA – coxarthrosis; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons; OARSI – Osteoarthritis Research Society International; ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis; Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; CMJ – carpometacarpal joints; HOA – hand osteoarthritis.

Таблица 5. Обзор фитопрепаратов и нутрицевтических средств, используемых в лечении остеоартроза (на примере гонартроза)

Table 5. Overview of phytopharmaceuticals and nutraceuticals used in the treatment of osteoarthritis (on the example of gonarthrosis)

| Фитосоединение<br>Phytochemical                                                                                                              | Суточная доза<br>Daily dose | Фармакологические<br>точки приложения<br>Pharmacological targets | Влияние на ОА<br>Effect on OA                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антоцианы из гранатового сока [20]<br>Anthocyanins from pomegranate juice [20]                                                               | 300–600 мг/mg               | IL-1β, TNF-α, CCR2, NF-κB, JNK-MAPK, ROS, NO, COX-2, PGE2        | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                               |
| Ацетил-кето-β-босвеллиевая кислота (из <i>Boswellia serrata</i> ) [21]<br>Acetyl-keto-β-boswellic acid (from <i>Boswellia serrata</i> ) [21] | 150–250 мг/mg               | iNOS, NF-κB, COX, LOX                                            | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                               |
| Капсаицин (из перца чили) [22]<br>Capsaicin (from chili pepper) [22]                                                                         | 10 мг/mg                    | TRPV1 agonist                                                    | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                               |
| Куркумин (из <i>Curcuma longa</i> ) [23]<br>Curcumin (from <i>Curcuma longa</i> ) [23]                                                       | 1000–3000 мг/mg             | IL-1β, TNF-α, NF-κB, COX-2, PGE2                                 | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC, скованность, функция и общее состояние,<br>↓ использование анальгетиков и НПВП<br>↓ pain (VAS, WOMAC), stiffness, function, and general condition<br>↓ use of analgesics and NSAIDs |
| Эпигаллокатехин 3-галлат (из зеленого чая) [24]<br>Epigallocatechin-3-gallate (from green tea) [24]                                          | 400–1000 мг/mg              | IL-1β, TNF-α, CCR2, NF-κB, JNK-MAPK, ROS, NO, COX-2, PGE2        | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                               |

Окончание табл. 5

End of table 5

| Фитосоединение<br>Phytochemical                                           | Суточная доза<br>Daily dose                                                                    | Фармакологические<br>точки приложения<br>Pharmacological targets        | Влияние на ОА<br>Effect on OA                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гарпагофитум (мартиния<br>душистая) [25]<br>Harpagophytum procumbens [25] | В пересчете<br>на гарпагозид<br>от <30 до >100 мг<br>Between <30 and<br>>100 mg in harpagoside | IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ,<br>COX-2, iNOS, NF- $\kappa$ B    | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC, ↓<br>потребность в НПВП, ↓ синтез ММП,<br>хондропротекторное действие<br>↓ pain (VAS, WOMAC)<br>↓ need for NSAIDs<br>↓ production of MMPs<br>chondroprotective effect                                                                                                                   |
| Гингеролы (из имбиря)<br>[26, 27]<br>Gingerols (from ginger) [26, 27]     | 250–400 мг имбиря<br>(5 % гингеролов)<br>250–400 mg of ginger<br>(5 % gingerols)               | iNOS, NF- $\kappa$ B, агонист<br>TRPV1/TRPV1 agonist                    | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Метилсульфонилметан [28]<br>Methylsulfonylmethane [28]                    | 500–1500 мг/мг                                                                                 | NF- $\kappa$ B, IL-1, IL-6,<br>IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ROS,<br>COX | ↓ боль по ВАШ, боль по шкале WOMAC,<br>скованность, функция, ↑ качества жизни<br>по шкале SF-36, ↑ общей оценки состоя-<br>ния здоровья пациента и врачами<br>↓ pain (VAS, WOMAC), stiffness, function<br>↑ quality of life (SF-36)<br>↑ general health condition (both estimated by<br>doctors and patient-reported) |
| Пикногенол [29]<br>Pycnogenol [29]                                        | 100–200 мг/мг                                                                                  | MMPs, COX-1, – 2,<br>NF- $\kappa$ B, ROS                                | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Примечание.** CCR2 – СС хемокиновый рецептор типа 2; CD44 – кластер дифференцировки 44; COX – циклооксигеназа; IL – интерлейкин; GAGs – гликозаминогликаны; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; MMPs – матриксные металлопротеиназы; LOX – липоксигеназа; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа В; NO – оксид азота; НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат; OA – остеоартрит; PGE2 – простагландин E2; RHAMM – рецептор подвижности, опосредованной гиалуроновой кислотой; ROS – активные формы кислорода; SF-36 – короткая анкета из 36 вопросов; TGF – фактор роста опухоли; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; TNF – фактор некроза опухоли; VAS – визуальная аналоговая шкала; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; WOMAC – университет Западного Онтарио и Макмастера; ↓ – снижение; ↑ – улучшение.

**Note.** CCR2 – C–C chemokine receptor type 2; CD44 – cluster of differentiation 44; COX – cyclooxygenase; IL – interleukin; GAGs – glycosaminoglycans; ICAM-1 – inter-cellular adhesion molecule 1; MMPs – matrix metalloproteinases; LOX – lipoxygenase; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B; NO – nitric oxide; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug; OA – osteoarthritis; PGE2 – prostaglandin E2; RHAMM – receptor for hyaluronan-mediated motility; ROS – reactive oxygen species; SF 36 – Short Form-36; TGF – tumor growth factor; TLR4 – toll-like receptor 4; TNF – tumor necrosis factor; VAS – visual analog scale; VEGF – vascular endothelial growth factor; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; ↓ – decrease; ↑ – improvement.

**Таблица 6.** Доказательная база по оценке клинической эффективности и безопасности *Harpagophytum procumbens* при различных заболеваниях (с 1971 по 2021 гг.) [25]

**Table 6.** Evidence confirming clinical efficacy and safety of *Harpagophytum procumbens* in patients with different diseases (published between 1971 and 2021) [25]

| Количество исследований<br>Number of studies               | Нозология<br>Disease                                                                                                                                                                   | Число пациентов<br>Number of patients |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 11 РКИ<br>11 RCTs                                          | Остеоартрит<br>Osteoarthritis                                                                                                                                                          | 826                                   |
| 7 РКИ<br>7 RCTs                                            | Мышечно-скелетная боль (боль в нижней части спины)<br>Musculoskeletal pain (lower back pain)                                                                                           | 672                                   |
| 39 наблюдательных исследований<br>39 observational studies | Остеоартрит, мышечно-скелетная боль, эндометриоз, сахарный диабет, гиперхолестеринемия<br>Osteoarthritis, musculoskeletal pain, endometriosis, diabetes mellitus, hypercholesterolemia | 12 000                                |

**Примечание.** РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

**Note.** RCT – randomized clinical trial.

и среднего показателя скованности (снижение на 12,8 %,  $p = 0,024$ ) по сравнению с плацебо была клинически значимой уже на 10-й день применения [43]. В открытом клиническом исследовании, проведенном в Италии, пациентов с ОА коленного сустава ( $n = 25$ ) было показано, что прием 500 мг в день комплекса NEM® в течение 4 нед способствует не только уменьшению боли (на 40,6 % через 10 дней приема и на 66,4 % через 30 дней приема;  $p < 0,001$ ) и скованности (на 22,2 %,  $p = 0,009$ ; и на 59,7 %,  $p < 0,001$  соответственно), но и статистически значимому снижению на 78,3 % ( $p = 0,017$ ) использования анальгезирующей терапии в течение 30 дней исследования [44].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (Турция, 160 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии), прием 500 мг/сут комплекса NEM® способствовал уменьшению боли по WOMAC на 22 % ( $p < 0,0001$ ) и скованности на 24 % ( $p = 0,004$ ) от исходного уровня уже через 7 дней [45].

Это имело существенное значение, так как уменьшение потребления нестероидных противовоспалительных препаратов повышало безопасность терапии пациентов с ОА.

### Заключение

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, эффективный контроль симптомов боли и воспаления, замедление прогрессирования болезни — основные точки приложения фармакологических методов лечения ОА, значимым преимуществом обладают средства, состоящие из синергично дополняющих друг друга компонентов, такие как капсулы Мукосат®. Их применение перспективно с точки зрения повышения эффективности и безопасности комбинированной терапии ОА, что особенно важно для пациентов с высокими рисками развития кардиоваскулярных катастроф и побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hootman J.M., Helmick C.G., Barbour K.E. et al. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US Adults, 2015–2040. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(7):1582–7. DOI: 10.1002/art.39692.
- Safiri S., Kolahi A.A., Smith E. et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):819–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012;64:1697–707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Belluzzi E., Macchi V., Fontanella C.G. et al. Infrapatellar fat pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2020;21:6016. DOI: 10.3390/ijms21176016.
- Englund M., Guermazi A., Lohmander S.L. The role of the meniscus in knee osteoarthritis: A cause or consequence? *Radiol Clin N Am* 2009;47:703–12. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.03.003.
- Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments. *Mol Med Rep* 2022;25(3):99. DOI: 10.3892/mmr.2022.12615.
- Saito M., Sasho T., Yamaguchi S. et al. Angiogenic activity of subchondral bone during the progression of osteoarthritis in a rabbit anterior cruciate ligament transection model. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(12):1574–82. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.023.
- Beverly M.C., Murray D.W. Subchondral physiology and vasculo-mechanical factors in load transmission and osteoarthritis. *Bone Joint Res* 2021;10(9):571–3. DOI: 10.1302/2046-3758.109.BJR-2021-0031.R1.
- Hardcastle S.A., Dieppe P., Gregson C.L. et al. Osteoarthritis and bone mineral density: Are strong bones bad for joints? *BoneKey Rep* 2015;4:624. DOI: 10.1038/bonekey.2014.119.
- Peshkova M., Lychagin A., Lipina M. et al. Gender-related aspects in osteoarthritis development and progression: A Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2767. DOI: 10.3390/ijms23052767.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашева Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kasheva N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal* 2019;13(2):9–21 (In Russ.).]
- Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res* 2019;31(1):19–30. DOI: 10.1007/s40520-018-1077-8.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р. и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. Современная ревматология 2019;13(4):143–7. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-143-147. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Babaeva A.R. et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Modern Rheumatology Journal* 2019;13(4):143–7 (In Russ.).]
- Mao L., Wu W., Wang M. et al. Targeted treatment for osteoarthritis: drugs and delivery system. *Drug Deliv* 2021;28(1):1861–76. DOI: 10.1080/10717544.2021.1971798.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA* 2021;325(6):568–78. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR

- recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
17. 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 Care Res (Hoboken)* 2020; 72(2):149–62. DOI: 10.1002/acr.24131.
  18. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol* 2020;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
  19. 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.
  20. Kaye A.D., Baluch A., Kaye A.M. Mineral, Vitamin, and Herbal Supplements. In: Fleisher L.A. (editor). *Anesthesia and Uncommon Diseases* (Sixth Edition). W.B. Saunders, 2012, pp. 470–487.
  21. Ghoochani N., Karandish M., Mowla K. et al. The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *J Sci Food Agric* 2016; 96:4377–81. DOI: 10.1002/jsfa.7647.
  22. Belcaro G., Dugall M., Luzzi R. et al. FlexiQule (Boswellia extract) in the supplementary management of osteoarthritis: A supplement registry. *Minerva Med* 2014;105 (6 Suppl 2):9–16. PMID: 26076376.
  23. Schnitzer T.J., Pelletier J.P., Haselwood D.M. et al. Civamide cream 0.075% in patients with osteoarthritis of the knee: A 12-week randomized controlled clinical trial with a longterm extension. *J. Rheumatol* 2012;39(3):610–20. DOI: 10.3899/jrheum.110192.
  24. Kuptniratsaikul V., Dajpratham P., Taechaapornkul W. et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clin. Interv. Aging* 2014;9:451–8. DOI: 10.2147/CIA.S58535.
  25. Hashempur M.H., Sadrneshin S., Mosavat S.H. et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2018;37(1):85–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.004.
  26. Brendler T. From Bush Medicine to Modern Phytopharmaceutical: A Bibliographic Review of Devil's Claw (*Harpagophytum* spp.). *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(8):726. DOI: 10.3390/ph14080726.
  27. Altman R.D., Marcussen K.C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2531–8. DOI: 10.1002/1529-0131 (200111)44:11<2531:aid-art433>3.0.co; 2-j.
  28. Rondanelli M., Riva A., Morazzoni P. et al. The effect and safety of highly standardized Ginger (*Zingiber officinale*) and echinacea (*Echinacea angustifolia*) extract supplementation on inflammation and chronic pain in NSAIDs poor responders. A pilot study in subjects with knee arthrosis. *Nat Prod Res* 2017;31(11):1309–13. DOI: 10.1080/14786419.2016.1236097.
  29. Pagonis T.A., Givissis P.A., Kritis A.C. et al. The effect of methylsulfonylmethane on osteoarthritic large joints and mobility. *Int J Orthop* 2014;1(1):19–24. DOI: 10.6051/j.issn.2311-5106.2014.01.7.
  30. Cisar P., Jany R., Waczulikova I. et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008;22(8):1087–92. DOI: 10.1002/ptr.2461.
  31. 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.
  32. Chantre P., Cappelaere A., Leblan D. et al. Efficacy and tolerance or *Harpagophytum procumbens* versus diacerein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000;7(3):177–84. DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80001-X.
  33. Chrubasik S., Model A., Pollak S. et al. A randomised double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology*. 2003;42:141–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keg053.
  34. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A. et al. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2018;13:285–95. DOI: 10.2147/CIA.S153782.
  35. Chrubasik S., Thanner J., Kunzel O. et al. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002;9(3):181–94. DOI: 10.1078/0944-7113-00140.
  36. Wegener T., Lupke N.P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC). *Phytother Res* 2003;17(10):1165–72. DOI: 10.1002/ptr.1322.
  37. Blumenthal M. The Complete German Commission Monographs. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
  38. Herbal medicine: summary for the public: Devil's claw root. *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 2016, 22 November. EMA/571858/2016. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public_en.pdf).
  39. Wedekind K.J., Ruff K.J., Atwell C.A. et al. Beneficial effects of natural eggshell membrane (NEM) on multiple indices of arthritis in collagen-induced arthritic rats. *Mod Rheumatol* 2017;27(5):838–48. DOI: 10.1080/14397595.2016.125972.
  40. Ruff K.J., Durham P.L., O'Reilly A. et al. Eggshell membrane hydrolyzates activate NF- $\kappa$ B *in vitro*: possible implications for *in vivo* efficacy. *J Inflamm Res* 2015;8:49–57. DOI: 10.2147/JIR.S78118.
  41. Sim B.Y., Bak J.W., Lee H.J. et al. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on monosodium iodoacetate-induced arthritis in rats. *J Nutr Health* 2015;48(4):310–8. DOI: 10.4163/JNH.2015.48.4.310.
  42. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- $\alpha$  levels after *in vitro* digestion. *J Med Food* 2012;15(4):360–8. DOI: 10.1089/jmf.2011.0197.
  43. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W. et al. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol* 2009;28(8):907–14. DOI: 10.1007/s10067-009-1173-4.
  44. Brunello E., Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int. J Clin Med* 2016;7(2):169–75. DOI: 10.4236/ijcm.2016.72017.
  45. Eskiurt N., Saridoğan M., Senel K. et al. Efficacy and Safety of Natural Eggshell Membrane (NEM®) in Patients with Grade 2/3 Knee Osteoarthritis: A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Single-crossover Clinical Study. *J Arthritis* 2019;8(4):285.

**Вклад авторов:**

Н.А. Шостак: подготовка к рукописи, анализ данных, редактирование рукописи;

Н.Г. Правдюк: анализ литературы, написание рукописи.

М.О. Анищенко, М.С. Джауари: подготовка материалов для рукописи, работа с текстом и списком литературы.

**Authors' contributions**

N.A. Shostak: preparation for the manuscript, data analysis, editing the article;

N.G. Pravduk: text writing, search for literary sources.

M.O. Anischenko, M.S. Dzhauari: preparation of materials for the manuscript, work with the text and the list of references.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Н.Г. Правдюк / N.G. Pravduk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

М.О. Анищенко / M.O. Anischenko: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0899>

М.С. Джауари / M.S. Dzhauari: <https://orcid.org/0000-0002-6329-5200>

**Конфликт интересов.** Публикация поддержана компанией «ДИАМЕД-фарма», что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Conflict of interest.** The publication was supported by DIAMED-pharma, which did not affect the authors' conclusions.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** No funding was received for conducting this study.

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K653



## РОЛЬ КУРЕНИЯ КАК ФАКТОРА РИСКА ИНСУЛЬТОВ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

В.В. Гусев<sup>1-3</sup>, Д.А. Медведева<sup>1</sup>, О.А. Львова<sup>1,2</sup>, Н.А. Шамалов<sup>4</sup>, О.П. Ковтун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

<sup>3</sup>ГАОУ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 23 г. Екатеринбурга»; Россия, 620017 Екатеринбург, ул. Старых большевиков, 9;

<sup>4</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Контакты:** Вадим Венальевич Гусев [gusev\\_vadim@inbox.ru](mailto:gusev_vadim@inbox.ru)

Инсульт у молодых пациентов – это заболевание, основу которого представляет ряд известных специфичных факторов: немодифицируемых – диссекция экстракраниальных артерий, тромбофилия, открытое овальное окно и прочие, а также модифицируемых – злоупотребление алкоголем, употребление наркотических веществ, курение и др. В комбинации их воздействие приводит к развитию патологии. Курение служит общепризнанным модифицируемым фактором риска развития инсульта, и риск этот прямо пропорционален количеству выкуриваемой табакосодержащей продукции. Отказ от курения является основой профилактики, неотъемлемой частью лечения и реабилитации пациентов с инсультом. В случае невозможности полного отказа от курения сигарет целесообразно переходить на альтернативные бездымные продукты. В настоящей статье приведены результаты актуальных исследований, посвященных сравнительной оценке риска возникновения инсульта у молодых лиц при употреблении горючих сигарет и бездымных аналогов.

**Ключевые слова:** инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, факторы риска, никотин, молодой возраст, курение, горючие сигареты, бездымные аналоги

**Для цитирования:** Гусев В.В., Медведева Д.А., Львова О.А. и др. Роль курения как фактора риска инсультов в молодом возрасте. Клиницист 2022;16(1):К653. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K653.

### The role of smoking in the development of strokes at a young age

V.V. Gusev<sup>1-3</sup>, D.A. Medvedeva<sup>1</sup>, O.A. Lvova<sup>1,2</sup>, N.A. Shamalov<sup>4</sup>, O.P. Kovtun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repin St., Yekaterinburg 620028, Russia;

<sup>2</sup>Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

<sup>3</sup>Central City Clinical Hospital № 23 of Yekaterinburg; 9 Starykh Bolshevikov St., Yekaterinburg 620017, Russia;

<sup>4</sup>Federal Brain and Neurotechnology Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

**Contacts:** Vadim Venalevich Gusev [gusev\\_vadim@inbox.ru](mailto:gusev_vadim@inbox.ru)

Stroke in young patients is a disease based on a number of known specific non-modifiable factors (extracranial artery dissection, thrombophilia, open oval hole, etc.) and modifiable factors (alcohol abuse, drug use, smoking, etc.), in combination leading to the development of pathology. Smoking is a generally recognized modifiable risk factor for stroke, which is directly proportional to the number of tobacco-containing products smoked. Quitting smoking is the basis of prevention, an integral part of the treatment and rehabilitation of stroke patients. If it is impossible to completely give up smoking combustible cigarettes, it is advisable to switch to alternative smokeless products. This article presents the results of current studies on the comparative assessment of the risk of stroke in young people when using combustible cigarettes and smokeless analogues.

**Keywords:** stroke, acute cerebrovascular accident, risk factors, nicotine, young age, smoking, combustible cigarettes, smokeless analogues

**For citation:** Gusev V.V., Medvedeva D.A., Lvova O.A. et al. The role of smoking in the development of strokes at a young age. Klinitsist = The clinician 2022;16(1):K653. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K653.

## Введение

В настоящее время инсульт, или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), относится к наиболее значимым болезням цивилизации, оказывающим серьезное влияние на здоровье и качество жизни. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения, ОНМК занимает 2-е место в мире среди причин смертности и составляет 11 % от общего числа смертей.

Несмотря на то что большинство случаев ОНМК диагностируется у пожилых пациентов, значительное число людей (приблизительно 10 % от всех случаев) страдают от 1-го в анамнезе ОНМК в возрасте до 50 лет (так называемые молодые инсульты) [1]. Частота встречаемости ОНМК у молодых лиц (от 18 до 49 лет) может быть объяснена ростом числа основных сосудистых факторов риска его развития [2, 3]. В частности, у молодых людей распространены такие известные факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, курение, имеющие тенденцию к распространению в популяции в течение последних лет. Курение — один из самых значимых и при этом модифицируемых факторов развития ОНМК: увеличивает риск его развития приблизительно в 2 раза, о чем свидетельствуют масштабные исследования последних лет. Известно, что риск ишемического события возрастает пропорционально увеличению количества употребляемых сигарет в сутки [4–6].

В 2016 г. под руководством Минздрава России проведено репрезентативное эпидемиологическое исследование «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака» (Global adult tobacco survey, GATS). По данным исследования, 36,4 млн (30,5 %) взрослых постоянно употребляют табак в любом виде (среди мужчин — 49,8, среди женщин — 14,5 %) [7].

## Курение как фактор риска цереброваскулярных заболеваний

Смертность от ОНМК, ассоциированная с курением, в России на 2019 г. составила [8]:

- от ишемического ОНМК — 23 365 случаев, в том числе среди мужчин — 18 459, среди женщин — 4906;
- от геморрагического ОНМК — 9761 случай, в том числе среди мужчин — 7189, среди женщин — 2572.

В популяции молодых лиц курение сигарет остается важным фактором риска, как показало популяционное исследование случай — контроль, посвященное риску ишемического ОНМК у мужчин в возрасте от 15 до 49 лет [4]. Так, среди текущих курильщиков по сравнению с никогда не курившими лицами наблюдался

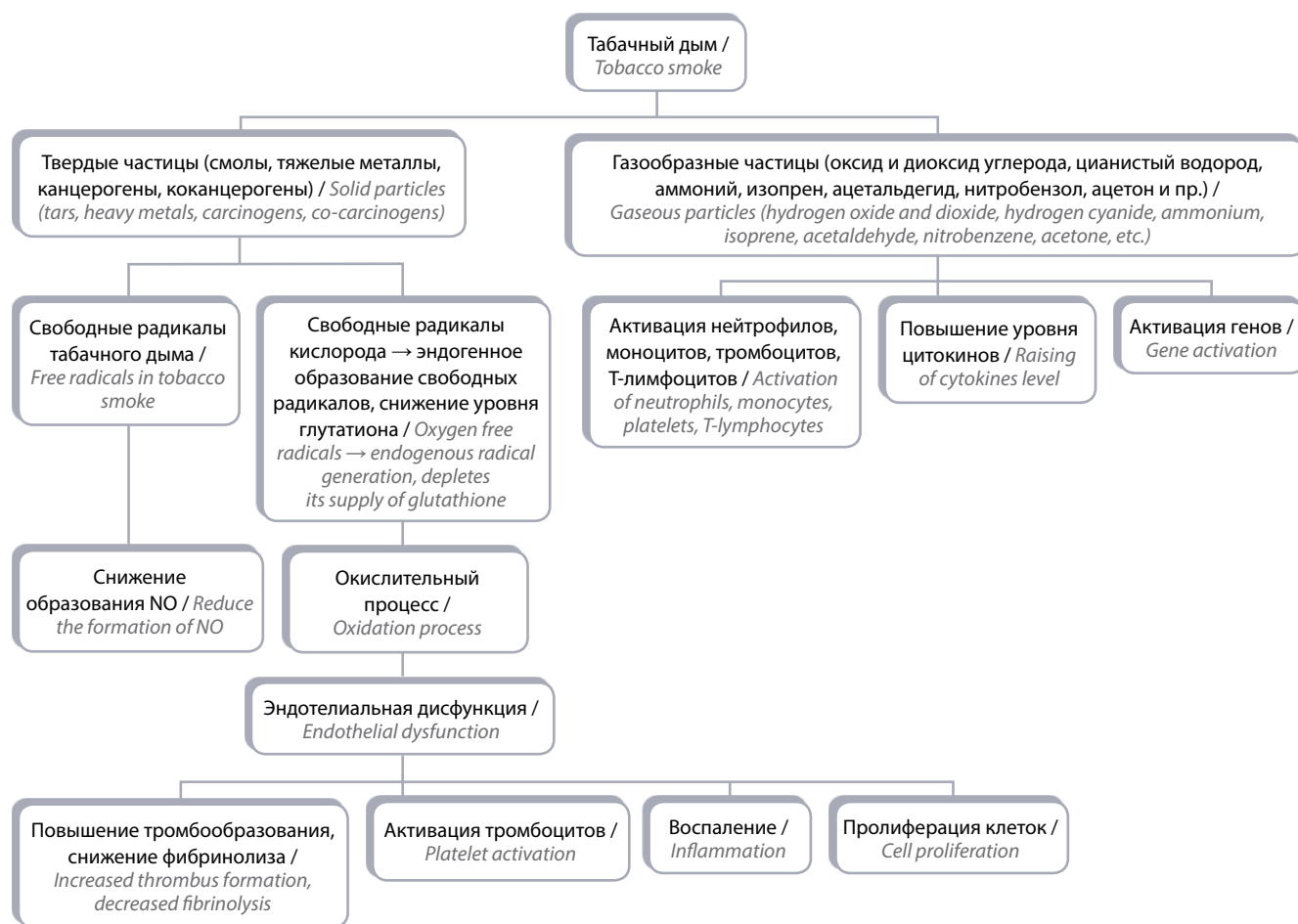
более высокий риск ОНМК: отношение шансов (ОШ) 1,88 [4]. В частности, зависимость доза — ответ между курением и риском развития ОНМК зафиксирована для курящих менее 11 сигарет как ОШ 1,46, для курящих более 40 сигарет в день — как ОШ 5,66. В популяционном исследовании случай—контроль (466 пациентов с ОНМК и 604 здоровых человека в возрасте от 15 до 49 лет) для женщин зарегистрирован аналогичный значительно более высокий риск развития ОНМК у текущих курильщиц по сравнению с никогда не курившими (ОШ 2,6,  $p < 0,0001$ ) [5]. Зависимость доза — ответ продемонстрировала самый высокий риск ОНМК у лиц, которые курили 40 и более сигарет в день (ОШ 9,1). Анализ перекрестных исследований позволил сделать вывод, что в самой молодой подгруппе пациентов в возрасте от 18 до 24 лет распространенность курения среди мужчин превышает 50 %, среди женщин — 40 % [1].

## Гипотезы патогенеза

Основную роль в патогенетических процессах развития ОНМК при курении табакосодержащей продукции играют микрочастицы и компоненты сигаретного дыма. Важные звенья изменения гемостатического процесса представлены на рисунке. В результате изменения микроциркуляции возникает дисбаланс антитромботических/протромботических и профибринолитических/антифибринолитических факторов, что способствует возникновению и распространению тромбоза.

Никотин — единственное известное вещество в сигаретном дыме, вызывающее привыкание. Влияние никотина на тромбоциты, фибриноген, тканевой активатор плазминогена (t-PA) или ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) незначительно: он играет второстепенную роль в развитии тромбоза. Однако никотин вызывает спазм сосудов, как следствие — повышение уровня артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений, что в совокупности с вышеупомянутым изменением микроциркуляции усугубляет спазм, а это может привести к развитию как ишемического, так и геморрагического ОНМК.

Вред курения неоспорим, и у курильщиков риск развития ОНМК возрастает в 2 раза и более по сравнению с лицами, никогда не употреблявшими табачную продукцию, и лицами, которые бросили курить более 10 лет назад [1–3, 6]. На этапе профилактики развития ОНМК, в ходе лечения при реабилитации пациентов, перенесших данное заболевание, одним из основных мероприятий служит отказ от курения. Однако существует группа больных, которые по тем или иным причинам не готовы отказаться от вредной привычки.



Влияние компонентов табачного дыма на изменения микроциркуляции  
Influence of components of tobacco smoke on changes in microcirculation

Для такой категории пациентов существуют альтернативные решения — замена традиционных сигарет на источники никотина, исключаяющие горение.

Никотин вызывает зависимость и не является безвредным для организма. Однако вопреки популярному заблуждению никотин не служит основной причиной заболеваний, ассоциированных с курением [9]. В настоящее время различные организации в системе здравоохранения принимают и поддерживают следующую точку зрения: основными факторами развития болезней, связанных с курением, служат продукты горения, а не никотин [10]. Исследования показали, что с повышением температуры табака (в горячих сигаретах он нагревается до 900 °С) повышается количество образующихся вредных химических веществ (смолы — полициклические ароматические углеводороды, простые и сложные фенолы) [11].

### Варианты альтернативы курению

В настоящее время на рынке, помимо традиционных сигарет, широко представлены так называемые бездымные альтернативы. Можно условно разделить их на 2 группы: нагреваемый табак и устройства для его

употребления, работающие по принципу heat-not-burn (нагревание без горения), и электронные сигареты (устройства для вейпинга). Устройства для нагревания табака при использовании не выделяют табачный дым в отличие от горящих сигарет. В таких устройствах heat-not-burn используется табак, обработанный особым образом и помещенный в специальные табачные стики. Они вставляются в устройство, где происходит контролируемое нагревание табака, исключаяющее его горение, что значительно снижает количество вредных и потенциально вредных веществ в табачном паре по сравнению с дымом горящей сигареты.

Электронные сигареты — другая альтернатива традиционным сигаретам, но, в отличие от систем нагревания табака, в них используется не табак, а специальная жидкость — как никотинсодержащая, так и не содержащая никотин, которая нагревается в диапазоне от 100 до 250 °С. В электронных испарителях нагревательный элемент испаряет жидкость, превращая ее в пар, в котором нет продуктов горения, присутствующих в табачном дыме.

Вопрос применения альтернативных способов доставки никотина дискуссионен. Имеются данные,

что переход на альтернативные бездымные технологии не уменьшает число выкуриваемых табачных изделий, не способствует отказу от курения [12]. В то же время, в обзоре результатов масштабных исследований связи альтернативных источников никотина и риска ишемических событий проанализированы данные 161 529 участников в возрасте от 18 до 44 лет. Оценивались: сопутствующие заболевания, анамнез курения, источник никотина (традиционные или электронные сигареты, совместное употребление нескольких источников никотина). Доказано, что совместное использование электронных и традиционных сигарет связано с увеличением в 2,91 раза вероятности ОНМК по сравнению с некурящими, а также в 1,83 раза по сравнению с текущими потребителями только горячих сигарет. Риск развития ОНМК у пользователей только электронных сигарет по сравнению с некурящими не отличался. Вероятность ОНМК была ниже у потребителей только электронных сигарет по сравнению с теми, кто в настоящее время употребляет только горячие сигареты [13]. Из-за высокой распространенности курения среди молодых пациентов, а также взаимосвязи доза — ответ между курением и повышенным риском ОНМК курение сигарет представляет одну из наиболее подходящих целей для первичной профилактики «инсульта молодых людей» среди модифицируемых факторов риска [4, 5].

По данным российского Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (GATS) за 2009—2016 гг., относительное снижение распространенности табакокурения составило 21,5, пассивного курения в домах — 33,4, на рабочих местах — 37,3, в ресторанах — 74,7, в общественном транспорте — 56,7 % [14]. Снижение употребления населением табачной продукции обусловлено не только государственными мерами (издание Федерального закона от 31 июля 2020 г. № 303-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции», поддержка и развитие спорта, молодежная политика и др.), но и повышением приверженности населения к здоровому образу жизни и сознательному

отказу от курения, чему способствует создание различных общественных организаций, школ отказа от курения, горячей линии Консультативного телефонного центра помощи в отказе от потребления табака, созданного в рамках программы «Здоровая Россия».

Информирование населения об имеющихся рисках при употреблении табачной и никотиновой продукции, а также мотивация к отказу от их употребления относятся к ряду приоритетных задач здравоохранения в рамках управления курением как фактором риска развития ОНМК [6].

Стоит отметить, что в клинической практике, помимо непосредственной оценки состояния здоровья пациента с никотиновой зависимостью, широко используются тесты, которые в совокупности определяют прогноз возможности отказа от курения у конкретного пациента:

- тест Фагерстрема (K.O. Fagerstrom) для оценки выраженности никотиновой зависимости;
- анкета Д. Хорна (D. Horn) для определения типа курительного поведения;
- опросник Дж. Прохаска (J.O. Prochaska) для оценки мотивации к отказу от курения.

При отсутствии у пациента мотивации для отказа от курения необходимо рассмотреть использование концепции снижения вреда, предусматривающей переход на альтернативные бездымные технологии для минимизации негативного влияния смол и токсичных веществ.

### Закключение

Инсульт, дебютирующий в молодом возрасте, — это многофакторное заболевание. Отказ от курения лежит в основе мер первичной и вторичной профилактики, считается важнейшим компонентом лечения и реабилитации пациентов. Курение как модифицируемый фактор риска инсульта требует персонализированных мер, учитывающих индивидуальные риски, а также приверженность и стаж курения. Для пациентов, которые не могут отказаться от этой вредной привычки, целесообразно рассмотрение концепции снижения вреда с переходом на бездымные технологии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maaijwee N.A.M.M., Rutten-Jacobs L.C.A., Schaapsmeeders P. et al. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol* 2014;10(6):315–25. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.72.
2. Bejot Y., Delpont B., Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc* 2016;5(5):e003661. DOI:10.1161/JAHA.116.003661.
3. Aigner A., Grittner U., Rolfes A. et al. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke* 2017;48(7):1744–51. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016599.
4. Markidan J., Cole J.W., Cronin C.A. et al. Smoking and risk of ischemic stroke in young men. *Stroke* 2018;49(5):1276–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018859.
5. Bhat V.M., Cole J.W., Sorkin J.D. et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke* 2008;39(9):2439–43. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510073.
6. Shah R.S., Cole J.W. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke.

- Expert Rev Cardiovasc Ther 2010;8(7): 917–32. DOI: 10.1586/erc.10.56.
7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. и др. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Сообщение 1. Наркология 2021;20(6):23–37. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagai O.O. et al. Tobacco dependence syndrome, tobacco withdrawal syndrome in adults. Clinical guidelines. Project. Part 1. Narkologiya = Narcology 2021;20(6):23–37. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.06.23-37.
  8. Халтурина Д.А., Замятнина Е.С., Зубкова Т.С. Вклад курения в смертность в России в 2019 году. Демографическое обозрение 2021;8(1):81–105. [Khalturina D.A., Zamyatnina E.S., Zubkova T.S. The impact of smoking on mortality in Russia in 2019. Demographic Review 2021;8(1):81–105. (In Russ.)]. DOI:10.17323/demreview.v8i1.12394.
  9. Nicotine and related alkaloids: Absorption, distribution, metabolism and excretion. Eds.: J.W. Gorrod, J. Wahren. Springer Science & Business Media Dordrecht, 1993. DOI: 10.1007/978-94-011-2110-1.
  10. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction. A report by the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. London: RCP, 2016.
  11. McGrath T.E., Wooten J.B., Chan W.G., Hajaligol M.R. Formation of polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco: the link between low temperature residual solid (char) and PAH formation. Food Chem Toxicol 2007;45(6):1039–50. DOI: 10.1016/j.fct.2006.12.010.
  12. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В. и др. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть II. Потребление электронных сигарет в России: связь с демографическими факторами, рекламой и продвижением, курением табака и попытками бросить курить. Результаты репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ. Профилактическая медицина 2019;22(6):2:14–27. [Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Popovich M.V. et al. The whole truth of Electronic cigarettes: the Russian reality. Part II. Use of Electronic cigarettes in Russia: associations with demographic factors, advertisement and promotion, tobacco smoking and quit smoking attempts. Results from adult population representative survey EPOCHA-RF. Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine 2019;22(6):2:14–27. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20192206214.
  13. Parekh T., Pemmasani S., Desai R. Risk of stroke with e-cigarette and combustible cigarette use in young adults. Am J Prev Med 2020;58(3):446–52. DOI: 10.1016/j.amepre.2019.10.008.
  14. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. Наркология 2017;16(7):8–12. [Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagai O.O. Global survey of the adult population on tobacco consumption in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016. Narkologiya = Narcology 2017;16(7): 8–12. (In Russ.)].

#### Вклад авторов:

В.В. Гусев: разработка концепции, плана и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи;  
 Д.А. Медведева: поиск и анализ литературы, написание статьи;  
 О.А. Львова: анализ и интерпретация данных, поиск и анализ литературы;  
 Н.А. Шамалов: координация исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи;  
 О.П. Ковтун: координация исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

#### Authors' contribution:

V.V. Gusev: research idea, plan and design of the study, data interpretation, article writing;  
 D.A. Medvedeva: search and analysis for literary sources, article writing;  
 O.A. Lvova: data analysis and interpretation, search and analysis for literary sources;  
 N.A. Shamalov: research coordination, data analysis and interpretation, editing of the article;  
 O.P. Kovtun: research coordination, data analysis and interpretation, editing of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Гусев / V.V. Gusev: <https://orcid.org/0000-0003-2232-7074>  
 Д.А. Медведева / D.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0001-8613-5982>  
 О.А. Львова / O.A. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>  
 Н.А. Шамалов / N.A. Shamalov: <https://orcid.org/0000-0001-6250-0762>  
 О.П. Ковтун / O.P. Kovtun: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана медицинским маркетинговым агентством “Advanced Solutions”, что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Conflict of interests.** The publication of the article was supported by the medical marketing agency “Advanced Solutions”, which did not affect the authors' own opinion.

Статья поступила: 23.03.2022. Принята к публикации: 01.06.2022.

Article submitted: 23.03.2022. Accepted for publication: 01.06.2022.

# ТЕЗИСЫ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ\*

X Всероссийской научно-практической конференции  
«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

21 мая 2022 г.  
г. Москва

## ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ВОЗМОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКИ

**Ю.С. Жулина, М.Р. Мазра, А.В. Новикова**

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова  
лечебного факультета; ФГАОУ ВО «Российский научно-  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова», Москва  
e-mail: mazra.marianna@yandex.ru

**Цель работы** — представить клинический вариант течения, дифференциальный диагностический ряд при обследовании пациентки на пути постановки диагноза АНЦА-ассоциированного васкулита с участием врачей многопрофильного стационара.

**Материалы и методы.** Пациентка К., 46 лет, домохозяйка, мать 3 детей, уроженка Узбекистана, госпитализирована в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Жалобы на сухой кашель, осиплость голоса, выраженную общую слабость, лихорадку до 38,5 °С, боль в поясничном отделе позвоночника в покое, артралгии суставов кистей, локтевых и коленных суставов. Из анамнеза: после тяжелого стресса (смерть близких) 24.01.2022 отметила признаки ОРВИ, амбулаторно лечилась по поводу отита (цефиксим) без эффекта. 05.02.2022 госпитализирована в ЛОР-отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, диагнос-

тирован острый двусторонний экссудативный средний отит, назначены левофлоксацин, амикацин, шунтирована левая барабанная полость. Бактериологическое исследование содержимого среднего уха — отрицательное значение. С 15.02.2022 лихорадка 38,6 °С, лейкоцитоз  $12 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 45 мм/ч, СРБ 60 мг/л. Выполнена рентгенография грудной клетки: затемнение легочной ткани в нижних отделах правого легкого с нечеткими контурами, усиление легочного рисунка, уплотнение корня правого легкого — правосторонняя пневмония. Бронхоскопия с лаважом — патогенной флоры и атипичных клеток не обнаружено. КТ ОГК 17.02.2022 — двусторонняя очаговая консолидация легочной ткани с нечеткими контурами, справа единичный очаг 1,3 мм с полостью распада. Назначен линезолид. 24.02.2022 присоединился кашель с кровохарканьем, СРБ 142 мг/л, снизился гемоглобин до 111 г/л. Консультирована торакальным хирургом, рекомендована оценка полости деструкции в динамике. 27.02.2022 КТ-картина увеличения площади очагов консолидации и полости распада, участков по типу матового стекла, гидроперикарда до 150 мл. Консультирована сотрудниками кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова.

**Результаты.** При осмотре состояние средней тяжести. Кожный покров бледный, лихорадка 38,5 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Дыха-

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

ние везикулярное, ослаблено справа в средних и нижних отделах, крепитирующие хрипы. ЧД 18 уд/мин. Тоны сердца приглушены, низкоинтенсивный систолический шум в I точке аускультации, ЧСС 110 уд/мин. АД 105/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, стул в норме. Поколачивание по поясничной области болезненное, мочеиспускание не нарушено. Перкуссия остистых отростков резко болезненная в зоне L2. Исключались инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез, первичный рак легкого и метастатическое поражение. ЭхоКГ без поражения клапанов, бакпосев крови и прокальцитонин отрицательные, общий анализ мочи без патологии. Осмотрена гинекологом, соскоб из цервикального канала без признаков атипии. Диаскин-тест и анализ мокроты на туберкулезную инфекцию отрицательные. Осмотрена фтизиатром — картина маловероятна для туберкулезного поражения легких. КТ 06.03.2022 — прогрессирование двусторонней очаговой пневмонии с абсцедированием. Повторно консультирована торакальным хирургом. Учитывая боль при перкуссии в зоне L2, лихорадку и эпидемический анамнез, исключался инфекционный, бруцеллезный спондилит: IgG Brucella отрицательные. Учитывая молодой возраст, женский пол, двустороннюю деструктивную пневмонию, кровохарканье и поражение ЛОР-органов, экссудативный перикардит, полиартралгии, неэффективность антибиотикотерапии, назначены анализы на ANCA, ANA, РФ: Anti-PR >200 МЕ/мл, Anti-MPO 0,9 ГЭ/мл, микрогематурия. КТ ОГК с контрастированием — картина объемного образования средней доли правого легкого, гидроперикард и гепатомегалия. Биопсия легких выявила продуктивный пневмонит, гранулемы легких без признаков казеоза. Диагностирован гранулематоз с полиангиитом. Ревматологом инициирована пульс-терапия ГКС: метипред №3, циклофосфан с выраженным клинико-лабораторным эффектом (температура 37,1 °C, СОЭ 25 мм/ч и СРБ 45 мг/л, КТ-уменьшение площади очагов поражения легких).

**Заключение.** Системные васкулиты характеризуются полиорганным поражением. Воспаление ЛОР-органов наряду с мультифокальным поражением легких является одной из визитных карточек гранулематоза с полиангиитом, однако эти состояния редко рассматриваются в качестве проявления одного патогенетического процесса, тем самым задерживая постановку диагноза. В данной клинической ситуации одномоментное привлечение специалистов разного профиля позволило в короткие сроки исключить распространенные в популяции заболевания данных органов и заподозрить системный васкулит, установив корректный диагноз в течение 5 нед от дебюта.

## НЕПРОСТОЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С СИНДРОМОМ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ

Е.А. Корнилова, И.З. Гайдукова

Кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург  
e-mail: liza\_kornilova@bk.ru

**Цель работы** — представить клинический случай постановки диагноза системной красной волчанки (СКВ) с синдромом активации макрофагов.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинской документации. **Пациентка Т.,** 40 лет, в мае 2021 г. впервые отметила боль, припухлость лучезапястных суставов, утреннюю скованность в течение 30 мин. НПВП без эффекта. В августе 2021 г. отметила вовлечение других групп суставов. Объективно наблюдалась припухлость, болезненность при пальпации лучезапястных, плечевых, коленных, голеностопных суставов. Выявлено повышение СОЭ 20 мм/ч (0–15 мм/ч), СРБ 12,12 мг/л (0–7 мг/л), лейкопения  $3,85 \times 10^9/\text{л}$ , РФ, АЦЦП не обнаружены. Установлен диагноз: серонегативный ревматоидный артрит. Назначен метотрексат 20 мг/нед с неполным эффектом.

**Результаты.** С учетом стойкого суставного синдрома, неэффективности проводимой терапии выполнено дообследование. Исключена системная склеродермия, спондилоартриты, болезнь Шегрена. По данным иммунологических тестов выявлено повышение титра АНФ (1 : 640), АТ к ДНК (>200), снижение СЗ (0,05 г/л) и С4-фракций комплемента (0,08 г/л). При эхокардиографии выявлен перикардит. Согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2019 диагноз был пересмотрен в пользу системной красной волчанки высокой степени активности. Была инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3. Однако после третьей инфузии цикла пульс-терапии отмечена лихорадка (до 41 °C), лейкопения ( $1,2 \times 10^9/\text{л}$ ), нейтропения ( $0,8 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение СРБ (161 мг/л), гиперферментемия (ЛДГ 635 Ед/л), гипертриглицеридемия (2,6 ммоль/л), гиперферритинемия (464,67 мкг/л). Исключен инфекционный процесс (прокальцитониновый тест, посевы крови на стерильность отрицательные). Объективно л/у не увеличены. Размеры печени и селезенки по данным УЗИ органов брюшной полости в пределах нормы. Заподозрен синдром активации макрофагов. В миелограмме: костномозговой пунктат с пониженным содержанием ядерных элементов, единичными жировыми вакуолями, участками синцития с клетками стромы и клетками гемопоэза. Встречаются множественные макрофаги (лейко-, эритро-, пигментофаги). Грануляцитарный росток усилен (72,4 %). В нейтрофильном ряду отмечается выраженная миелоцитарная (22,8 %) и метамиелоцитарная (19,6 %)

реакции. Значительно снижено число сегментоядерных нейтрофилов (5,2 %). Эритроидный росток сохранен (17,2 %, в том числе 6,0 % мегалобласты). Мегакариоциты более 20 в препарате, активно отделяют пластинки. Увеличено число стромальных клеток (макрофаги составляют 2,0 %), гемофаги. Данные миеограммы свидетельствуют о лейкомоидной реакции миеоидного типа. Задержка созревания на стадии палочкоядерных нейтрофилов. Макрофагальный синдром. Было верифицировано наличие СКВ с вторичным синдромом активации макрофагов (анемия легкой степени тяжести, лейкопения, лимфопения, гиперферритинемия, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия). В связи с сохраняющейся высокой активностью заболевания, вторичным синдромом активации макрофагов, резистентным к пульс-терапии метилпреднизолоном и глюкокортикоидами в дозе 1,5 мг/кг, введен препарат из группы ингибиторов ИЛ-6 — олокизумаб 64 мг №1 подкожно. С учетом выраженной лейкопении метотрексат заменен на циклоспорин А — 3 мг/кг (с эскалацией дозы до 5 мг/кг), преднизолон 1,5 мг/кг. На фоне проводимой терапии наблюдалось стойкое разрешение суставного синдрома, нормализация температуры тела, острофазовых показателей, уровня лейкоцитов. Пациентка продолжила получать курс программной пульс-терапии и циклофосфамида по схеме ЦИКЛОПС.

**Заключение.** Представленный клинический случай является примером развития синдрома активации макрофагов при СКВ с эффективным применением препаратов из группы ингибиторов ИЛ-6 в комбинации с циклоспорином и глюкокортикоидами.

### НА СТЫКЕ ГЕНЕТИКИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО—ТЕРНЕРА

Ю.М. Саакян, Г.А. Вараксин, А.Ю. Тарангина,  
А.А. Клименко

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова;  
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва  
e-mail: saakyan.yuriy@gmail.com

**Цель работы** — описать клинический случай сочетания синдрома Шерешевского—Тернера и рецидивирующего полихондрита.

**Материалы и методы.** Пациентка Г., 46 лет, в марте 2021 г. обратилась к офтальмологу с жалобами на светобоязнь, боль и покраснение правого глаза. Поставлен диагноз — гранулематозный эписклерит правого глаза, рекомендована консультация ревматолога. В апреле 2021 г. присоединились жалобы на боль, покраснение и отечность ушных раковин с обеих сторон, появление шума в ушах, головокружения, утреннюю головную боль, болезненность и припухлость коленных и лучезапястных суставов, диффузное выпадение волос. Из анамнеза

жизни известно: поздний ребенок в семье (на момент рождения матери 47 лет), в детстве отмечалось дисгармоничное физическое и психическое развитие, в возрасте 14 лет в связи с отсутствием менструации была консультирована гинекологом. При гинекологическом обследовании патологии матки и гонад не обнаружено. В связи с нарушениями психического и физического развития заподозрена наследственная патология, проведено цитогенетическое исследование, в ходе которого был выявлен синдром Шерешевского—Тернера, мозаичный вариант. В июне 2021 г. пациентка обратилась в МГРЦ ГKB №1, где был поставлен диагноз «рецидивирующий полихондрит» (по критериям Mc. Adam: двусторонний аурикулярный хондрит в сочетании с гранулематозным эписклеритом и вестибулярными нарушениями) и назначена терапия ГКС в сочетании с азатиоприном. Терапия имела незначительный клинический эффект. Через несколько месяцев появилась сухость во рту, нарушение глотания, снижение слуха, боль в левом глазу. 16.11.2021 пациентка повторно обратилась к ревматологу по поводу коррекции терапии: азатиоприн был заменен на метотрексат 15 мг в неделю с фолиевой кислотой, метилпреднизолон 4 мг.

**Результаты.** При обследовании в апреле 2021 г. в общем анализе крови: СОЭ — 23 мм/ч, в биохимическом анализе крови: СРБ — 74 мг/л. На аудиограмме от 16.02.2022 — кондуктивная двусторонняя тугоухость I—II степени. По данным от 10.04.2022: в ОАК СОЭ — 9 мм/ч, в биохимическом анализе крови — 2 мг/л, витамин D — 28,61 нг/мл (норма — 30,00). При объективном осмотре от 19.04.2022: суставы без экссудативного воспаления, варусная деформация голеней, боль в правой, уменьшение припухлости и покраснения коленных суставов, болезненность при надавливании, спинка носа без изменений, охриплости голоса нет. Гранулема на склере под верхним веком справа. На основании описанных изменений в соответствии с критериями Mc. Adam был поставлен диагноз: рецидивирующий полихондрит средней степени активности. Билатеральный хондрит ушных раковин, офтальмологические проявления: гранулематозный эписклерит справа, слуховые нарушения: кондуктивная двусторонняя тугоухость I—II степени. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа; синдром Шерешевского—Тернера, мозаичная форма.

**Заключение.** Рецидивирующий полихондрит — редкое иммуновоспалительное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся рецидивирующим воспалительным поражением хрящей и протеогликан-содержащих тканей с развитием деструкции. Для этого заболевания характерен эпизодический тип течения, что усложняет его раннюю диагностику. В момент манифестации у данной пациентки были явные клинические признаки рецидивирующего полихондрита — типичное поражение аурикулярных хрящей, глаз, вестибулярное нарушение и суставной синдром. Сочетание метотрексата с кортикоидами оказало хороший терапевтический

эффект, заключающийся в снижении клинических и лабораторных признаков воспаления.

## ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ КАК ВЕДУЩЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

А.А. Шумилова<sup>1</sup>, Ф.А. Чельдиева<sup>1,2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>2</sup>Кафедра ревматологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва

e-mail: aastudennikova@mail.ru

**Цель работы** — описать клинический случай длительно выявляемой Кумбс-позитивной гемолитической анемии в дебюте с сохранением ее как ведущего клинического симптома системной красной волчанки (СКВ) и терапевтические подходы ее коррекции.

**Материалы и методы.** Пациентка Ф., 38 лет, поступила в 4-е ревматологическое отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой впервые в августе 2021 г. Дебют в марте 2016 г. с артралгий, иктеричности кожных покровов, склер. Состояние трактовалось как железодефицитная анемия. В августе 2016 г. инициирована терапия метотрексатом 5 мг/нед с купированием артралгий (терапию получала 6 мес). С января 2017 г. после отмены метотрексата наблюдалась в онкологическом центре г. Тимашевска (Краснодарский край) с диагнозом «железодефицитная анемия», выявлено снижение гемоглобина до 53 г/л, исключена онкологическая патология органов малого таза, желудочно-кишечного тракта, проводились гемотрансфузии эритроцитарной массой, терапия препаратами железа. Стационарное лечение до 6 раз в год с проведением гемотрансфузий с кратковременным эффектом. По данным стерильной пункции костный мозг богат умеренно клеточными элементами, мегалобластический тип кроветворения, три ростка кроветворения сохранены, данных за гемобластоз не выявлено. В августе 2019 г. выявлен правосторонний гидроторакс. За весь период наблюдения проведено более 30 гемотрансфузий эритроцитарной массы. В мае 2020 г. впервые проведено иммунологическое обследование: анти-тела (АТ) IgM к фосфолипидам — 48,28 Ед/мл, АНФ на клеточной линии HEp-2 1/20480 — крупногранулярный тип свечения, аутоантитела IgG к антигену pRNP/Sm обнаружены. Проведена терапия метилпреднизолоном (МП) в/в капельно суммарно 5500 мг с удовлетворительным эффектом. Ведущими симптомами в клинической картине были артралгии в дебюте, резистентная к гемотрансфузионной терапии Кумбс-позитивная анемия, иммунологические нарушения (обследована через 4 года от дебюта заболевания).

**Результаты.** При обследовании в НИИР: объективно выраженная иктеричность склер и кожи, лейкопения —  $3,1 \times 10^9/\text{л}$ , анемия до 38 г/л, ускорение СОЭ — 140 мм/ч, hсРБ — 23,8 мг/л, РФ — 48,5 МЕ/мл, прямая проба

Кумбса +++, АНФ (HEp-2) 1/2560 h+sp, cytopl, АТ к dsDNA — 37,8 МЕ/мл, IgG — 19,0 г/л, С3с — 0,551 г/л, С4 — 0,053 г/л, АТ к Sm — 25,9 Ед/мл, АТ к RNP-70 — 177,5 Ед/мл, легочная гипертензия (СДЛА макс 44 мм рт. ст.), левосторонний малый гидроторакс и минимальный перикардит по данным эхокардиографии, гепатоспленомегалия (печень увеличена преимущественно за счет правой доли (косой вертикальный размер — 207 мм), селезенка увеличена 171 × 66 × 177 мм, селезеночный индекс — 2067) по данным КТ органов брюшной полости. За время болезни имела следующие критерии СКВ (SLICC/ACR 1997, SLICC, 2012): артралгии, серозиты (гидроторакс, перикардит), гематологические нарушения (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения), иммунологические нарушения (позитивные АТ к dsDNA, АТ к Sm, АТ к RNP-70, гипокплементемия, АНФ +); активность высокая (SLEDAI 13). Выявлен достоверный синдром Шегрена: сухой кератоконъюнктивит, паренхиматозный сиалоаденит, лейкопения, иммунологические нарушения (РФ, АНФ). Учитывая высокую активность заболевания, проведена пульс-терапия МП суммарно 3000 мг в/в капельно, доза МП per os из расчета 1 мг/кг массы — 48 мг/сут, инициирована терапия ритуксимабом (РТМ) 1000 мг в/в капельно. В ноябре 2020 г. при повторной госпитализации гемоглобин — 120 г/л, СОЭ — 9 мм/ч, С3 — 0,772 г/л, АТ к dsDNA — 6,5 МЕ/мл, проведено повторное введение РТМ 1000 мг в/в капельно, начато снижение дозы МП до 8 мг/сут. При обследовании в НИИР в октябре 2021 г. достигнута медикаментозная ремиссия СКВ.

**Заключение.** Гемолитическая Кумбс-позитивная анемия длительный период времени являлась ведущим и формально единственным клиническим проявлением СКВ, оставаясь резистентной к проводимым гемотрансфузиям и кратковременному назначению МП в виде пульс-терапии. Назначение высоких доз МП перорально, а также присоединение генно-инженерного биологического препарата привело к достижению медикаментозной ремиссии заболевания. Рутинное определение пробы Кумбса при выявлении стойкой анемии способствует своевременной диагностике СКВ и позволяет воздержаться от назначения неэффективной терапии в виде гемотрансфузии.

Ж У Р Н А Л Ы



**ОНКОУРОЛОГИЯ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



**АНДРОЛОГИЯ  
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



**РУССКИЙ  
ЖУРНАЛ  
ДЕТСКОЙ  
НЕВРОЛОГИИ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



**Нервно-мышечные  
БОЛЕЗНИ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО  
ПАТОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ  
КЛИНИЦИСТ**

**Российский  
Биотерапевтический  
Журнал**

Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal

**САРКОМЫ**  
костей, мягких тканей  
и опухоли кожи

**СА**

A Cancer Journal  
for Clinicians.  
Русское издание



**Опухоли ГОЛОВЫ  
и ШЕИ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ



**ОНКО  
ГЕМАТОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



**УСПЕХИ  
МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
ОНКОЛОГИИ**

Онлайн-версия журнала  
доступна по адресу:  
<http://umo.abvpress.ru/jour>



**ОПУХОЛИ  
ЖЕНСКОЙ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



**НЕЙРОХИРУРГИЯ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**Тазовая хирургия  
и онкология**

ИЗДАНИЕ  
для специалистов в области  
диагностики и лечения  
колоректального рака

Г А З Е Т Ы

**Онкология Сегодня**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

**Урология сегодня**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ УРОЛОГОВ

**СОВРЕМЕННАЯ  
КАРДИОЛОГИЯ**

**ПЕДИАТРИЯ  
СЕГОДНЯ**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство  
и гинекология**

СЕГОДНЯ  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Гастроэнтерология  
СЕГОДНЯ**

**Московская  
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ**

**НЕВРОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ