

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

ТОМ 16

№

3

2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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



**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ТРАНСКАТЕТЕРНЫМ ИМПЛАНТИРУЕМЫМ
АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ**

**РОЛЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРА И КОМОРБИДНОСТЬ

БОЛЬ В СПИНЕ У МОЛОДЫХ: АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ

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.

№ 3^{ТОМ 16} '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

Редактор Л.К. Мусатова
Корректор И.К. Пряхина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

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

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. № 3. 1–64.

© 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., заслуженный врач РФ, профессор кафедры 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)

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)

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)

Клименко Алеся Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова 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)

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

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических 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 ЕАУ 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 Олео 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)

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. Тестемицану (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 им. Слоуна—Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 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 горного дела и геологии святого Ивана Рильского (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 Арфения Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of 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.

№ 3^{VOL 16}
'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

Editor L.K. Musatova
Proofreader I.K. Pryakhina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk

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

Project Manager
N.V. Semenova, +7 (499) 929-96-19,
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.
№ 3, 1–64.

© 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)

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)

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)

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Acad. A.I. Nesterov of 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)

Mekhman 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)

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 oglu 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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Е.Б. Лунева, Э.Г. Малев

Ведение пациентов с транскатетерным имплантируемым аортальным клапаном 10

Г.Ф. Буненкова, С.П. Саликова, В.Б. Гриневич, Е.С. Иванюк

Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца 18

Н.В. Бунчук

Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у пациентов без ревматоидного артрита 25

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Корягина, А.Н. Жигулев, А.Н. Заботина, Р.О. Древаль, К.Ю. Муравьева

Социальноэкономическое моделирование эффекта перехода курильщиков на бездымные технологии 34

ЛЕКЦИЯ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова

Боль в спине у молодых: алгоритм ведения в практике врача первичного звена 48

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Т.К. Логинова, Г.Н. Лазаренко

Гиперурикемия, подагра и коморбидность 58

CONTENTS

REVIEW

E.B. Luneva, E.G. Malev

Management of patients with transcatheter implantable aortic valve10

G.F. Bunenkova, S.P. Salikova, V.B. Grinevich, E.S. Ivanyuk

Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease18

N.V. Bunchuk

**Rheumatoid factor and antibodies against cyclic citrullinated peptide
in patients without rheumatoid arthritis25**

ORIGINAL INVESTIGATIONS

N.A. Koryagina, A.N. Zhigulev, A.N. Zabolina, R.O. Dreval, K.Y. Muravyeva

Socio-economic modeling of the effect of smokers' transition to smokeless technologies34

LECTION

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, A.V. Novikova

Back pain in young people: algorithm of management in practice of primary physician48

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, T.K. Loginova, G.N. Lazarenko

Hyperuricemia, gout and comorbidity58

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K663



ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСКАТЕТЕРНЫМ ИМПЛАНТИРУЕМЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ

Е.Б. Лунева, Э.Г. Малев

Научно-исследовательский отдел некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия,
197341 Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

Контакты: Екатерина Борисовна Лунева Luneva_eb@almazovcentre.ru

Клапанные пороки сердца остаются одной из причин сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во всем мире. Аортальный стеноз – наиболее частая клапанная патология, требующая кардиохирургической коррекции. Для пациентов пожилого и старческого возраста с высокими рисками объемного кардиохирургического вмешательства решением проблемы стал новый тип биологического протеза – транскатетерный имплантируемый аортальный клапан. За последнее десятилетие катетерные вмешательства при тяжелых клапанных пороках сердца эволюционировали от баллонной дилатации нативных стенозированных клапанов до замены и реконструктивного вмешательства пораженных клапанов. Широко распространенная в США и Европе транскатетерная имплантация биологического протеза аортального клапана стала выполняться и в нашей стране, прежде всего у коморбидных групп пациентов. Быстрый технологический прогресс в дизайне устройств, вероятно, приведет к улучшению немедленных и долгосрочных результатов операции и расширит текущие показания к транскатетерной имплантации биологического протеза аортального клапана. В статье приведены показания к проведению процедуры по рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и принципы ведения пациентов после нее, включая особенности медикаментозной терапии. Отдельно затронуты темы аортальной регургитации и возможности транскатетерной имплантации аортального клапана, поскольку данная патология является новым показанием, появившимся в 2021 г. в рекомендациях ESC. Частота осложнений после транскатетерной имплантации биологического протеза аортального клапана снижается благодаря техническим достижениям и опыту интервенционных хирургов. Глубокое знание потенциальных осложнений и их профилактика играют ключевую роль в улучшении немедленных и долгосрочных результатов операции.

Ключевые слова: аортальный стеноз, транскатетерная имплантация биологического протеза аортального клапана, пациенты пожилого и старческого возраста, эхокардиография, парапротезная регургитация, атриовентрикулярная блокада, электрокардиостимуляция, протезирование аортального клапана, острое нарушение мозгового кровообращения, медикаментозная терапия

Для цитирования: Лунева Е.Б., Малев Э.Г. Ведение пациентов с транскатетерным имплантируемым аортальным клапаном. Клиницист 2022;16(3):10–7. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K663

Management of patients with transcatheter implantable aortic valve

E.B. Luneva, E.G. Malev

Non-Coronary Heart Disease Research Department, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre;
2 Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

Contacts: Ekaterina Borisovna Luneva Luneva_eb@almazovcentre.ru

Valvular heart disease remains one of the causes of cardiovascular morbidity and mortality worldwide. Aortic stenosis is the most common valvular pathology requiring cardiac surgery. For elderly and senile patients with high risks of volumetric cardiac surgery, a new type of biological prosthesis, a transcatheter implantable aortic valve, has become a solution to the problem. Over the past decade catheter interventions for severe valvular heart disease have evolved from balloon dilatation of native stenotic valves to replacement and reconstructive intervention of diseased valves. Transcatheter aortic valve implantation, which is widespread in the USA and Europe, has also begun to be performed in our country, primarily in comorbid groups of patients. Rapid technological advances in device design are likely to improve immediate and long-term outcomes of surgery and expand the current indications for transcatheter aortic valve

implantation. The article analyzes the indications for the procedure in accordance with the latest recommendations of 2021, possible complications of the transcatheter aortic valve implantation, as well as the principles of patient management after the procedure, including the principles of drug therapy in this group of patients. Separately, the topic of aortic regurgitation and the possibility of transcatheter aortic valve implantation are touched upon, since this pathology is a new indication that has appeared only in the latest recommendations of the European Society of Cardiology. In this review, we want to acquaint physicians with the indications for transcatheter aortic valve implantation, the main complications, and the principles of managing patients in the perioperative period. The complication rate after transcatheter aortic valve implantation is decreasing due to technical advances and experience of interventional surgeons. In-depth knowledge of potential complications and their prevention plays a key role in improving the immediate and long-term results of surgery.

Keywords: aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, echocardiography, paraprothetic regurgitation, atrioventricular block, pacing, aortic valve replacement, acute cerebrovascular accident, medical therapy

For citation: Luneva E.B., Malev E.G. Management of patients with transcatheter implantable aortic valve. Klinitsist = The clinician 2022;16(3):10–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K663

Введение

Аортальный стеноз (АС) — это наиболее частая клапанная патология, требующая кардиохирургической коррекции [1]. Признаки АС имеют 2–4 % пациентов старше 75 лет. Для пациентов пожилого и старческого возраста протезирование аортального клапана (АК) с проведением стернотомии и использованием аппарата искусственного кровообращения может нести значительные риски из-за высокой коморбидности. Для таких пациентов оптимальным методом лечения стала транскатетерная имплантация биологического протеза аортального клапана (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) [2].

С момента первого применения в 2002 г. процедура TAVI показала высокую эффективность и невысокий уровень перипроцедуральных осложнений, благодаря чему показания к ее использованию продолжают расширяться [3]. Несмотря на это, у практикующих кардиологов и врачей функциональной диагностики сохраняются вопросы по отбору пациентов для этой процедуры, эхокардиографической оценке пациентов до и после нее и ведению больных после операции.

В данном обзоре мы постараемся ответить на главные вопросы относительно основ перипроцедурального ведения пациентов с TAVI в современной кардиологической практике.

Показания к процедуре транскатетерной имплантации биологического протеза аортального клапана

Основное показание к TAVI — это наличие у пациента тяжелого АС при невозможности протезирования АК механическим или биологическим протезом [2].

Трансторакальная эхокардиография (эхоКГ) является основным методом диагностики АС. Она позволяет оценить его выраженность, степень кальциноза и особенности строения АК (число полулуний), судить о причинах развития АС. Выраженность стеноза оценивается с помощью постоянно-волновой доплеро-

рографии, которая позволяет провести измерения максимальной скорости кровотока и среднего транс-аортального градиента давления. К показателям, позволяющим оценить выраженность АС, относятся расчетная (по уравнению непрерывности потока) площадь и индекс площади АК. Скорость более 4 м/с, средний градиент более 40 мм рт. ст., площадь менее 1,0 см² и индекс площади АК менее 0,6 см²/м² считаются критериями тяжелого АС [4].

Чреспищеводная эхоКГ проводится при необходимости получения более точных планиметрических данных о площади АК при периперативном сопровождении TAVI [5].

Нагрузочные пробы рекомендованы физически активным бессимптомным пациентам с тяжелым АС для выявления симптомов (одышка, низкая толерантность к физической нагрузке, снижение артериального давления или прирост менее 20 мм рт. ст. при нагрузке, нарушения ритма) и стратификации риска по приросту градиента давления и изменению функции левого желудочка (ЛЖ) на фоне нагрузки. Стресс-эхоКГ с малыми дозами добутина показана пациентам с подозрением на низкоградиентный тяжелый АС: кальцинированный АК с ограничением раскрытия, расчетная площадь АК менее 1,0 см², фракция выброса менее 50 %, или малая полость ЛЖ и скорость на АК менее 4 м/с, или средний градиент менее 40 мм рт. ст. Она позволяет дифференцировать истинный тяжелый и псевдотяжелый АС, при последнем происходит увеличение расчетной площади отверстия АК более 1,0 см² с нормализацией потока в выносящем тракте ЛЖ, увеличение индекса ударного объема более 35 мл/м² [4].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) используется для оценки кальциноза АК (выраженный кальциноз — при индексе Агатстона более 3000 у мужчин и более 1600 у женщин) и подтверждения тяжести АС. Пациентам, которым планируется проведение TAVI, МСКТ необходима для измерения площади кольца АК, длины створок, расстояния от кольца до устьев коронарных артерий [1].

После выявления тяжелого АС задачей кардиологов и кардиохирургов является определение оптимальной тактики для конкретного пациента: протезирование АК механическим или биологическим протезом классическим методом с проведением стернотомии или TAVI. При выборе типа вмешательства (хирургия или TAVI) должны учитываться кардиальные и внесердечные особенности пациента, индивидуальный риск операции, который оценивается по EuroSCORE, а также Heart Team (командой специалистов, включающей кардиохирургов, интервенционных хирургов, кардиологов, специалистов по визуализации сердца, анестезиологов, специалистов по реабилитации).

В соответствии с новыми рекомендациями по клапанной патологии Европейского общества кардиологов можно выделить следующие показания для TAVI при наличии тяжелого АС у симптомных пациентов или пациентов с дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 50 %) [2]:

- пациенты старшей возрастной группы (75 лет и старше) или пациенты высокого (>8 %) риска по шкале STS-PROM/EuroSCORE II, которые не подходят для кардиохирургического вмешательства (класс показаний I, уровень доказательности A). Более молодой возраст не является противопоказанием к выполнению процедуры, однако решение о выборе тактики принимается на основании индивидуальных клинических и анатомических особенностей. У молодых пациентов причиной кардиохирургического вмешательства на АК часто выступает врожденная патология (двустворчатый АК), и, несмотря на то что она не является противопоказанием к TAVI, АС у таких пациентов нередко ассоциирован с другой сопутствующей патологией, например аневризмой аорты. При наличии эндокардита процедура TAVI противопоказана;
- пациенты не подходящие для кардиохирургического вмешательства (класс показаний I, уровень доказательности A) из-за кардиохирургических вмешательств в анамнезе, анатомических особенностей, позволяющих предположить формирование протезно-пациентного несоответствия, в первую очередь обусловленного маленьким диаметром фиброзного кольца АК, «фарфоровой» аортой — наличием выраженной кальцинации по ходу аорты, препятствующей пережатию аорты при протезировании АК, а также выраженной деформацией грудной клетки.

Возможные осложнения процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана

Осложнениями процедуры TAVI могут быть неправильное позиционирование клапана, его миграция или эмболизация, необходимость выполнения полно-

ценного хирургического вмешательства, почечная недостаточность, имплантация кардиостимулятора, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда.

К менее частым осложнениям относятся блокировка устья коронарных сосудов, ограничение мобильности передней створки митрального клапана, атрио-вентрикулярная (AB) блокада.

Сосудистые осложнения. Частота сосудистых осложнений зависит от характеристик протеза, а также от способа его имплантации. В большинстве клиник трансфеморальный доступ для TAVI остается основным. Кроме него могут применяться трансапикальный, трансаортальный и трансаксиллярный доступы. По последним данным, использование трансапикального доступа не приводит к большей летальности по сравнению с трансфеморальным, но он связан с большими техническими сложностями, поэтому рассматривается только для пациентов, которым не может быть выполнен трансфеморальный доступ [6–8].

Острое нарушение мозгового кровообращения. Пациенты с TAVI находятся в группе высокого риска ишемического инсульта во время проведения процедуры, а также после нее в течение нескольких месяцев [9]. Это связано с анатомо-структурными изменениями клапана у таких пациентов, а именно с повышенным кальцинозом, приводящим к интрапроцедуральной эмболизации частичками кальция.

Основные стратегии ведения данных пациентов заключаются в предотвращении эмболизации во время процедуры и в адекватной антикоагуляции. По наблюдению за пациентами с TAVI, порядка 7,5 % из них имели признаки ишемических изменений при выполнении программ с диффузионным взвешиванием на магнитно-резонансной томографии (МРТ).

С целью интраоперационной профилактики эмболизации могут быть использованы специальные улавливатели, которые показали свою эффективность в отношении снижения рисков развития инсульта и летальности в раннем постоперационном периоде (30 дней). Улавливатели представляют собой специальные сетчатые фильтры в каротидных сосудах, которые различаются местом установки и диаметром пор, а также могут иметь специальное гепариновое покрытие [10].

Параклапанная фистула. Во время TAVI кальцинация в АК сдавливаются расправляющимся протезом, заполняя пространство между протезом и фиброзным кольцом, поэтому небольшие параклапанные фистулы могут встречаться, по некоторым данным, у 70 % пациентов. Формирование умеренных или тяжелых параклапанных фистул после TAVI варьирует от 15 до 20 %. Тяжелая параклапанная регургитация негативно отражается на прогнозе для пациента. Так, в исследовании с участием пациентов после TAVI ($n = 663$) параклапанная регургитация 2-й степени и более была большим фактором риска смертности в коротком (до 30 дней)

и отдаленном (1 год) послеоперационном периоде. Использование протеза заведомо большего диаметра может приводить к повреждению фиброзного кольца АК, а также увеличивает риск эмболизации коронарных артерий кальцинатами [11].

Атриовентрикулярная блокада. АВ-блокада возникает, по разным данным, у 5–50 % пациентов после TAVI и может потребовать имплантации кардиостимулятора. Это осложнение обусловлено анатомической близостью фиброзного кольца АК к проводящей системе сердца, в частности к АВ-узлу.

Частота АВ-блокады частично обусловлена типом имплантируемого протеза. Так, в метаанализе 32 исследований, проведенных на 5258 пациентах с TAVI, установка кардиостимулятора потребовалась в 15 % случаев, при этом после имплантации клапана CoreValve (Medtronic Inc., США) – 25,8 % пациентов, а после имплантации клапана Sapien (Edwards LifeScience, США) – только 6,5 % пациентов.

Факторами риска развития АВ-блокады после TAVI также выступают наличие полной блокады правой ножки пучка Гиса, выраженная протрузия протеза (>6 мм) за пределы кольца АК (рис. 1) и имплантация большого по диаметру протеза у пациента с маленьким фиброзным кольцом. Дополнительными факторами риска являются возраст старше 75 лет и брадикардия менее 55 ударов в мин. Большинство случаев АВ-блокады развивались на 3–7-й послеоперационный день, что лишний раз подчеркивает необходимость наблюдения за пациентами в этот период [12].

Обструкция левого желудочка. Длительно существующий АС на фоне хронической перегрузки давлением приводит к гипертрофии стенок ЛЖ. После протезирования АК у некоторых пациентов может проявиться внутрижелудочковая обструкция с градиентом



Рис. 1. Протрузия протеза на 16 мм в выносящий тракт левого желудочка за уровень кольца аортального клапана при неверном позиционировании протеза (собственное наблюдение авторов)

Fig. 1. Protrusion of the prosthesis by 16 mm into the left ventricle outflow tract beyond the level of the aortic valve ring due to incorrect positioning of the prosthesis

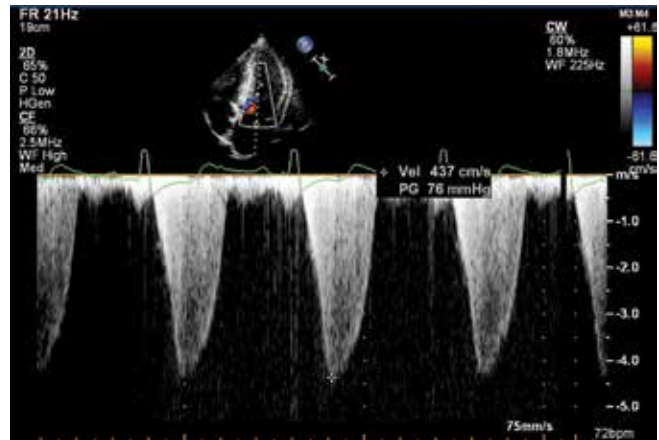


Рис. 2. Внутрижелудочковая обструкция на срединном уровне с максимальным градиентом 76 мм рт. ст. у пациента после транскатетерной имплантации биологического протеза аортального клапана (собственное наблюдение авторов)

Fig. 2. Midline intraventricular obstruction with a maximum gradient of 76 mm Hg in a patient after transcatheter aortic valve implantation (own observation of the authors)

давления на срединном уровне (рис. 2), которая возникает из-за изменения гемодинамики на фоне устранения перегрузки давлением [13]. По данным Н. Tsutsumi и соавт., у пациентов с TAVI обструкция после вмешательства развивалась преимущественно на срединном уровне ЛЖ, в то время как для протезирования АК больше характерна обструкция выносящего тракта ЛЖ. Предикторами обструкции выступают небольшой диаметр ЛЖ, большая толщина стенок ЛЖ, гипертрофия папиллярных мышц. Возникновение обструкции ЛЖ после процедуры замедляет его обратное ремоделирование, ухудшает прогноз пациента, приводит к сохранению или прогрессированию сердечной недостаточности [14].

Ведение пациентов после процедуры

Пациент после TAVI нуждается в оценке АВ-проводимости для исключения АВ-блокады, в связи с чем нужно вести мониторинг электрокардиограммы первые 5–7 сут, при необходимости в дальнейшем может быть выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы [15].

Пациентам с новой неврологической симптоматикой необходимо выполнить МСКТ или МРТ головного мозга. Важно отметить, что последняя не противопоказана пациентам после TAVI, поскольку протезы не содержат ферромагнитных материалов [16].

Для оценки функции протеза после имплантации пациент нуждается в проведении ЭхоКГ в первые сутки после процедуры, в интервале 1–3 мес и далее 1 раз в год, желательно в экспертном центре, где выполнялась имплантация. Принципы эхоКГ-оценки после TAVI включают не только полный эхокардиографический протокол с оценкой функции биологического протеза, но и выявление специфических осложнений, например

Эхокардиографическая оценка тяжести протезной аортальной регургитации после транскатетерной имплантации аортального клапана
 Echocardiographic assessment of the severity of prosthetic aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation

Параметр Parameter	Легкая Light	Средняя Medium	Тяжелая Heavy
Структурные параметры Structural parameters			
Позиция протеза Prosthesis position	Нормальная Normal	Варьирует Varies	Обычно ненормальная Usually abnormal
Морфология стента и листков протеза Morphology of the stent and prosthetic leaflets	Нормальная Normal	Варьирует Varies	Обычно ненормальная Usually abnormal
Допплерографические параметры Doppler parameters			
Качественные Qualitative			
Проксимальная конвергенция потока (цветной доплеровский режим) Proximal flow convergence (color Doppler)	Отсутствует Missing	Может быть May be	Обычно присутствует Usually present
Плотность потока регургитации (постоянно-волновой доплеровский режим) Flow density (constant wave Doppler)	Мягкая Soft	Насыщенная Intense	Насыщенная Intense
Диастолический обратный ток крови (импульсный доплеровский режим): Diastolic reverse blood flow (pulse Doppler): — в проксимальной нисходящей аорте, in proximal descending aorta, — в брюшной аорте in the abdominal aorta	Короткий, ранний диастолический Short, early diastolic Нет no	Может быть голодиастолический May be holodiastolic Нет no	Голодиастолический (со скоростью в конце диастолы ≥ 20 м/с) Holodiastolic (with a speed at the end of diastole ≥ 20 m/s) Есть there is
Полуколичественные Semi-quantitative			
Ширина <i>vena contracta</i> , см Width of <i>vena contracta</i> , cm	$<0,3$	$0,3-0,6$	$\geq 0,6$
Площадь <i>vena contracta</i> , см ² 2D/3D Area <i>vena contracta</i> , cm ² 2D/3D	$<0,10$	$0,10-0,29$	$\geq 0,30$
Циркумферентная протяженность параклапанной регургитации, % Extent of the paravalvular regurgitation, %	<10	$10-29$	≥ 30
Скорость снижения потока, РНТ, мс Rate of decline in flow, PHT, ms	Различная, обычно >500 Varies, usually >500	Различная, $500-200$ Various, $500-200$	Отвесная, обычно <200 Sharp, usually <200
Количественные Quantitative			
EROA, см ² EROA, cm ²	$<0,10$	$0,10-0,29$	$\geq 0,30$
Объем регургитации, мл Volume of regurgitation, ml	<30	$30-59$	≥ 60
Фракция регургитации, % Fraction of regurgitation, %	<30	$30-49$	≥ 50

Примечание. *Vena contracta* — ширина устья струи регургитации; 2D/3D — двухмерная/трехмерная эхокардиография; РНТ — время полуспада градиента давления; EROA — площадь эффективного отверстия регургитации.
Note. *Vena contracta* — regurgitation jet orifice width; 2D/3D — 2D/3D echocardiography; PHT — pressure gradient half-life; EROA — effective regurgitation orifice area.

параклапанной аортальной регургитации. Требования по оценке аортальной регургитации описаны в руководстве Американского эхокардиографического общества [17], согласно которым необходимо:

- оценить наличие и степень протрузии протеза в выносящем тракте ЛЖ (см. рис. 1);
- выявить и оценить степень внутрижелудочковой обструкции (см. рис. 2);
- при наличии параклапанной фистулы (фистул) обозначить ее (их) расположение на условном циферблате (рис. 3). Одна из особенностей параклапанной регургитации при TAVI – наличие множественных струй регургитации. При этом целесообразно оценить ее общую циркуферентную площадь, и, если она составляет $0,3 \text{ см}^2$ и более, это свидетельствует о тяжелой регургитации;
- оценить ширину устья струи регургитации (*vena contracta*). Одним из признаков тяжелой регургитации считается размер *vena contracta* более 6 мм;
- оценить объем регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA) (рис. 4). Объем более 60 мл и площадь отверстия регургитации более $0,3 \text{ см}^2$ свидетельствуют о тяжелой аортальной регургитации.

Основные ЭхоКГ-параметры параклапанной аортальной регургитации должны быть определены и отражены в заключении при ведении пациентов после процедуры TAVI (см. таблицу) [17].

Для оценки параклапанной регургитации после TAVI также может быть использована МРТ. Одним из плюсов данной методики является возможность корректной оценки объема регургитации вне зависимости от количества и направления ее струй. В отличие от трансторакальной ЭхоКГ МРТ позволяет точнее



Рис. 3. Параклапанная фистула (белая стрелка) между протезом и кольцом аортального клапана на 5 ч условного циферблата в парастеральном сечении по короткой оси (собственное наблюдение авторов)

Fig. 3. Paravalvular fistula (white arrow) between the prosthesis and the aortic valve ring at 5 o'clock, parasternal short axis view (own observation of the authors)

рассчитать объем регургитации и дает более точную оценку ее тяжести, чаще выявляя случаи тяжелой параклапанной регургитации [18]. Однако скоростные показатели на АК предпочтительнее оценивать при ЭхоКГ.

Принципы медикаментозной терапии после транскатетерной имплантации аортального клапана

До процедуры TAVI у пациентов с АС важно поддерживать адекватный уровень артериального давления для снижения перегрузки давлением ЛЖ. У пациентов после TAVI предпочтительно использовать

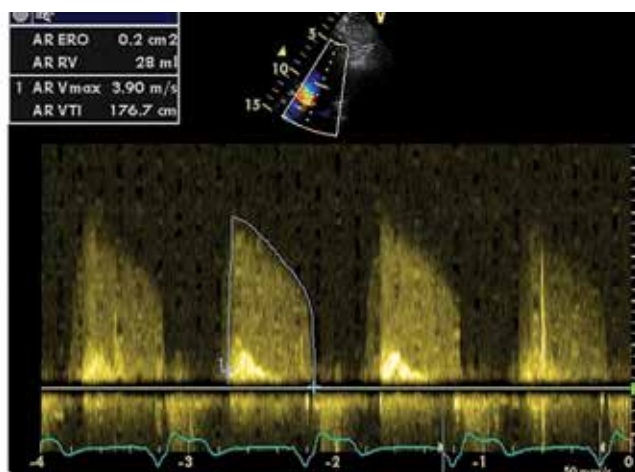
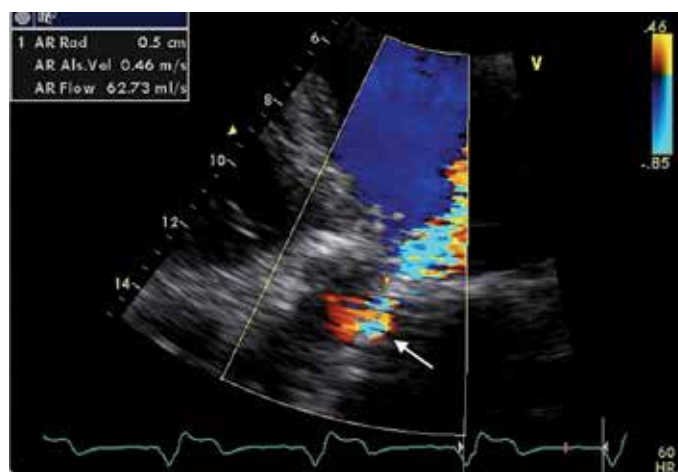


Рис. 4. Оценка объема регургитации по площади проксимальной изоскоростной поверхности (PISA). Слева: определение радиуса зоны проксимального ускорения кровотока параклапанной регургитации (белая стрелка) в цветном доплеровском режиме в 5-камерном верхушечном сечении. Справа: определение объема (28 мл) и площади ($0,2 \text{ см}^2$) отверстия регургитации после обведения потока регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме (собственное наблюдение авторов)

Fig. 4. Estimation of regurgitation volume by proximal isovelocity surface area (PISA). Left: determination of the radius of the zone of proximal acceleration of the blood flow of paravalvular regurgitation (white arrow) in color Doppler mode in a 5-chamber apical section. Right: Determination of the volume (28 ml) and area (0.2 cm^2) of the orifice of regurgitation after tracing the flow of regurgitation in continuous wave Doppler mode (own observation of the authors)

ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, поскольку пациенты, получающие препараты этих групп, имеют более низкую общую и сердечно-сосудистую двухлетнюю смертность по сравнению с теми, кто не получал эти препараты; при этом эффект от блокады ренин-ангиотензиновой системы был выше у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [19].

Отдельно необходимо отметить особенности анти-тромботической терапии у пациентов после TAVI. Поскольку АК является биопротезом, назначение антикоагулянтов (варфарина или прямых оральных антикоагулянтов) не требуется, если для этого нет других показаний. С целью антитромботической профилактики таким пациентам достаточно назначение аспирина в дозе 75–100 мг 1 раз в день [20].

Транскатетерная имплантация аортального клапана при аортальной регургитации

Длительное время показанием к проведению процедуры TAVI было только наличие АС, однако появляется все больше данных в пользу того, что TAVI может использоваться и у пациентов с аортальной регургитацией.

По результатам исследования Euro Heart Survey, около 7,8 % пациентов с тяжелой аортальной регургитацией не подходят для кардиохирургического вмешательства в связи с тяжелой сопутствующей патологией,

обычно это пациенты преклонного возраста. С 2017 г. TAVI стали рассматривать как альтернативный вариант коррекции тяжелой аортальной недостаточности у таких пациентов (off-label). Больные молодого возраста, а также пациенты с врожденной патологией клапана (двухстворчатым АК) не рассматриваются как кандидаты для TAVI с целью коррекции тяжелой аортальной недостаточности [2, 20].

Две основные особенности, которые могут представлять сложность для TAVI при аортальной недостаточности, — это отсутствие кальцификации фиброзного кольца клапана и створок, что является неким «якорем» для импланта, а также наличие дилатации корня аорты, что может привести к неадекватному позиционированию АК и формированию тяжелой паравальвулярной регургитации [21].

Заключение

Разработка новых конструкций биологических протезов АК для транскатетерной имплантации, как ожидается, приведет к увеличению срока их службы, более естественной клапанной гидродинамике, низкой тромбогенности, минимизации паравальвулярной регургитации, низкой частоте имплантации кардиостимуляторов. TAVI выступает экономически эффективным вариантом лечения. С ростом числа проведенных TAVI эта процедура должна стать доступнее для пациентов во всем мире.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кардиология: Национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 534–548.
Cardiology: National guidelines. Ed. by E.V. Shlyakhto. 2nd ed., rev. and suppl. M.: GEOTAR-Media, 2020. Pp. 534–48.
2. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2022;43(7):561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395
3. Franzone A., Pilgrim T., Stortecky S., Windecker S. Evolving indications for transcatheter aortic valve interventions. Curr Cardiol Rep 2017;19(11):107. DOI: 10.1007/s11886-017-0921-3
4. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2017;18(3):254–5. DOI:10.1093/ehjci/jew335
5. Nanditha S., Malik V., Hasija S. et al. Comparison of grading of aortic stenosis between transthoracic and transesophageal echocardiography in adult patients undergoing elective aortic valve replacement surgeries: a prospective observational study. Ann Card Anaesth 2019;22(2):194–8. DOI: 10.4103/aca.ACA_4_18
6. Reents W., Barth S., Griesse D.P. et al. Transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation: a single-centre experience. Eur J Cardiothorac Surg 2019;55(4):744–50. DOI: 10.1093/ejcts/ezy363
7. Ando T., Takagi H., Grines C.L. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: a meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017;25(3):484–92. DOI: 10.1093/icvts/ivx150
8. Overtchouk P., Modine T. Alternate Access for TAVI: Stay Clear of the Chest. Interv Cardiol 2018;13(3):145–50. DOI: 10.15420/icr.2018.22.1
9. Holmes D.R. Jr., Brennan J.M., Rumsfeld J.S. et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. JAMA 2015;313(10):1019–28. DOI:10.1001/jama.2015.1474
10. Teitelbaum M., Kotronias R.A., Sposato L.A., Bagur R. Cerebral Embolic Protection in TAVI: Friend or Foe. Interv Cardiol 2019;14(1):22–5. DOI: 10.15420/icr.2018.32.2
11. Bhushan S., Huang X., Li Y. et al. Transcatheter aortic valve implantation its incidence, diagnosis, clinical implications, prevention, management, and future perspectives: A Review Article. Curr Probl Cardiol 2022;47(10):100957. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100957
12. Erkapic D., De Rosa S., Kelava A. et al. Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation:

- a comprehensive analysis of the literature. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23(4):391–7. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02211.x
13. Malev E., Murtazaliev P., Karelkina E. et al. Midventricular obstruction and left ventricular remodeling after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22(Suppl_1):i54. DOI:10.1093/ehjci/jeaa356.054
 14. Tsuruta H., Hayashida K., Yashima F. et al. Incidence, predictors, and midterm clinical outcomes of left ventricular obstruction after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92(4):E288–98. DOI: 10.1002/ccd.27508
 15. Muntané-Carol G., Okoh A.K., Chen C. et al. Ambulatory electrocardiographic monitoring following minimalist transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14(24):2711–22. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.08.039
 16. Saeedi M., Thomas A., Shellock F.G. Evaluation of MRI issues at 3-Tesla for a transcatheter aortic valve replacement (TAVR) bioprosthesis. *Magnetic Resonance Imaging* 2015;33(4):497–501. DOI: 10.1016/j.mri.2015.01.012
 17. Zoghbi W.A., Asch F.M., Bruce C. et al. Guidelines for the evaluation of valvular regurgitation after percutaneous valve repair or replacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(4):431–75. DOI: 10.1016/j.echo.2019.01.003
 18. Шария М.А., Устюжанин Д.В., Лепилин П.М. и др. Роль магнитно-резонансной томографии у пациентов с аортальным стенозом до и после замены клапана. *Терапевтический архив* 2020;92(9):70–6. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000657
 19. Chen S., Redfors B., Nazif T. et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries. *Eur Heart J* 2020;41(8):943–54. DOI:10.1093/eurheartj/ehz769
 20. Otto C.M., Nishimura R.A., Robert O. Bonow et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;77:450–500. DOI:10.1161/CIR.0000000000000923
 21. Huded C.P., Allen K.B., Chhatrwalla A.K. Counterpoint: challenges and limitations of transcatheter aortic valve implantation for aortic regurgitation. *Heart* 2021;107(24):1942–5. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318682

Вклад авторов

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

Лунева Е.Б.: обзор литературы, сбор данных, написание текста рукописи;

Малев Э.Г.: научное редактирование, научное руководство.

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.

Luneva E.B.: literature review, data collection, writing the text of the article;

Malev E.G.: scientific editing, scientific guidance.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Е.Б. Лунева/E.B. Luneva: <https://orcid.org/0000-0002-0211-8905>

Э.Г. Малев/E.G. Malev: <https://orcid.org/0000-0002-6168-8895>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок на 2020 г. и плановый период 2021 и 2022 гг. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России: Кальцификация клапанов сердца: поиск новых мишеней для персонализированных терапевтических воздействий (AAAA-A19-119070490031-3)

Funding. The research was carried out within the state task for the implementation of scientific research and development for 2020 and the planned period of 2021 and 2022 of the Almazov National Medical Research Centre: Calcification of heart valves: search for new targets for personalized therapeutic effects (AAAA-A19-119070490031-3)

Статья поступила: 14.07.2022. Принята к публикации: 26.10.2022.

Article submitted: 14.07.2022. Accepted for publication: 26.10.2022.

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664



РОЛЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Г.Ф. Буненкова, С.П. Саликова, В.Б. Гриневич, Е.С. Иванюк

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 37

Контакты: Гульнара Физулиевна Буненкова gulnara533@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) до настоящего времени остаются ключевыми проблемами кардиологии. Несмотря на множество проведенных исследований, молекулярно-биологические механизмы, лежащие в основе развития указанных патологических состояний, до конца не известны. В реальной клинической практике ФП и ИБС нередко сочетаются в составе коморбидной патологии у одного и того же пациента. При прогрессировании ИБС наблюдается изменение архитектоники миокарда, что приводит к структурному и электрофизиологическому ремоделированию и создает условия для развития ФП. На современном этапе доказано, что важную роль в патогенезе ИБС и ФП играют оксидативный стресс и хроническое системное воспаление. В число их биомаркеров входит миелопероксидаза (МПО) – белок лейкоцитов, содержащийся в лизосомальных азурофильных гранулах преимущественно нейтрофилов и в меньшей степени моноцитов. Результаты ряда работ свидетельствуют о взаимосвязи уровня МПО с сердечно-сосудистыми заболеваниями, не зависящую от классических факторов риска. В физиологических условиях МПО, относящаяся к семейству пероксидаз, представляет собой значимый компонент иммунной защиты организма. Однако при патологии МПО может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и местному повреждению тканей посредством образования активных форм кислорода. Установлено, что высвобождение МПО происходит в активированных лейкоцитах после слияния лизосомы с фагосомой. Оксидоредуктазная активность МПО обеспечивает синтез уникального высокореактивного соединения – хлорноватистой кислоты, участвующей не только в защите организма от болезнетворных бактерий, но и в изменении внеклеточного матрикса и формировании фиброза. Показано также значение МПО в дестабилизации атеросклеротической бляшки и модификации липопротеинов низкой и высокой плотности, что способствует атерогенезу и прогрессированию ИБС.

Цель обзора – представление современных сведений о роли МПО в патогенезе ИБС и ФП, а также освещение вопросов, связанных с возможностью использования данного биомаркера в качестве предиктора их неблагоприятного течения.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, миелопероксидаза, оксидативный стресс, хроническое воспаление, нейтрофилы, хлорноватистая кислота, матриксные металлопротеиназы, патогенез

Для цитирования: Буненкова Г.Ф., Саликова С.П., Гриневич В.Б., Иванюк Е.С. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. Клиницист 2022;16(3):18–24. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664

Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease

G.F. Bunenkova, S.P. Salikova, V.B. Grinevich, E.S. Ivanyuk

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Russian Ministry of Defense; 6, Akademika Lebedev St., 194044, St. Petersburg, Russia

Contacts: Gulnara Fizulievna Bunenkova gulnara533@gmail.com

Atrial fibrillation and ischemic heart disease are the key problems in cardiology. Despite of numerous clinical trials and researches underlying molecular biology remains uncertain. Atrial fibrillation and ischemic heart disease are often combined. During ischemic heart disease progression myocardial tissue structure are changing which lead to structural and electrophysiological remodeling and promote atrial fibrillation. It has been shown a crucial role of oxidative stress

and chronic systemic inflammation in ischemic heart disease and atrial fibrillation. Myeloperoxidase (MPO) is one of marker of oxidative stress and inflammation that located in azurophilic granules of neutrophils and monocytes. There are a numerous articles showed a relation between MPO level and cardiovascular disease. MPO is a peroxidase enzyme that is important part of immune system. During disease MPO could facilitate chronic inflammation and local tissue damage through active oxygen forms. MPO releases after lysosome conjunction with phagosome. Oxygen reductase activity of MPO lead synthesis of hypochlorous acid that play role not only in organism protection from infection agents but in matrix transformation and fibrosis. It has been shown MPO can destabilize atherosclerotic plaque and modifies low- and high-density lipoproteins that promote atherosclerosis and ischemic heart disease progression. This review summarizes current data about role of MPO in atrial fibrillation and ischemic heart disease pathogenesis.

Keywords: atrial fibrillation, ischemic heart disease, atherosclerosis, myeloperoxidase, oxidative stress, chronic inflammation, neutrophils, hypochlorous acid, matrix metalloproteinases, pathogenesis

For citation: Bunenkova G.F., Salikova S.P., Grinevich V.B., Ivanyuk E.S. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *Klinitsist = The clinician* 2022;16(3):18–24 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) — это заболевания, которые ассоциируются с неблагоприятными исходами и существенным снижением качества жизни, в особенности при их сочетании. Несмотря на современные достижения в исследовании механизмов развития ФП, ее диагностике и лечении, заболеваемость и смертность от этой патологии остается высокой.

ФП занимает первое место среди аритмий, при которых требуются госпитализация и лечение пациентов в стационаре. В мире ФП страдает около 2 % населения. У мужчин ФП выявляется чаще [1]. У части больных наблюдается бессимптомное течение ФП, вследствие чего данная патология долгое время может оставаться недиагностированной. В Российской Федерации распространенность ФП составляет 2536 случаев на 100 тыс. населения, при этом за последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости на 44 % [2]. Частота встречаемости ФП увеличивается с возрастом, а также при сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, ИБС, ожирение, сахарный диабет или хроническая болезнь почек), в связи с чем в ближайшие годы прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП [3]. Определенный вклад в структуру заболеваемости ФП внесла пандемия новой коронавирусной инфекции [4–6]. Эпидемиологические исследования показали, что ФП входит в число потенциальных сердечно-сосудистых осложнений инфекции COVID-19 [5]. М. Duckheim и соавт. сообщают, что у 10 % пациентов с новой коронавирусной инфекцией развивается впервые возникшая ФП, а у 33 % больных имеются рецидивы ФП [6].

ФП остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности и внезапной смерти во всем мире [7, 8]. Существующие методы лечения ФП не гарантируют отсутствия ее рецидивов или могут сопровождаться серьезными побочными эффектами. Известно, что терапия амиодароном, наиболее эффективным антиаритмическим средством, нередко вызывает амиодарон-индуцированное поражение щитовид-

ной железы, легких, кожи, нервной системы, а также органов желудочно-кишечного тракта [9, 10].

Механизмы, лежащие в основе развития ФП, до конца не изучены. Прогрессирование ФП характеризуется переходом от пароксизмального варианта течения к постоянной форме, электроанатомическим ремоделированием предсердий, включающим дилатацию левого предсердия и образование низковольтных зон, представляющих собой участки фиброза миокарда [11]. В настоящее время показано участие фермента миелопероксидазы (МПО) в развитии фиброзных изменений сердца [12, 3].

Цель проведения настоящего обзора — освещение вопросов, связанных с возможностью использования МПО в качестве предиктора неблагоприятного течения ФП и ИБС, что, возможно, позволит разработать новые подходы к стратегии ведения данной группы пациентов.

Миелопероксидаза: структура, функции и клинко-биологическое значение

МПО — это гемсодержащий фермент из семейства пероксидаз, структурно представляющий собой гомодимерный белок с молекулярной массой 146 кДа, состоящий из 2 одинаковых и функционально независимых мономеров, соединенных дисульфидной связью [13, 14]. МПО формируется на ранних стадиях образования нейтрофилов в эндоплазматической сети, затем поступает в диктиосому комплекса Гольджи с последующим накоплением в отшнурованных от него пузырьках [15]. МПО содержится преимущественно в азурофильных гранулах лейкоцитов и в меньшей степени в секреторных и желатиновых гранулах [16]. Обладая пероксидазной активностью, МПО катализирует образование активных форм кислорода, таких как хлорноватистая кислота и пероксид водорода [17]. На поверхности МПО имеется большое количество остатков лизина и аргинина, что придает ей выраженные катионные свойства, позволяющие взаимодействовать с большим числом отрицательно заряженных структур, таких как клетки бактерий, эндотелиоциты, компоненты внеклеточного матрикса (полианионные

гликозаминогликаны), аполипопротеины В-100, А-1, альбумин, цитокератин, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин [13, 18, 19].

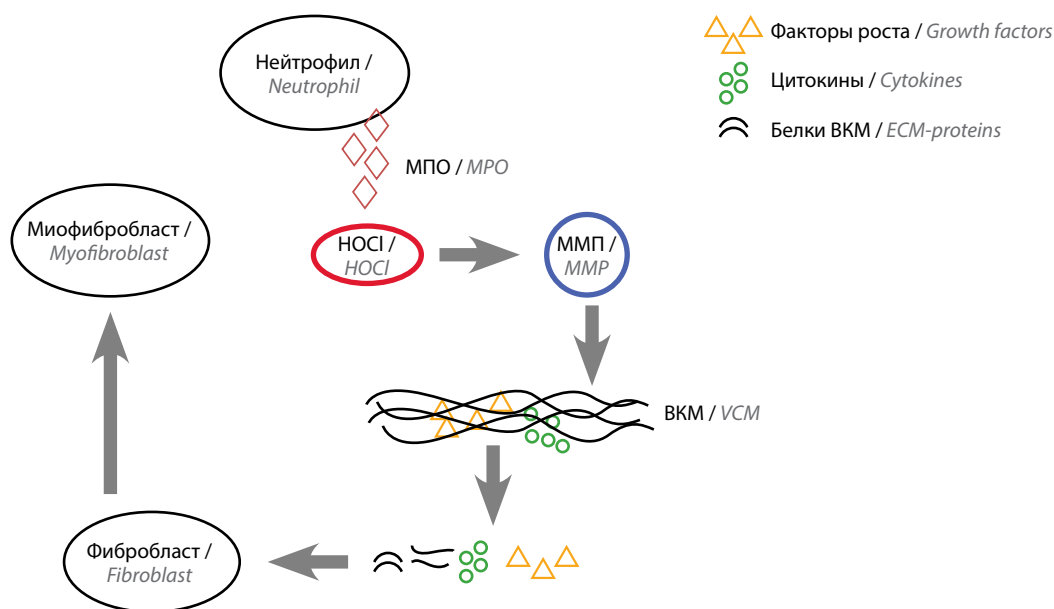
Впервые МПО была получена из лейкоцитов больных туберкулезом в 1941 г. К. Agner и изучалась как фермент, связанный с иммунным ответом на патогены [18, 20]. МПО секретируется активированными нейтрофилами, моноцитами и макрофагами и в наибольшем количестве представлена в нейтрофилах [15]. Основная функция этого фермента заключается в защите от микроорганизмов посредством синтеза высоко-реактивных соединений, оказывающих деструктивное воздействие на инфекционные агенты [18, 21, 22]. Механизм реализации антимикробного действия обусловлен фагоцитозом, при котором обогащенные МПО азурофильные гранулы сливаются с фагосомой, уничтожая микробный агент. Подобный механизм работает не только против бактерий, но и против грибов, вирусов, опухолевых клеток [23]. Несмотря на положительную роль, МПО может наносить организму вред вследствие синтеза чрезвычайно реакционноспособных веществ [24–26]. МПО и матриксные металлопротеиназы (ММП), наряду с активными формами кислорода, – важные звенья развития оксидативного стресса, играющего значимую роль в формировании ремоделирования сердца [18].

Миелопероксидаза и фибрилляция предсердий

Считают, что ФП является многофакторным заболеванием. Однако окончательные патогенетические механизмы ФП до конца не изучены. По современным представлениям, основную роль в инициации ФП играют воспалительные и профиброзные процессы,

лежащие в основе ремоделирования миокарда, ключевым звеном которого является изменение внеклеточного матрикса [27]. Ранее было показано существование в миокарде предсердий неоднородных участков фиброза с чередованием нормальных и патологически измененных соединительнотканых волокон, способствующих гетерогенности предсердной рефрактерности и созданию условий для «запуска» и поддержания механизма «реентри» (re-entry) [28]. Детально механизмы и сигнальные пути, участвующие в прогрессировании предсердного фиброза, до настоящего времени неясны. Известно, что гомеостаз внеклеточного матрикса определяется структурно-функциональными свойствами фибробластов, способных при повреждении сердечной мышцы дифференцироваться в миофибробласты с последующим усилением в интерстиции синтеза коллагена и нарушением электрофизиологических свойств сердца [29]. В настоящее время получены доказательства, что дифференцировка фибробластов в миофибробласты происходит под действием белков, цитокинов и факторов роста, высвобождающихся при деградации внеклеточного матрикса в результате действия активных ММП (см. рисунок) [30].

В ряде исследований подтверждено, что одним из важных факторов активации ММП выступает МРО [13, 30, 31]. Установлено, что у пациентов с ФП отмечается увеличение накопления МРО в миокарде вследствие повышенной его инфильтрации макрофагами и нейтрофилами, которое обусловлено в свою очередь влиянием белка-1 хемоаттрактанта моноцитов (значимого провоспалительного индуктора) [13].



Роль МРО в патогенезе фибрилляции предсердий

НОСЛ – хлорноватистая кислота, ММП – матриксные металлопротеиназы, МПО – миелопероксидаза, ВКМ – внеклеточный матрикс.

The role of MPO in the pathogenesis of atrial fibrillation

MMP – matrix metalloproteinases, MPO – myeloperoxidase, VCM – extracellular matrix.

МРО катализирует окисление хлоридов с образованием высокореактивного соединения — хлорноватистой кислоты (НОСl), которая даже в небольших концентрациях приводит к изменению окислительно-восстановительного баланса, нарушая защиту клеток от окислительного стресса [13, 32]. НОСl активирует тканевые металлопротеиназы и ингибирует тканевые ингибиторы металлопротеиназ, что приводит к усилению образования коллагена и реорганизации внеклеточного матрикса, пролиферации клеток, фиброзу миокарда предсердий и их ремоделированию [18, 30].

Другой механизм, посредством которого МПО вносит свой вклад в развитие ремоделирования, обеспечивает участие МПО в окислении оксида азота, высвобождающегося из эндотелия [12, 33].

Результаты ряда работ сообщают о повышенной частоте встречаемости МПО у пациентов с ФП [12, 27, 31, 32]. В экспериментальных работах показано, что МПО-дефицитные мыши менее подвержены развитию фиброза и ФП, вызванными введением ангиотензина II (АТ II). Данные эффекты отмечены при возобновлении синтеза МПО. Авторы определяют роль МПО как основного ведущего медиатора, способствующего развитию фиброза и, следовательно, субстрата для формирования ФП [31].

Показано, что пациенты, получавшие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), имели более низкие концентрации МПО в периферической крови [12]. Известно, что антагонисты РААС препятствуют синтезу АТ II, который, помимо вазоконстрикторных свойств, обладает способностью активировать нейтрофилы с последующим высвобождением МПО [34]. Считается, что это — один из механизмов, позволяющий объяснить уменьшение частоты рецидивов ФП на фоне применения ингибиторов РААС [12, 34].

Изучается роль МРО как предиктора рецидива ФП после радиочастотной абляции (РЧА). Результаты исследований этой проблемы неоднородны и противоречивы [27, 35]. В одной работе сообщается, что существенных различий в содержании МРО в крови больных с рецидивирующей ФП после РЧА нет [27]. По другим данным, напротив, обнаружено значимое повышение концентрации МРО у пациентов с рецидивом ФП после РЧА [35].

Таким образом, исследование роли МРО в патогенезе ФП позволит получить данные о новых механизмах индукции ФП, что будет способствовать разработке персонализированной терапии ФП и ее профилактики.

Миелопероксидаза и ишемическая болезнь сердца

Известно, что оксидативный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция выступают важнейшими звеньями патогенеза атеросклероза и ИБС.

В ходе хронического воспалительного процесса происходит отложение липидов в субэндотелиальном слое интимы сосудов с образованием в дальнейшем атероматозных бляшек. Активированные иммунные клетки и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) попадают в субэндотелиальное пространство [36]. Моноциты дифференцируются в макрофаги с образованием пенистых клеток [37]. J. Arnhold описывает участие МПО в генерации данных клеток [19]. Полученная посредством каталитической активности МПО НОСl окисляет ЛПНП, модифицируя их в проатерогенные формы [38–40]. Взаимодействие МПО с белком липопротеидов высокой плотности (аполипопротеином А-1) ограничивает их способность удалять холестерин из перегруженных липидами клеток [19, 39]. Все эти процессы способствуют атерогенезу. В ходе прогрессирования атеросклероза формируется фиброзная капсула, целостность которой определяет стабильность атеросклеротической бляшки [41]. МПО способствует истончению фиброзной капсулы посредством следующих механизмов: 1) благодаря синтезу НОСl, участвующей в апоптозе эндотелиоцитов; 2) МПО и НОСl активируют ММП, способные разрушать внеклеточный матрикс фиброзной капсулы; 3) МПО может связываться с такими белками внеклеточного матрикса, как фибронектин и коллаген IV типа, что также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки и ее разрыв [42]. В экспериментальных работах показана возможность использования МПО как метода молекулярной визуализации бляшек с высоким риском разрыва [41, 43].

Показано значение МПО в индукции активных форм кислорода и инициации эндотелиального воспаления [18, 39], а также в развитии эндотелиальной дисфункции, обусловленной уменьшением биодоступности оксида азота за счет нарушения его эндогенного синтеза и чрезмерного потребления активными формами кислорода [32, 44–46]. Результаты исследований свидетельствуют о взаимосвязи увеличения концентрации МПО в плазме крови с наличием ИБС [13, 47, 48].

В исследовании с участием пациентов, поступивших в течение 2 ч от появления первых симптомов инфаркта миокарда, по сравнению с больными со стабильной формой стенокардии в плазме крови отмечена значительно более высокая концентрация МПО, снижение которой начиналось через 4 ч от начала заболевания [48]. В этой же работе приводятся сведения о ранней активации нейтрофилов, что ведет к увеличению и быстрому нарастанию титра МПО в ответ на ишемию миокарда, предшествующую его повреждению.

МПО плазмы положительно коррелирует не только с наличием, но и со степенью тяжестью ИБС [41, 43, 49]. Данные аутопсии показали, что МПО экспрессируется в коронарных бляшках пациентов, умерших от инфаркта миокарда [41, 43]. У пациентов с более выраженным атеросклерозом выявили также повышенную

экспрессию МПО макрофагами, чем у пациентов с начальными проявлениями атеросклероза [43]. Результаты экспериментальных работ показали, что подавление активности МПО может стабилизировать ранимые бляшки за счет уменьшения возможности кровоизлияния в бляшку и увеличения толщины фиброзной капсулы [33, 41].

Метаанализ суммарно 9090 пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом, выявил корреляцию как между повышением концентрации МПО и смертностью (отношение шансов (ОШ) 2,03; доверительный интервал (ДИ) 1,40–2,94, $p < ,001$), так и с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ОШ 1,28; ДИ 0,92–1,77, $p = 0,14$) [47].

Таким образом, роль МПО как потенциального участника патогенеза ИБС и предиктора развития ИБС и неблагоприятных клинических исходов представляет интерес. Тем не менее анализ многочисленных пу-

бликаций, посвященных этой проблеме, показал неоднозначность и противоречивость имеющихся в настоящее время результатов. В ряде работ не выявлено взаимосвязи МПО с наличием и тяжестью ИБС [44]. В исследовании Dallas Heart Study (3294 участника) не установлено зависимости уровня МПО от кальцификации коронарных артерий [50].

Заключение

По данным ряда исследований сообщается о связи между концентрацией МРО в крови и ФП, а также ИБС. Однако клиническое значение этой связи остается до конца не ясным. Современные фундаментальные исследования дают основания рассматривать МРО в качестве предиктора неблагоприятного течения ФП и ИБС. Возможность использования МРО как маркера оценки эффективности терапии ФП требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021;42(5):373–98. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). *Вестник аритмологии* 2018;92:42–8. DOI:10.25760/VA-2018-92-42-48. Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in Russia: seven-year trends (2010–2017). *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology* 2018;92:42–8. (In Russ.). DOI:10.25760/VA-2018-92-42-48.
- Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г. и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология* 2022;62(4):12–9. Mareev Yu.V., Polyakov D.S., Vinogradova N.G. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2022;62(4):12–9. (In Russ.)
- Bhatla A., Mayer M., Adusumalli S. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17(9):1439–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
- Li Z., Shao W., Zhang J. et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:720129. DOI: 10.3389/fcvm.2021.720129
- Duckheim M., Schreieck J. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Hamostaseologie* 2021;41(5):372–8. DOI: 10.1055/a-1581-6881
- Berger W.R., Meulendijks E.R., Limpens J. et al. Persistent atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of invasive strategies. *Int J Cardiol* 2019;278:137–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.127.
- Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий после растворения тромба в ушке левого предсердия. *Кардиология* 2021;61(5):17–22. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1463 Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D. Risk of cardiovascular complications in patients with persistent atrial fibrillation after dissolution of a thrombus in the left atrial appendage. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2021;61(5):17–22 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1463
- Yili D., Wartofsky L., Burman K.D. Evaluation and treatment of amiodarone-induced thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):226–36. DOI: 10.1210/clinem/dgaa686.
- Colunga Biancatelli R.M., Congedo V., Calvosa L. et al. Adverse reactions of Amiodarone. *J Geriatr Cardiol* 2019;16(7):552–66. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.07.004.
- Huo Y., Gaspar T., Pohl M. et al. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20(6):956–62. DOI: 10.1093/europace/eux082.
- Holzwirth E., Kornej J., Erbs S. et al. Myeloperoxidase in atrial fibrillation: association with progression, origin and influence of renin-angiotensin system antagonists. *Clin Res Cardiol* 2020;109(3):324–30. DOI: 10.1007/s00392-019-01512-z
- Ndrepepa G. Myeloperoxidase – a bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2019;493:36–51. DOI: 10.1016/j.cca.2019.02.022.
- Malecki C., Hambly B.D., Jeremy R.W. et al. The role of inflammation and myeloperoxidase-related oxidative stress in the pathogenesis of genetically triggered thoracic aortic aneurysms. *Int J Mol Sci* 2020;21(20):7678. DOI: 10.3390/ijms21207678
- Панасенко О.М., Михальчик Е.В., Горудко И.В. и др. Влияние антиоксидантов и сквенджеров гипохлоридных кислот на активацию нейтрофилов липопротеинами низкой плотности, модифицированными гипохлоритом. *Биофизик* 2016;61(3):500–9. DOI: 10.1134/S0006350916030131. Panasenko O.M., Mikhalkhik E.V., Sokolov A.V. The effects of antioxidants and hypochlorous acid scavengers on neutrophil activation by hypochlorous acid-modified low-density lipoproteins. *Biofizik = Biophysics* 2016;61(3):500–9 (In Russ.) DOI: 10.1134/S0006350916030131.
- Tjondro H.C., Ugonotti J., Kawahara R. et al. Hyper-truncated Asn355- and Asn391-glycans modulate the activity of neutrophil granule myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2021;296:100144. DOI:10.1074/jbc.RA120.016342
- Frangie C., Daher J. Role of myeloperoxidase in inflammation and atherosclerosis (Review). *Biomed Rep* 2022;16(6):53. DOI:10.3892/br.2022.1536

18. Соколов А.В., Костевич В.А., Горбунов Н.П. и др. Связь между активной миелопероксидазой и хлорированным церулоплазмином в плазме крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинская иммунология 2018;20(5):699–710. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710. Sokolov A.V., Kostevich V.A., Gorbunov N.V.A link between active myeloperoxidase and chl et al. orinated ceruloplasmin in blood plasma of patients with cardiovascular diseases. Medicinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia). 2018;20(5):699–710. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-699-710.
19. Arnhold J. The dual role of Myeloperoxidase in immune response. Int J Mol Sci 2020;21(21):8057. DOI: 10.3390/ijms21218057
20. Буненков Н.С., Комок В.В., Соколов А.В. и др. Новые возможности оценки интраоперационного ишемически-реперфузионного повреждения миокарда при операциях реваскуляризации в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского 2017;5(2(16)):40–8. Bunenkov N.S. Komok V.V. Sokolov A.V. et al. New methods of intraoperative evaluation of myocardial ischemic-reperfusion injury during onand off-pump coronary artery bypass grafting. Klinicheskaya i ehksperimentalnaya hirurgiya zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo = Clinical and experimental surgery. Journal named after Academician B.V. Petrovsky 2017;5(2(16)): 40–8. (In Russ.).
21. Davies M.J., Hawkins C.L. The role of Myeloperoxidase in biomolecule modification, chronic inflammation, and disease. antioxiid redox signal 2020;32(13):957–81. DOI: 10.1089/ars.2020.8030.
22. Kakoullis L, Parperis K, Papachristodoulou E. et al. Infection-induced myeloperoxidase specific antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) associated vasculitis: A systematic review. Clin Immunol 2020;220:108595. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108595.
23. Pahwa R., Modi P., Jialal I. Myeloperoxidase Deficiency, 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29262241.
24. Aratani Y. Myeloperoxidase: Its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. Arch Biochem Biophys 2018;640:47–52. DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.004.
25. Koop A.C., Thiele N.D., Steins D. et al. Therapeutic Targeting of Myeloperoxidase Attenuates NASH in Mice. Hepatol Commun 2020;4(10):1441–58. DOI:10.1002/hep4.1566.
26. Hawkins C.L., Davies M.J. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. Free Radic Biol Med 2021;172:633–51. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.007.
27. Luetkens J.A., Wolpers A.C., Beiert T. et al. Cardiac magnetic resonance using late gadolinium enhancement and atrial T1 mapping predicts poor outcome in patients with atrial fibrillation after catheter ablation therapy. Sci Rep 2018;8(1):13618. DOI:10.1038/s41598-018-31916-2
28. Sohns C., Marrouche N.F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. Eur Heart J 2020;41(10):1123–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz786.
29. Lubbers E.R., Price M.V., Mohler P.J. Arrhythmogenic Substrates for Atrial Fibrillation in Obesity. Front Physiol 2018;22;9:1482. DOI: 10.3389/fphys.2018.01482
30. Liu Y., Shi Q., Ma Y. et al. The role of immune cells in atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol 2018;123:198–208. DOI 10.1016/j.jymcc.2018.09.007
31. Wang P., Cheng M, Wang P. et al. SNP rs2243828 in MPO associated with myeloperoxidase level and atrial fibrillation risk in Chinese Han population. J Cell Mol Med 2020;24(17):10263–6. DOI: 10.1111/jcmm.15644
32. El Kazzi M., Rayner B.S., Chami B. et al. Neutrophil-mediated cardiac damage after acute myocardial infarction: Significance of defining a new target cell type for developing cardioprotective drugs. Antioxiid Redox Signal 2020;33(10):689–712. DOI:10.1089/ars.2019.7928
33. Sultan A., Wörmann J., Lüker J. et al. Significance of myeloperoxidase plasma levels as a predictor for cardiac resynchronization therapy response. Clin Res Cardiol 2021;110(8):1173–80. DOI: 10.1007/s00392-020-01690-1
34. Chaugai S., Meng W.Y., Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2016;21(4):388–404. DOI: 10.1177/1074248415619490
35. Zhou X., Dudley S.C.Jr. Evidence for inflammation as a driver of atrial fibrillation. Front Cardiovasc Med 2020;7:62. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00062.
36. Авагимян А.А., Мкртчян Л.Г., Навасардян Г.А. и др. Роль Helicobacter Pylori в механизмах кардио- и вазотоксичности. Российский кардиологический журнал 2019;(12):169–74. DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174 Avagimyan A.A., Mkrtchyan L.G., Navasardyan G.A. et al. The role of Helicobacter pylori in cardiovascular toxicity mechanisms. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2019;(12):169–74. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2019-12-169-174
37. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Ч. 1: Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). Медицина в Кузбассе 2020;(2):34–41. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015 Chaulin A.M., Grigoryeva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern views about the pathophysiology of atherosclerosis. part 1. the role of impaired lipid metabolism and endothelial dysfunction (literature review). Medicina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass 2020; (2): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
38. Khine H.W., Teiber J.F., Haley R.W. et al. Association of the serum myeloperoxidase / high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. Atherosclerosis 2017;263:156–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.007
39. Khosravi M., Poursaleh A., Ghasempour G. et al. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis. Biol Chem 2019;400(6):711–32. DOI: 10.1515/hsz-2018-0397
40. Obama T., Itabe H. Neutrophils as a novel target of modified low-density lipoproteins and an accelerator of cardiovascular diseases. Int J Mol Sci 2020;21(21):8312. DOI:10.3390/ijms21218312
41. Rashid I., Maghzal G.J., Chen Y.C. et al. Myeloperoxidase is a potential molecular imaging and therapeutic target for the identification and stabilization of high-risk atherosclerotic plaque. Eur Heart J 2018;39(35):3301–10. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy419
42. Chaikijurajai T., Tang W.H.W. Myeloperoxidase: a potential therapeutic target for coronary artery disease. Expert Opin Ther Targets 2020;24(7):695–705. DOI: 10.1080/14728222.2020.1762177
43. Tong W., Hui H., Shang W. et al. Highly sensitive magnetic particle imaging of vulnerable atherosclerotic plaque with active myeloperoxidase-targeted nanoparticles. Theranostics 2021;11(2):506–21. DOI:10.7150/thno.49812
44. Teng N., Maghzal G.J., Talib J. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. Redox Rep 2017;22(2):51–73. DOI:10.1080/13510002.2016.1256119
45. Rudolph T.K., Fuchs A., Klinke A. et al. Prasugrel as opposed to clopidogrel improves endothelial nitric oxide bioavailability and reduces platelet-leukocyte interaction in patients with unstable angina pectoris: A randomized controlled trial. Int J Cardiol 2017;248:7–13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.099
46. Антюфеева О.Н., Буданова Д.А., Ильгисонис И.С. и др. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. Кардиология 2020;60(12):76–82. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1394. Antyufeeva O.N., Budanova D.A., Ilgisonis I.S. et al. Assessment of the dynamics of oxidative stress indicators and early markers

- of myocardial damage and dysfunction in patients with aggressive lymphoproliferative diseases during of anticancer therapy. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2020;60(12):76–82. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1394.
47. Kolodziej A.R., Abo-Aly M., Elsawalhy E. Prognostic role of elevated myeloperoxidase in patients with acute coronary syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm* 2019;2019:2872607. DOI: 10.1155/2019/2872607
48. Goldmann B.U., Rudolph V., Rudolph T.K. Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med* 2009;47(1):79–83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.004
49. Schahab N., Mansuroglu S., Schaefer C. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with peripheral artery disease. *Vascular* 2021;29(3):363–71. DOI: 10.1177/1708538120957491
50. Chen L.Q., Rohatgi A., Ayers C.R. et al. Race-specific associations of myeloperoxidase with atherosclerosis in a population-based sample: the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2011;219(2):833–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.029

Вклад авторов

Г.Ф. Буненкова: поиск, анализ, интерпретация литературных данных, написание первоначального варианта статьи;
С.П. Саликова: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация литературных данных, редактирование статьи;
В.Б. Гриневич: существенный вклад в концепцию исследования, участие в переработке статьи на предмет интеллектуального содержания, окончательное утверждение версии для публикации.

Е.С. Иванюк: получение, анализ и интерпретация литературных данных, оформление статьи в соответствии с правилами журнала.

Authors' contributions

G.F. Bunenkova: search, analysis, interpretation of literature data, writing the primary version of the article;
S.P. Salikova: main contribution to the concept and design of the study, obtaining, analyzing and interpreting literature data, editing the article;
V.B. Grinevich: made a significant contribution to the concept of the study, participated in the revision of the article, approved the final version.
E.S. Ivanyuk: obtaining, analyzing and interpreting literature data, designing an article in accordance with the rules of the journal.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ф. Буненкова / G.F. Bunenkova: <https://orcid.org/0000-0002-4235-1461>

С.П. Саликова / S.P. Salikova: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

В.Б. Гриневич / V.B. Grinevich: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Е.С. Иванюк / E.S. Ivanyuk: <https://orcid.org/0000-0002-2785-6699>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 24.08.2022. Принята к публикации: 30.11.2022

Article submitted: 24.08.2022. Accepted for publication: 30.11.2022

РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР И АНТИТЕЛА К ЦИКЛИЧЕСКОМУ ЦИТРУЛЛИНИРОВАННОМУ ПЕПТИДУ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Н.В. Бунчук

ООО «Сесиль+»; Россия, 125047 Москва, 1-й Тверской-Ямской пер., 13/5

Контакты: Николай Васильевич Бунчук nbunchuk@yandex.ru

В обзоре представлены данные о возможных причинах повышения уровней ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у пациентов с отсутствием ревматоидного артрита (РА). Указано на возможность гиперпродукции этих аутоантител до развития клинической картины РА и наибольшее прогностическое значение АЦЦП и РФ IgA-класса. Именно эти антитела и рекомендуются дополнительно определять в диагностически трудных случаях. Обобщены данные о чувствительности и специфичности выявления РФ, АЦЦП и АМЦВ в диагностике РА. Подробно изложены результаты обнаружения обсуждаемых антител при различных ревматических (помимо РА) и неревматических заболеваниях. Особое внимание уделяется болезням, при которых усиленный синтез РФ, АЦЦП и АМЦВ может не сопровождаться яркими клиническими симптомами (болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, некоторые хронические инфекции, силикоз, моноклональные гаммапатии и др.), и приводятся рекомендации по обследованию пациентов со «случайно» выявленным повышением уровня РФ или АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, антитела против циклического цитруллинированного пептида, антитела к модифицированному цитруллинированному виментину, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, аутоиммунный тиреоидит

Для цитирования: Бунчук Н.В. Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду у пациентов без ревматоидного артрита. Клиницист 2022;16(3):25–33. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K669

Rheumatoid factor and antibodies against cyclic citrullinated peptide in patients without rheumatoid arthritis

N. V. Bunchuk

Sesil+; 13/5 1st Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

Contacts: Nikolay Vasil'evich Bunchuk nbunchuk@yandex.ru

A review of data on the possible causes of an increase rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) in patients without rheumatoid arthritis (RA) is presented. The possibility of hyperproduction of these autoantibodies before the development of the clinical picture of RA was indicated. It is indicated that ACCP and IgA RF have the greatest prognostic value in terms of the subsequent development of RA. These antibodies are recommended to be additionally determined in diagnostically difficult cases. Data on the sensitivity and specificity of detection of RF, ACCP and AMCV in the diagnosis of RA are summarized. The results of detection of the discussed antibodies in various rheumatic (other than RA) and non-rheumatic diseases are presented in detail. Particular attention is paid to diseases in which increased synthesis of RF, ACCP and AMCV may not be accompanied by clear clinical symptoms (Sjögren's disease, autoimmune thyroiditis, some chronic infections, silicosis, monoclonal gammopathy, etc.). Recommendations are given for examining patients with "accidentally" identified increase in RF or ACCP.

Keywords: rheumatoid factor, antibodies against cyclic citrullinated peptide, antibodies to modified citrullinated vimentin, rheumatoid arthritis, Sjögren's disease, autoimmune thyroiditis

For citation: Bunchuk N.V. Rheumatoid factor and antibodies against cyclic citrullinated peptide in patients without rheumatoid arthritis. *Klinisist = The clinician* 2022;16(3):25–33 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K669

Введение

На прием к ревматологу время от времени приходят пациенты, у которых обнаружено повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) в крови, но при этом нет клинических признаков ревматоидного артрита (РА). Жалоб на боль в суставах либо нет, либо артралгии/артрит имеются, но они по локализации или другим параметрам (невоспалительный ритм болей, отрицательные результаты воспалительных тестов и др.) не соответствуют критериям РА. Аналогичная ситуация может возникать и в случае обнаружения повышенного содержания антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые закономерно продуцируются у пациентов с РА, но могут выявляться и при других заболеваниях, а также у здоровых лиц. Основными причинами, которые обычно рассматриваются в ходе расследования данного феномена, являются ошибка лаборатории, доклиническая фаза РА, наличие других заболеваний (кроме РА), сопровождающихся повышенным синтезом РФ/АЦЦП и, наконец, возрастная норма.

Антитела к цитруллинированным пептидам

Антитела к цитруллинированным пептидам (ЦП) — группа антител, связывающихся с цитруллинированными белками. Они образуются в результате катализируемого ферментами превращения аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, названную так по латинскому обозначению арбуза (*Citrullus vulgaris*), где она содержится в значительном количестве. Цитруллинирование белков является физиологическим процессом, участвующим в апоптозе клеток, а также в процессах воспаления и ороговении эпителия. В норме ЦП поглощаются фагоцитами и выводятся. Предполагается, что при РА этот процесс нарушается, происходит накопление ЦП, что вынуждает иммунную систему усиливать синтез специфических антител. Известно также предположение о том, что повышенный синтез антител к ЦП обусловлен частым наличием при РА периодонтита, вызываемого микроорганизмами *Porphyromonas gingivalis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, ферменты которых цитруллинируют аргинин.

Тест-системы для идентификации антител к ЦП со временем менялись. Первоначально определялись так называемый антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину. В этих тестах методом иммунофлуоресценции выявляются антитела к одному из ЦП — филаггтрину, для чего в первом случае используются клетки эпидермиса щеки, во втором — клетки эпидермиса пищевода. В настоящее время эти тесты (их называют тестами для определения антител к ЦП 1-го поколения) используются редко. На смену им пришли

тесты для определения антител к синтетическим ЦП, использующимся в циклическом виде (АЦЦП 2-го поколения), методом иммуноферментного анализа (ELISA). В тестах для анализа АЦЦП 2-го поколения чаще всего выявляются антитела класса IgG. Верхняя граница нормы при определении АЦЦП в сыворотке бывает разной, что зависит от фирмы-изготовителя реагентов, и составляет обычно 5–25 Ед/мл.

Существуют также тест-системы для выявления антител к другому ЦП — генетически модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ). Спектр антител к различным ЦП у отдельных людей может различаться, поэтому в неясных случаях рекомендуется провести поиск как АЦЦП 2-го поколения, так и АМЦВ. Верхняя граница нормы для АМЦВ (метод иммуноферментного анализа) составляет 20 Ед/мл.

Анализ концентрации ревматоидного фактора

Если повышенный уровень РФ найден в сыворотке впервые, то перепроверка обязательна только в случае применения неунифицированного метода определения этого аутоантитела (например, латекс-тест с оценкой результата в титрах). Если же применялся один из унифицированных количественных методов, например иммунонефелометрия, проверку целесообразно проводить другим, также унифицированным методом, например методом иммуноферментного анализа, так как в этих тестах могут использоваться разные антигены. Рекомендуется дополнительно исследовать АЦЦП и АМЦВ. Считается, что чем больше спектр найденных аутоантител и их величина, тем больше риск развития РА. Если же первоначально выявлены АЦЦП, рекомендуется дополнительно определить уровень РФ (как РФ IgM, так и РФ IgA, так как повышение уровня последнего увеличивает риск наличия/развития в будущем РА) и АМЦВ.

Оптимальными и стандартизированными методами исследования для определения «классического» РФ (РФ IgM-класса) являются количественная иммунонефелометрия (норма ≤ 15 МЕ/мл) и иммуноферментный анализ (норма ≤ 20 МЕ/мл). Результаты измерения РФ этими методами оцениваются в международных единицах (МЕ/мл) в отличие от результатов измерения АЦЦП, методы определения которых пока не унифицированы, и поэтому единицы изменения (Ед/мл) не являются международными. Выделяют положительные результаты — любое превышение верхней границы нормы, низкоположительные — превышение верхней границы нормы не более чем в 3 раза и высокоположительные — превышение верхней границы нормы более чем в 3 раза [1].

Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду как маркеры доклинической фазы ревматоидного артрита

Ревматоидный фактор может появляться в крови задолго до развития клинических симптомов РА примерно у трети будущих пациентов. В хранившихся сыворотках лиц, бывших донорами крови до развития у них РА (средний возраст к началу наблюдения составлял 54 года), «классический» РФ (РФ IgM-класса) обнаружен в 19,3 % образцов (в контроле в 6,0 %), РФ IgG — в 16,9 % (в контроле в 5,5 %), но наиболее часто выявлялся РФ IgA — в 33,7 % образцов сывороток будущих пациентов с РА (в контроле в 5,5 %). АЦЦП в первой хранившейся сыворотке были найдены у 33,7 % лиц (в контроле у 1,8 %). С течением времени (медиана наблюдения 2,5 года) частота обнаружения аутоантител возрастала. При сравнении исходного обследования с более поздним периодом ($\leq 1,5$ года до начала РА) было установлено, что частота наличия РФ IgM повысилась с 15 до 30 %, РФ IgG — с 12 до 27 %, РФ IgA — с 29 до 39 %, а АЦЦП — с 25 до 52 %. На ранних стадиях уже развившегося РА эти антитела выявлялись еще чаще — у 70,1; 46,3; 73,1 и 70,1 % пациентов соответственно [2].

Таким образом, наибольшее прогностическое значение в плане развития РА имеют АЦЦП и РФ IgA-класса. Самый длительный интервал между первым выявлением РФ IgA и развитием РА составлял 22 года, АЦЦП, как правило, появлялись в крови позже (не ранее чем за 9 лет до установления диагноза РА). Важно, что после первого обнаружения РФ (до начала РА) он продолжал выявляться постоянно, причем значения всех классов РФ со временем обычно увеличивались. Исчезновения РФ в сыворотке не наблюдалось, некоторое транзитное снижение значений отмечалось лишь в единичных случаях. Если была замечена повышенная продукция АЦЦП, то в последующем этот феномен сохранялся и уровень этих антител постепенно увеличивался; лишь в одном случае к моменту развития РА отмечалось снижение с 56 до 24 Ед/мл (положительным считалось значение более 25 Ед/мл) [2].

Близкие результаты были получены и в другом ретроспективном исследовании. АЦЦП в первой пробе сыворотки обнаруживались у 32,4 % будущих пациентов с РА (в контроле у 1,5 %), РФ IgM — у 22,4 % (в контроле у 5,1 %), РФ IgG — у 19,7 % (в контроле у 5,1 %) и РФ IgA — у 36,8 % (в контроле у 4,3 %) [3].

Чувствительность и специфичность ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду и антител к модифицированному цитруллинированному виментину при ревматоидном артрите

Как следует из табл. 1, специфичность обнаружения РФ, АЦЦП и АМЦВ составляет не менее 90 %,

что указывает на высокую ценность этих тестов в диагностике РА. Выявление АЦЦП в дополнение к РФ несомненно улучшает диагностику РА, особенно в случае нетипичной клинической картины. По данным D. Sieghart и соавт., частота обнаружения у пациентов с РА одновременно РФ и АЦЦП, составляет 51 %, только РФ — 7,2 %, только АЦЦП — 3,4 % [4]. Результаты подобных исследований варьируют в зависимости от длительности РА у обследованных пациентов и ряда методологических особенностей. АМЦВ у пациентов без РФ и АЦЦП выявляются редко, всего в 7–14 % случаев [5, 6].

Существенное диагностическое значение (хотя и меньшее, чем АЦЦП) имеет одновременная оценка различных классов РФ. Так, в одном из исследований было показано, что среди пациентов, серопозитивных (суммарно) по РФ ($n = 200$), РФ IgA изолированно выявлялся у 5 % пациентов, РФ IgG — у 2 %, тогда как РФ IgM — у 22 % [4].

В табл. 1 также содержатся данные о сравнении результатов выявления РФ разными методами: чувствительность определения РФ IgM методом ELISA (64,8 %) превышала частоту выявления суммарного РФ методом нефелометрии на 5,8 % [4].

Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину у пациентов с отсутствием ревматоидного артрита

Существуют ситуации, помимо РА, которые могут объяснять устойчивый синтез РФ и других антител. Основное внимание преимущественно уделяется хроническим заболеваниям, которые не «бросаются в глаза» при нецеленаправленном осмотре и для диагностики которых требуется дополнительное обследование. Список болезней, при которых в крови могут появляться РФ, АЦЦП и АМЦВ, а также частота обнаружения этих антител указаны в табл. 2.

Мы не будем останавливаться на острых (подострых) инфекциях, во время которых довольно часто происходит выработка РФ. Известно, что синтез РФ стимулируется бактериальным липосахаридом, что объясняет частое появление РФ при подостром бактериальном эндокардите и туберкулезе. К гиперпродукции РФ приводит ряд вирусных инфекций, например краснуха, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная и парвовирусная инфекция В19. При всех этих инфекциях РФ в крови циркулирует недолго.

На практике среди ревматических болезней, при которых может быть найден РФ и которые не всегда характеризуются явными клиническими симптомами, основное значение имеет болезнь Шегрена. РФ выявляется у подавляющего большинства пациентов, но АЦЦП — только в отдельных случаях. Для предварительной диагностики болезни Шегрена имеют

Таблица 1. Чувствительность и специфичность выявления ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) разных классов [4] и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) [7] в диагностике ревматоидного артрита, определявшиеся по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с другими ревматическими заболеваниями

Table 1. Sensitivity and specificity of rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) of different classes [4] and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) [7] detection in diagnosis of rheumatoid arthritis measured in comparison with healthy individuals and patients with other rheumatic diseases

Показатель Characteristic	РФ RF			АЦЦП ACCP			РФ** RF**	АМЦВ AMCV
	IgM*	IgG*	IgA*	IgG*	IgM*	IgA*		
Верхняя граница нормы Upper limit of normal	7 МЕ/мл 7 IU/ml	28 МЕ/мл 28 IU/ml	14 МЕ/мл 14 IU/ml	7 Ед/мл 7 U/ml	116,7 Ед/мл 116.7 U/ml	7 Ед/мл 7 U/ml	15,9 МЕ/мл 15.9 IU/ml	— (мета-анализ) (meta-analysis)
Чувствительность, % Sensitivity, %	64,8	14,4	50,7	57,9	28,6	34,1	59	68,6
Специфичность, %: Specificity, %:								
— по сравнению со здоровыми лицами, compared to healthy individuals,	92	98	98	99	95	99	—	94,2
— по сравнению с пациентами с другими ревматическими болезнями compared to patients with other rheumatic diseases	90	98,6	95,3	99,4	95,6	98,6	—	—

*Метод иммуноферментного анализа (EliA platform; Phadia AB, Швеция). **Метод нефелометрии.

Примечание: Ig — иммуноглобулин.

*Enzyme-linked immunosorbent assay (EliA platform; Phadia AB, Sweden). **Nephelometry.

Note: Ig — immunoglobulin.

значение анамнез и осмотр (сухой кератоконъюнктивит, стоматит с сухостью слизистой оболочки, паротит), а также обнаружение повышенных уровней антинуклеарного фактора и антител к антигенам SS-A (Ro) и SS-B (La). Дифференциальная диагностика других ревматических болезней, сопровождающихся гиперпродукцией РФ, таких как системная красная волчанка, системная склеродермия, полимиозит и системные васкулиты, обычно не вызывает существенных трудностей.

В отдельных случаях РФ/АЦЦП может обнаруживаться у пациентов с псориатическим артритом или спондилоартритами. При этом, как правило, не наблюдается отклонений от классических клинических проявлений и визуализационных изменений или течения этих болезней. Рекомендуются поиск других объяснений появлению аутоантител (инфекции, лечение биологическими препаратами и т. д.).

Ревматоидный фактор нередко обнаруживается при таких хронических болезнях, как первичный билиарный цирроз печени и идиопатический фиброзирующий альвеолит, основные проявления которых обычно весьма ярки и позволяют быстро установить правильный диагноз.

Аутоиммунный тиреоидит. У пациентов с аутоиммунным тиреоидитом уровни РФ и АЦЦП повышаются чаще, чем у здоровых лиц, хотя в отдельных публикациях сообщаются различные данные. В.М. Elnady и соавт. выявили РФ у 34,4 %, а АЦЦП — у 19,7 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом. Следует отметить, что в ходе 2-летнего наблюдения примерно у трети этих пациентов (32,8 %) развились различные ревматические болезни, чаще всего РА, а также болезнь Шегрена и синдром Бехчета [19]. В другом исследовании частота обнаружения РФ при аутоиммунном тиреоидите была ниже (7,7 %), что могло отчасти объясняться нестандартизованным методом определения этих антител (латекс-тест). Возникновения ревматических болезней у этих пациентов во время 6-летнего наблюдения замечено не было [35]. Поскольку при аутоиммунном тиреоидите клинические симптомы могут отсутствовать, в ходе поиска причин повышения уровня РФ целесообразно проверять содержание антител к пероксидазе и тиреоглобулину, а при их обнаружении — оценивать состояние щитовидной железы с помощью ультразвукового исследования.

Таблица 2. Перечень болезней (кроме ревматоидного артрита), при которых могут обнаруживаться ревматоидный фактор (РФ), анти-тела к циклическому цитруллинированному протеину (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), и частота обнаружения этих антител, %

Table 2. List of diseases (apart from rheumatoid arthritis) in which rheumatoid factor (RF), antibodies against cyclic citrullinated peptide (ACCP) and antibodies to modified citrullinated vimentin (AMCV) can be detected, and detection frequency for these antibodies, %

Заболевание Disease	РФ RF	АЦЦП ACCP	АМЦВ AMCV
Ревматические болезни Rheumatic diseases			
Болезнь Шегрена Sjögren's syndrome	75–95 [8]	3 [9]	
Ювенильный идиопатический артрит Juvenile idiopathic arthritis	5 [8] – 10,9 [10]	8,8 [10]	27,1 [10]
Псориатический артрит Psoriatic arthritis	<15 [8]	12,2 [11]–22,2 [12]	15,2 [13]
Системная красная волчанка* Systemic lupus erythematosus*	15–35 [8]	5,4–6,8 [14]	
Системная склеродермия* Systemic scleroderma*	20–30 [8]	11,5 [15]	
Дерматомиозит/полимиозит Dermatomyositis/polymyositis	20 [8]	4,96 [16]	
Системные васкулиты Systemic vasculitides	5–20 [8]		
Анкилозирующий спондилит/спондилоартриты Ankylosing spondylitis/spondyloarthritides	4,8 [17]	2,3/15,3 [18]	13,9 [13]
Неревматические заболевания Non-rheumatic diseases			
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	34,4 [19]	19,7 [19]	
Смешанная криоглобулинемия 2-го и 3-го типов Type II and III mixed cryoglobulinemia	100 [8]		
Первичный билиарный цирроз печени Primary biliary cholangitis	45–70 [8]		
Глютеновая болезнь Coeliac disease	26 (преимущественно IgA) [20] 26 (primarily IgA) [20]	9,1 [20]	
Злокачественные опухоли Malignant tumors	5–25 [8]		
Лимфомы Lymphomas	50 (ХЛЛ) [21] 50 (CLL) [21]	0 [21]	
Последствия множественной иммунизации Consequences of multiple immunizations	10–15 [8]		
Саркоидоз Sarcoidosis	5–30 [8]		
Силикоз Silicosis	16 [22]		
Инфекции бактериальные Bacterial infections			
Подострый бактериальный эндокардит Subacute bacterial endocarditis	40 [8]		
Сифилис (любые формы) Syphilis (any form)	8–37 [8]		
Туберкулез Tuberculosis	15 [8]	37 [23]	4 [24]

Окончание табл. 2

End of table 2

Заболевание Disease	РФ RF	АЦЦП ACCP	АМЦВ AMCV
Бруцеллез Brucellosis	32,1 [25]		
Инфекции вирусные Viral infections			
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	40–76 [8]	32,5 [26]	30–32 [27]
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	25 [8] – 42,7 [28]	0,6 [28] – 20,5 [26]	
Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна–Барр и цитомегаловирусом Infections associated with Epstein–Barr virus and cytomegalovirus	20 [8]		
Герпес-вирусная инфекция Herpes virus infection	10–15 [8]		
Вирус иммунодефицита человека Human immunodeficiency virus	10–20 [8]		
Краснуха Rubella	15 [8]		
Корь Measles	8–15 [8]		
Коксаки В Coxsackie B	15 [8]		
Лихорадка денге Dengue fever	10 [8]		
Парвовирусная инфекция Parvovirus infection	10 [8]		
Инфекции паразитарные Parasitic infections			
Болезнь Шагаса (трипаносомоз) Chagas disease (trypanosomiasis)	15–25 [8]		
Малярия Malaria	15–18 [8]		
Онхоцерко Onchocerciasis	10 [8]		
Токсоплазмоз Toxoplasmosis	10–12 [8]		
Здоровые лица в возрасте до 50 лет Healthy individuals under 50 years of age	5 [8]	0,8 [29]	
Здоровые лица в возрасте 70 лет и старше Healthy individuals above 70 years of age	10 [8]	3 [30]	

*Стойкое повышение уровня РФ у пациентов с системной красной волчанкой и системной склеродермией может указывать на развитие синдрома Шегрена [31, 32]. В этих случаях целесообразно дополнительное обследование, в том числе определение антител SS-A (Ro) и SS-B (La), уровень которых повышается у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией при наличии сухого синдрома существенно чаще, чем при его отсутствии [33, 34].

Примечание. Незаполненные ячейки означают отсутствие данных. ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз.

*Consistently elevated RF in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma can be a sign of Sjögren's syndrome [31, 32]. In these cases, an additional examination is advisable including determination of SS-A (Ro) and SS-B (La) antibodies. The levels of these antibodies are elevated in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma with concomitant Sjögren's syndrome much more frequently than without it [34, 35].

Note. Unfilled cells correspond to absence of data. CLL – chronic lymphocytic leukemia.

Хронические инфекции. Повышение уровней РФ и АЦЦП (реже АМЦВ) возможно у пациентов с различными формами туберкулеза, а также при артрите Понсе. В Китае у пациентов с бруцеллезом и артралгиями повышенный уровень РФ (>10 МЕ/мл) был найден в общей сложности у 32,1 %, а высокие концентрации (>30 МЕ/мл) — у 45 (10,1 %) обследованных [25]. РФ особенно часто продуцируется у пациентов с гепатитом, вызываемым вирусом гепатита С. В остром периоде инфекции нередко отмечаются симметричные полиартралгии или артрит, иногда с поражением мелких суставов кистей, напоминающим РА. У пациентов с хроническим гепатитом, обусловленным вирусом гепатита С, может возникать артрит коленных и голеностопных суставов (особенно в случае развития криоглобулинемического васкулита) [36]. В отношении частоты выявления АЦЦП у пациентов с гепатитом С данные исследований варьируют: D. Lienesch и соавт. нашли эти антитела только у 1 (2 %) из 50 пациентов [37], тогда как O. Zengin и соавт. — у 32,5 % обследованных [26]. РФ был найден примерно у 25 % пациентов с гепатитом, вызванным вирусом гепатита В, причем уже в преджелтушный период, который может длиться до 180 дней. Во время продромы нередко наблюдаются полиартралгии, а иногда и артрит, напоминающий РА. При бессимптомном хроническом гепатите В частота выявления РФ IgG, IgM и IgA составляла соответственно 21; 18,8 и 21 % (общая частота серопозитивности по РФ — 42,7 %), тогда как АЦЦП были обнаружены только у 1 (0,6 %) из 176 обследованных пациентов [33]. Однако в другом исследовании АЦЦП были найдены у 20,5 % пациентов с гепатитом В [26].

Силикоз. Существуют данные о повышенной частоте обнаружения РФ у пациентов с пневмокониозом (при отсутствии РА, т.е. синдрома Каплана). Так, G. Zaghi и соавт. выявили РФ у 7 (16 %) из 44 пациентов с силикозом [22]. Клинические симптомы силикоза (кашель, одышка) не всегда могут быть выражены ярко. Поэтому в случае поиска причин повышения уровня РФ целесообразно уточнять профессиональный анамнез и состояние легких (аускультация и лучевые методы диагностики). Поражение легких при силикозе характеризуется наличием двухсторонних многочисленных мелких узелковых уплотнений, расположенных преимущественно по периферии легких, и массивного диффузного пневмофиброза.

Злокачественные опухоли. РФ может продуцироваться при различных солидных злокачественных опухолях. Однако наиболее чаще он выявляется при В-клеточных опухолях из периферических В-лимфоцитов — хроническом лимфоцитарном лейкозе, плазмоклеточной миеломе и макроглобулинемии Вальденстрема. При всех этих неходжкинских лимфомах, а также при идиопатической моноклональной гаммапатии гиперпродукция РФ происходит вследствие секреции моноклонального IgM. При хроническом лимфолейкозе (В-клеточная хроническая

лимфатическая лейкемия) РФ обнаруживался примерно у половины больных (преимущественно класса IgM, но иногда только IgG или IgA — у 19,6 и 2,8 % пациентов соответственно); о выявлении АЦЦП при этом заболевании не сообщалось [21]. С учетом вероятности такой взаимосвязи в ходе поиска возможных причин повышения уровня РФ необходимо оценивать состояние периферических лимфатических желез, размеров печени и селезенки, показатели общего анализа крови и проводить иммунохимическое исследование белков крови и мочи для идентификации парапротеинов (М-градиент).

Обследование пациента со «случайно» выявленным повышением уровня ревматоидного фактора или антител к циклическому цитруллинированному пептиду

Можно предложить следующий порядок обследования пациентов со «случайно» выявленным повышением уровня РФ или АЦЦП.

На первом этапе следует исключить ошибку лаборатории, уточнив метод, которым определялся РФ. Целесообразно повторить исследование РФ в сыворотке в другой лаборатории с использованием оптимального количественного метода (иммуоферментный анализ или иммунонефелометрия с оценкой результата в МЕ/мл). При этом часть сыворотки нужно сохранить в лаборатории на случай необходимости дополнительных исследований. Если повышение уровня РФ подтверждено, дополнительно определяют содержание АЦЦП, РФ IgA-класса и АМЦВ (положительные результаты этих тестов указывают на повышенный риск развития РА), а также проводят другие тесты в зависимости от сведений, полученных при изучении анамнеза и статуса пациента.

Для выяснения возможных причин повышения уровня РФ необходимо особое внимание уделить недавно перенесенным острым инфекциям — респираторным инфекциям, напоминающим инфекционный мононуклеоз, краснухе, парвовирусной инфекции В19, острым вирусным гепатитам А, В и С. Важен полноценный осмотр пациента для выявления:

- кожных проявлений, напоминающих криоглобулинемический васкулит, субиктеричности склер, хронического кератоконъюнктивита;
- периферической лимфаденопатии;
- увеличения околоушных слюнных желез;
- изменений суставов;
- аускультации легких (признаков фиброза);
- увеличения печени и селезенки;
- увеличения и уплотнения щитовидной железы.

Следует выполнить рентгенографию органов грудной клетки (обращают особое внимание на признаки силикоза, туберкулеза и состояние лимфатических узлов средостения). Расширенные лабораторные исследования должны включать:

- общий анализ крови;
- антитела к вирусу гепатита С и HBsAg;
- антинуклеарный фактор и антитела к антигенам SS-A (Ro) и SS-B (La) в случае подозрения на системные аутоиммунные заболевания, в том числе болезнь Шегрена;
- антитела к пероксидазе и тиреоглобулину;
- иммунохимическое исследование крови и суточной мочи для выявления М-градиента.

Если данные дополнительного обследования не позволяют получить существенную диагностическую информацию и причина повышения уровня РФ остается неуточненной, проводятся наблюдение за пациентом и повторное определение уровня РФ. Последующий мониторинг РФ (IgM и/или IgA), а при необходимости также АЦЦП и АМЦВ ведется обычно 1 раз в 6–12 мес (в зависимости от предыдущих резуль-

татов исследования антител и динамики клинических симптомов). Риск развития РА обычно реализуется в течение как максимум 10 лет, хотя в отдельных случаях позже. По прошествии этого срока обычно приходится признать (особенно у пожилых пациентов), что данный феномен обусловлен «старением иммунной системы».

Заключение

Кроме РА существует достаточно много причин для повышения уровней РФ и АЦЦП, что требует тщательной оценки клинической картины и обследования больного с выявленными лабораторными изменениями. В некоторых случаях РФ и АЦЦП могут появляться в крови задолго до развития клинических симптомов РА, что требует динамического наблюдения за пациентом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
2. Rantapää-Dahlqvist S., de Jong B.A., Berglin E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741–9. DOI: 10.1002/art.11223
3. Kokkonen H., Mullazehi M., Berglin E. et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R13. DOI: 10.1186/ar3237
4. Sieghart D., Platzer A., Studenic P. et al. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis. *Front Immunol* 2018;9:876. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00876
5. Маслянский А.Л., Лапин С.В., Мазинг А.В. и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология* 2012;54(5):20–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1175
Maslaynskiy A.L., Lapin S.V., Mazing A.V. et al. Diagnostic value of serological markers of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2012;54(5):20–4. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1175
6. Mathsson L., Mullazehi M., Wick M.C. et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):36–45. DOI: 10.1002/art.23188
7. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Z Rheumatol* 2015;74(10):911–8. DOI: 10.1007/s00393-015-1598-x
8. Ingegnoli F., Castelli R., Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers* 2013;35(6):727–34. DOI: 10.1155/2013/726598
9. Van Noord C., Hooijkaas H., Dufour-van den Goorbergh B.C. et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):160–2. DOI: 10.1136/ard.2004.021477
10. Салугина С.О., Федоров Е.С., Александрова Е.Н. и др. Частота определения и диагностическое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) у детей с ранним ювенильным артритом. *Научно-практическая ревматология* 2008;(6):78–82. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-494
Salugina S.O., Fedorov E.S., Alexandrova E.N. et al. Frequency and diagnostic significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACCP) and anti-modified citrullinated vimentin antibodies (AMCV) in children with early juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2008;(6):78–82. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2008-494
11. Popescu C., Zofotă S., Bojincă V. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis – cross-sectional study and literature review. *J Med Life* 2013;6(4):376–82.
12. Eker Y.Ö., Pamuk Ö.N., Pamuk G.E. et al. The Frequency of anti-CCP antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: a comparative study. *Eur J Rheumatol* 2014;1(2):67–71. DOI: 10.5152/eurjrheumatol.2014.022
13. Damjanovska L., Thabet M.M., Levarth E.W. et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):730–2. DOI: 10.1136/ard.2009.108456
14. Ziegelsch M., van Delft M.A., Wallin P. et al. Antibodies against carbamylated proteins and cyclic citrullinated peptides in systemic lupus erythematosus: results from two well-defined European cohorts. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):289. DOI: 10.1186/s13075-016-1192-x
15. Polimeni M., Feniman D., Skare T.S., Nisihara R.M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 2012;31(5):877–80. DOI: 10.1007/s10067-011-1930-z
16. Ide V., Bossuyt X., Blockmans D., De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *RMD Open* 2018;4(2):e000661. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000661
17. Dashti N., Javadi Z., Safari F. et al. Estimation of diagnostic markers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

- Clin Lab 2017;63(4):797–800. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160927
18. Yamazaki H., Kuroiwa T., Shinmura K. et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with spondyloarthritis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2021;31(2):458–61. DOI: 10.1080/14397595.2020.1761070
 19. Elnady B.M., Kamal N.M., Shaker R.H.M. et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(38):e4336. DOI: 10.1097/MD.0000000000004336
 20. Ghoszi M., Melayah S., Adaily N., Ghedira I. Frequency of serological markers of rheumatoid arthritis in adult patients with active celiac disease. *J Clin Lab Anal* 2022;36(3):e24249. DOI: 10.1002/jcla.24249
 21. Brickmann K., Brezinschek R.I., Yazdani-Biuki B. et al. Superior specificity of anti-citrullinated peptide antibodies in patients with chronic lymphocytic leukemia and arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6):888–91.
 22. Zaghi G., Koga F., Nishihara R.M. et al. Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1071–5. DOI: 10.1007/s00296-009-1116-z
 23. Kakumanu P., Yamagata H., Sobel E.S. et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. *Arthritis Rheum.* 2008;58(6):1576–81. DOI: 10.1002/art.23514
 24. Lima I., Oliveira R.C., Atta A. et al. Antibodies to citrullinated peptides in tuberculosis. *Clin Rheumatol* 2013;32(5):685–7. DOI: 10.1007/s10067-013-2173-y
 25. Zhang S., Hu J., An S. et al. Prevalence and relevant factors of positive RF in brucellosis patients with arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(9):e0009749. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009749
 26. Zengin O., Yildiz H., Demir Z.H. et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(6):987–90. DOI: 10.17219/acem/63095
 27. Zehairy M., Soliman E., Daghaidey A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in patients with chronic hepatitis C virus genotype IV infection-related arthropathy. *Rheumatol Int* 2012;32(11):3495–501. DOI: 10.1007/s00296-011-2193-3
 28. Lee S.I., Yoo W.H., Yun H.J. et al. Absence of antibody to cyclic citrullinated peptide in sera of non-arthritic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Rheumatol* 2007;26(7):1079–82. DOI: 10.1007/s10067-006-0451-7
 29. Van Zanten A., Arends S., Roozendaal C. et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2017;76(7):1184–90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209991
 30. Terao C., Ohmura K., Ikari K. et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1818–27. DOI: 10.1002/acr.22385
 31. Manoussakis M.N., Georgopoulou C., Zintzaras E. et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):882–91. DOI: 10.1002/art.20093
 32. Bell S., Krieg T., Meurer M. Antibodies to Ro/SSA detected by ELISA: correlation with clinical features in systemic scleroderma. *Br J Dermatol* 1989;121(1):35–41. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01397.x
 33. Hernández-Molina G., Zamora-Legoff T., Romero-Díaz J. et al. Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1438–42. DOI: 10.1093/rheumatology/ket141
 34. Osial T.A.Jr, Whiteside T.L., Buckingham R.B. et al. Clinical and serologic study of Sjögren's syndrome in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1983;26(4):500–8. DOI: 10.1002/art.1780260408
 35. Nishihara R., Pigosso Y.G., Prado N. et al. Rheumatic disease autoantibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Med Princ Pract* 2018;27(4):332–6. DOI: 10.1159/000490569
 36. Bombardieri M., Alessandri C., Labbadia G. et al. Role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in discriminating patients with rheumatoid arthritis from patients with chronic hepatitis C infection-associated polyarticular involvement. *Arthritis Res Ther* 2004;6(2):R137–41. DOI: 10.1186/ar1041
 37. Lienesch D., Morris R., Metzger A. et al. Absence of cyclic citrullinated peptide antibody in nonarthritic patients with chronic hepatitis C infection. *J Rheumatol* 2005;32(3):489–93.

ORCID автора / ORCID of author

Н.В. Бунчук / N.V. Bunchuk: <https://orcid.org/0000-0002-4728-400X>

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

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

Статья поступила: 19.09.2022. Принята к публикации: 27.12.2022.
Article submitted: 19.09.2022. Accepted for publication: 27.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K672



СОЦИОЭКОНОМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА ПЕРЕХОДА КУРИЛЬЩИКОВ НА БЕЗДЫМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н.А. Корягина¹, А.Н. Жигулев², А.Н. Заботина³, Р.О. Древал³, К.Ю. Муравьева⁴

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614070 Пермский край, Пермь, ул. Куйбышева, 39;

²ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Россия, 614066 Пермский край, Пермь, ул. Баумана, 15;

³НП «Центр социальной экономики»; Россия, 119421 Москва, ул. Большая Серпуховская, 44;

⁴МГБОУ ВО «Московский государственный институт культуры» Минкультуры России; Россия, 199034 Москва, ул. Библиотечная, 7

Контакты: Наталья Александровна Корягина 7401466@mail.ru

Цель исследования – количественная оценка социально-демографического и социально-экономического эффекта перехода курильщиков с обычных сигарет (ОС) на никотинсодержащие продукты с пониженным воздействием (НППВ), изучение влияния перехода на смертность и заболеваемость, ассоциированные с курением.

Материалы и методы. Объект исследования – потребители курительного табака, ОС и курительных НППВ. Методология – анализ доступных временных рядов по потреблению ОС и НППВ, ожидаемой продолжительности жизни и здоровой жизни, статистик по заболеваемости и смертности, ассоциированных с курением, по ключевым нозологиям (злокачественные новообразования органов дыхания, органов пищеварения, мочевыводящих путей; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); болезни кровообращения: ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь).

Результаты. Выполнен прогноз по всем перечисленным параметрам за период 2021–2035 гг., рассчитаны прямые медицинские и непрямые затраты на демографические и экономические потери с анализом по критерию «влияние на бюджет». Разработано 5 сценариев развития модели в зависимости от потребления ОС и НППВ. Моделирование эффекта перехода с ОС на НППВ за 15 лет демонстрирует значимое снижение демографического и экономического бремени (ЭБ) даже при невысоком уровне потребления НППВ. При сохранении тенденций перехода на НППВ за период 2021–2035 гг. суммарная демографическая эффективность составит: 3,6 млн лет сохраненных годов жизни; 7,7 млн лет сохраненных годов здоровой жизни; снижение смертности на 120 тыс. случаев; снижение заболеваемости на 345 тыс. случаев. Суммарная экономическая эффективность за период 2021–2035 гг. выразится в 3,3 трлн руб. снижения ЭБ.

Заключение. Отказ от курения является оптимальным способом снизить риски для здоровья, и политика государства, направленная на стимулирование отказа от курения, необходима. Вместе с этим среди курильщиков с большим стажем, которые по психологическим или физиологическим причинам не прекратят потребление табака вне зависимости от условий, постепенный переход с ОС на НППВ может рассматриваться как альтернативный метод снижения рисков для здоровья. Даже небольшой в процентах переход убежденных курильщиков с ОС на НППВ даст значимое уменьшение демографического и экономического бремени в национальных масштабах.

Ключевые слова: курение табака, бездымные технологии, никотинсодержащие продукты с пониженным воздействием, системы нагревания табака, социоэкономическое моделирование, ожидаемая продолжительность жизни, демографические потери от курения, экономическое бремя курения

Для цитирования: Корягина Н.А., Жигулев А.Н., Заботина А.Н., Древал Р.О., Муравьева К.Ю. Социоэкономическое моделирование эффекта перехода курильщиков на бездымные технологии. Клиницист 2022;16(3):34–47. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-672

Socio-economic modeling of the effect of smokers' transition to smokeless technologies

N.A. Koryagina¹, A.N. Zhigulev², A.N. Zabolina³, R.O. Dreval³, K.Y. Muravyeva⁴

¹Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 39 Kuibyshev St., Perm, Perm Territory 614070, Russia;

²Perm Regional Oncological Dispensary; 15 Bauman St., Perm, Perm Territory 614066, Russia;

³Center of Social Economy; 44 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 119421, Russia;

⁴Moscow State Institute of Culture of the Ministry of Culture of Russia; 7 Bibliotechnaya St., Moscow 199034, Russia

Contacts: Natalia Alexandrovna Koryagina 7401466@mail.ru.

Research objective: Quantitative estimation of social-demographic and social-economic impact of the switch of traditional cigarettes smoking to modified risk tobacco products consumption, based on effect upon smoking-related mortality and diseases rates.

Methods. Target group – consumers of smoking tobacco: conventional cigarettes (CC) and modified risk tobacco products (MRTP). Base of calculations – analysis of available time series for: CC and MRTP consumption, life expectancy and healthy life expectancy coefficients, statistics on smoking-related mortality and diseases rates, including data on key nosologies (malignant neoplasms of respiratory system, digestive organs, urinary tract; chronic obstructive pulmonary disease; circulatory diseases; cerebrovascular diseases).

Results. We implemented prognoses for all the above mentioned parameters to year 2035, calculated direct medical and indirect costs for demographic and economic loss with attention to budget impact analysis, developed five scenarios based on different CC and MRTP consumption.

The model of switching from CC to MRTP consumption proves a significant decline of demographic and economic burden even with rather modest MRTP replacement for CC. With current practices of switching from CC to MRTP remaining, during 2021–2035 summary impact would result in 3.6 mln of years saved, 7.7 mln of healthy years saved, 120 thous. of mortal cases and 345 thous. diseases cases prevented. The economic burden would be 3.3 trillion rubles lower.

Conclusion. Smoking cessation is the optimal method to reduce health risks, and state policy for stimulation of smoking quitting is necessary. Along with that, transition from CC to MRTP may be an alternative way to reduce health risks for those smokers with long smoking history and either psychological or physiological causes who cannot quit smoking. Even small in the terms of percent transition from CC to MRTP may result in significant decrease of demographic and economic burden on the national scale.

Key words: tobacco smoking, smoke-free technologies, modified risk tobacco products, heat tobacco systems, socio-economic model, life expectancy, demographic losses from smoking, economic burden of smoking

For citation: Koryagina N.A., Zhigulev A.N., Zabolotina A.N., Dreval O.R., Muravyova K.Y. Social-economic model for switching of smokers to smoke-free technologies. Klinitsist = The Clinician 2022;16(3):34–47 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-672

Введение

Курение табака наносит вред здоровью при любой частоте и длительности потребления, при этом основная группа риска, в которой шансы на повышенную заболеваемость, вероятность развития патологии и смертность ассоциированы с курением, – это постоянные потребители обычных сигарет (ОС) со стажем 10–15 лет и более, особенно при интенсивном и частом курении [1].

К нозологиям, чаще всего связанным с курением и приводящим к болезням и/или смерти значительной части курильщиков с большим стажем, относятся злокачественные новообразования органов дыхания и пищеварения, мочевыводящих путей, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). В структуре заболеваемости по причине курения на эти нозологии приходится 90–95 % случаев [2].

По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), доказана связь между курением и развитием злокачественных новообразований в 15 локализациях – рак гортани, пищевода, полости рта и глотки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, почек, печени, желудка, кишки, шейки матки, яичника, носа и его

придаточных пазух, а также некоторыми видами лейкоза. По современным представлениям, до 30 % смертей от рака приходится на случаи, ассоциированные с курением [3]. У курильщика риски появления злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого в 23 раза выше, чем у человека, не курившего никогда, развития ХОБЛ – в 11 раз, ИБС и ишемического инсульта – в 4 раза [2]. Проведенные в 2020 г. популяционные исследования показали, что даже у курящего на нерегулярной основе человека риск преждевременной смерти от любых причин в 1,5 раза выше, чем у некурящего; у выкуривающего ежедневно 20 сигарет – в 2 раза и 40 сигарет – в 3 раза больше [4].

Потребление табака связано с потенциальным вредом для здоровья в нескольких аспектах:

- вред от веществ, выделяемых при сжигании табака и табачных смесей. Курительный табак остается наиболее распространенным способом потребления никотина, поэтому вопрос оценки влияния дыма от сжигания или аэрозоля от нагревания табака актуален;
- «пассивное курение» как фактор риска для окружения курильщика, особенно для детей и подростков;
- психологическая зависимость от потребления никотина.

Проблема значимых демографических потерь интенсивно обсуждается уже более 15 лет. Исследователи оценили ожидаемую избыточную смертность, связанную курением, за период 2000–2050 гг. на уровне 450 млн взрослых, при этом половина смертей придется на возраст 30–69 лет [5]. В стремлении снизить вред от курения ведут исследования, пропаганду здорового образа жизни и разработки табачных продуктов с меньшим воздействием.

Достигнуть снижения вреда от курения в настоящее время можно 2 основными способами: отказаться от курения полностью, что является оптимальным, или перейти на продукты с пониженным воздействием (на сегодня в большинстве исследований к этому классу относятся системы нагревания табака и электронные сигареты). В обоих случаях риски для здоровья снижаются до уровня, близкого к среднему показателю по населению, спустя 10 лет и более после отказа от ОС [6].

Необходимо подчеркнуть, что приоритетным способом снижения рисков для здоровья является полный отказ от курения табака. Вместе с этим существует проблема так называемого ядра курильщиков — людей с большим стажем и высокой интенсивностью потребления табака, длительно существующей психологической и физиологической зависимостью, имеющих высокие риски для здоровья, однако по тем или иным причинам категорически не готовых отказаться от курения полностью или хотя бы снизить его интенсивность. Именно эта подгруппа курильщиков является целевой в нашем исследовании, и переход на никотин-содержащие продукты с пониженным воздействием (НППВ) рассматривается как вынужденная альтернатива отказу от курения для людей, не способных бросить курить.

По данным лонгитюдных популяционных исследований, доля курильщиков со стажем более 20 лет от общего контингента курильщиков в период с 1992 по 2020 г. выросла с 42 до 64 % (данные Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ «ВШЭ») [7]). При общем сокращении численности курильщиков число заядлых курильщиков не уменьшается, несмотря на принимаемые меры со стороны государства.

НППВ получили такой статус в соответствии с тем, что содержание в них веществ, образующихся в результате горения табака, на порядок-два меньше, чем содержание веществ в дыме ОС [8–10]. Подчеркнем, что в качестве НППВ мы не рассматриваем вейпинг, который, по данным последних лет, может вызывать состояние, получившее название «повреждение легких, связанное с употреблением электронных сигарет» (от англ. e-cigarette or vaping product use associated lung injury, EVALI) [11, 12]. Несмотря на существенно сниженное по сравнению с ОС содержание потенциально

вредных веществ, НППВ не являются безвредными. Они вызывают психологическую зависимость, как и все никотинсодержащие продукты, и могут быть ассоциированы с риском для здоровья. В зарубежных исследованиях уровень риска здоровью курильщика НППВ определен в 20 % от уровня риска здоровью курильщика ОС [13, 14]. Цифра значительно превышает разницу между содержанием продуктов горения дыма, однако авторы исследований закладывают в базу расчетов больший процент для НППВ с учетом недостатка долгосрочных результатов исследований их применения. В перспективе через 10–15 лет цифра соотношения рисков ОС и НППВ будет уточнена, но в настоящее время принято вести расчеты на основе большого процента риска для НППВ.

Социоэкономическое моделирование последствий курения — сложная и нетривиальная аналитическая задача, так как основана на множестве переменных и требует наличия огромного количества исходных данных. Зарубежные исследователи в последние десятилетия создали около десятка моделей оценки воздействия вариаций курения на социальные и экономические сферы жизни общества; половина из них спонсировалась табачными компаниями, половина — научными институтами США [14, 15]. Большая часть моделей являются комплексными, учитывающими множество параметров: половозрастные группы, вероятность перехода с ОС на НППВ, совместное потребление ОС и НППВ, вероятность старта курения для некурильщиков, отказа от курения, заболеваемость по половозрастным группам и др. [16]. Все иностранные модели схожи в одном — они основаны на подробных ретроспективных эпидемиологических данных за многие годы (с 1990 г. например [13, 17]), т. е. имеют достаточно информации для оценки эффекта НППВ на текущий момент. Так, группа исследователей под руководством Р. Lee разработала подробнейшую модель для населения США и Японии — стран, где ведутся многообразные статистические исследования на протяжении 30 и более лет [18].

В России подобное моделирование маловероятно в силу отсутствия лонгитюдных рядов данных по потреблению табачных изделий, структуре потребления и подробной заболеваемости по половозрастным группам. Как следствие, повторить зарубежные модели в российских условиях не представляется возможным, и поэтому требуется разработка собственного алгоритма модели, выстроенного на доступных источниках информации.

В России созданы модели оценки текущего экономического бремени (ЭБ) табакокурения: в 2016 и 2018 гг. исследования были проведены в ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. ЭБ табакокурения оценено

на уровне 5604 млрд руб., или 5,4 % валового внутреннего продукта (ВВП) в 2018 г. [19]. В 2019 г. проведено сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить, в котором основное внимание уделялось ЭБ заболеваемости, однако даже по заболеваемости оно велико — 510 млрд руб. [20].

В 2019 г. в НИУ «ВШЭ» проведено исследование на тему «Моделирование социально-экономических выгод от перехода на альтернативные никотинсодержащие продукты», однако его результаты были представлены отдельными частями в статьях в средствах массовой информации и не опубликованы в виде научной публикации или отчета, что затрудняет оценку методологии проекта. В рамках исследования рассчитано, что по состоянию на середину 2019 г. при переходе всех совершеннолетних курильщиков России с ОС на альтернативные средства доставки никотина можно предотвратить потери, составляющие более 9 млн лет здоровой жизни, а снижение экономических потерь при этом может составить почти 4 % ВВП в год.

Разработанная нами социоэкономическая модель по оценке влияния на бюджет перехода курильщиков на НППВ является одной из первых комплексных моделей в России и, вероятно, наиболее детальной на сегодня, особенно в разрезе ЭБ заболеваемости (заболеваемость и ЭБ заболеваемости в зарубежных моделях не учитывается), а все показатели социально-демографических потерь в комплексе по состоянию на сегодня применяются только в нашей модели.

Моделирование эффекта перехода на НППВ в текущих реалиях необходимо для аргументированного выстраивания диалога с различными институтами власти и решения нескольких социально значимых задач:

- налаживания механизма сбора подробной статистики по пациентам с различными заболеваниями и накопления таким образом полноценной базы данных, позволяющих выявлять и анализировать взаимосвязи образа жизни и течения болезни;
- запуска процесса организации специализированной консультативной медицинской помощи по потреблению никотинсодержащих изделий в лечебно-профилактических учреждениях;
- формирования для пациентов пула вариантов по обращению с табачными изделиями с обоснованными аргументами по каждому варианту.

Моделирование эффекта НППВ сегодня целесообразно именно потому, что результаты классических лонгитюдных клинических исследований альтернативных устройств доставки никотина будут готовы не ранее чем через 7–10 лет. На данный момент есть много публикаций с достаточно узкой тематикой, которые пока не объединены в крупные исследования. Моделирование в этих условиях выступает как информационная база, которая демонстрирует социально-эко-

номическую значимость альтернативных устройств доставки никотина, привлекает внимание к обсуждению тематики и стимулирует интерес государства к развитию отрасли.

Материалы и методы

Цель моделирования — расчет снижения потерь государства в демографическом и экономическом аспектах при переходе части курильщиков на НППВ за счет уменьшения смертности и заболеваемости при сердечно-сосудистых, онкологических заболеваниях и заболеваниях органов дыхания.

В данной статье не рассматриваются вопросы зависимости от потребления никотина. Модель учитывает вероятный вред от продуктов горения, сопровождающих курение ОС, а также от аэрозолей в электронных системах доставки никотина.

В наших расчетах мы моделируем ситуацию, при развитии которой часть потребителей из «ядра курильщиков» (т.е. контингента, практически не имеющего шансов отказаться от курения табака) переходит на НППВ и далее потребляет только их. Модель включает потенциальное снижение демографического и экономического бремени для бюджета и системы здравоохранения при переводе части «ядра курильщиков» на продукты, в которых потенциально опасные вещества содержатся в концентрациях в 10–100 раз меньше, чем в ОС. Чтобы избежать излишне оптимистичных оценок, авторы определяют потенциальное снижение вреда лишь на 80 % меньше, т.е. изначально допускают вероятность, что вред будет больше, чем снижение концентрации веществ. Нет оснований считать, что при значительно сниженной концентрации опасных веществ вред для здоровья будет эквивалентен вреду от курения ОС, т.к. исследования о корреляции интенсивности и объема потребления табака с риском развития заболеваний говорят о дозозависимости рисков [3].

В рамках моделирования выполнены:

- анализ процессов потребления ОС и НППВ, а также первичной и общей заболеваемости и смертности, ассоциированных с потреблением табака;
- анализ прямых и косвенных затрат государства, обусловленных смертностью и заболеваемостью, ассоциированных с потреблением табака;
- расчет динамики уровней смертности и заболеваемости, ассоциированных с потреблением табака, в зависимости от структуры потребления ОС и НППВ;
- расчет динамики затрат государства, обусловленных смертностью и заболеваемостью, ассоциированных с потреблением табака, в зависимости от структуры потребления ОС и НППВ.

Модель отражает текущую ситуацию потребления и ассоциированных последствий, а также прогнозирование временного горизонта протяженностью 15 лет (2021–2035 гг.)

В анализ включены 3 нозологии: 1) злокачественные новообразования органов дыхания, органов пищеварения, мочевыводящих путей; 2) ХОБЛ; 3) болезни кровообращения: ишемическая и цереброваскулярная болезни.

Объектом исследования выступали российские потребители курительного табака — ОС и НППВ, включая системы нагревания табака. Возрастная группа — 10 лет и старше. Такой выбор возраста обусловлен вероятностью перехода на потребление НППВ в будущем.

Источники информации для расчетов: сборники Минздрава России по заболеваемости (2009–2020) и социально-значимым заболеваниям (2014–2020) и сборники Росстата по смертности (2019, 2020), опубликованные оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Федеральной службы государственной статистики (Росстата), данные Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ «ВШЭ» за 2009–2019 гг., комбинированные данные исследований ВОЗ (2009, 2016), Росстата (2019, 2020), АО «Всероссийский центр изучения общественного мнения» (ВЦИОМ) (2019), АНО «Левада-Центр» (2020).

Расчеты моделирования выполнены в формате MS Excel в рублях в ценах 2021 г., полностью прозрачны и не имеют скрытых вычислений. Включают 6 параметров с варьируемыми значениями, чтобы адаптировать модель в случае резкого изменения социально-экономической ситуации.

Общий принцип моделирования — экстраполирование ключевых процессов за период 2009–2020 гг.: потребление курительного табака и НППВ, смертность, первичная и общая заболеваемость, ассоциированная с потреблением курительного табака.

Логика архитектуры модели. Модель выстроена на поступательном расчете от численности контингентов к количеству смертей и заболеваний, ассоциированных с курением, соответствующих социальных потерь и ЭБ для государства, после чего дана оценка эффекта перехода на НППВ в различных условиях потребления и влияния на бюджет.

Алгоритм расчета базового демографического и экономического бремени курения включал 5 групп аналитических вычислений:

- 1) расчет общих контингентов потребителей курительного табака, контингентов со стажем 15 лет и более; разработку комплексных коэффициентов, учитывающих одновременные тенденции: снижение общей численности курильщиков и повышение доли людей с большим стажем курения; расчет половозрастной структуры потребления (28 групп мужчин/женщин в возрасте 10+ с шагом в 5 лет); экстраполяцию всех данных на 2021–2035 гг.;
- 2) расчет вероятной смертности, первичной заболеваемости и контингентов больных по ключевым

нозологиям, ассоциированным с курением (злокачественные новообразования органов дыхания, органов пищеварения, мочевыводящих путей; ХОБЛ; ИБС и ЦВБ), при этом калькуляция велась на основе коэффициентов относительных рисков, принятых в научной литературе [2, 14, 18], с коррекцией по половозрастной структуре на базе статистик Минздрава России (показатели в Единой межведомственной информационно-статистической системе [21, 22]); расчет половозрастной структуры смертности и заболеваемости (28 групп); экстраполяцию всех данных за период 2021–2035 гг.;

- 3) применение коэффициентов изменения, полученных на этапе анализа контингентов курильщиков, к динамическим рядам смертности и заболеваемости для получения динамических рядов смертности и заболеваемости, ассоциированных с курением, адаптированных к изменениям, в контингентах курильщиков;
- 4) подсчет численности половозрастных групп населения в возрасте 10 лет и старше за период 2021–2035 гг. в соответствии с демографическим прогнозом Росстата; расчет и экстраполяция показателей продолжительности жизни и здоровой жизни в разрезе 28 половозрастных групп на каждый год за период 2021–2035 гг. [23];
- 5) расчет смертности, первичной и общей заболеваемости, потерянных лет жизни и потерянных лет здоровой жизни по каждому году за период 2021–2035 гг. в разрезе половозрастных групп на основе массивов данных, сформированных на описанных ранее шагах; калькуляция прямых медицинских и не прямых расходов государства на заболеваемость и смертность курильщиков; расчет ЭБ на основе данных смертности и заболеваемости.

В Алгоритм расчета снижения демографического и экономического бремени включены:

1. Расчет контингентов потребителей НППВ в процентах от числа контингентов курильщиков, включая общую долю, долю потребителей НППВ со стажем 10 лет и более (оценивалась как группа со сниженным риском), половозрастную структуру из 28 групп и вероятную динамику общей доли и половозрастной структуры за период 2021–2035 гг.
2. Встраивание контингентов потребителей НППВ в контингенты курильщиков по каждому году в целом и в разрезе 28 половозрастных групп; встраивание контингентов потребителей НППВ со стажем 10 лет и более в контингенты курильщиков по каждому году в целом и в разрезе 28 половозрастных групп; расчет итогового эффекта ОС и НППВ (вклада в суммарный вред здоровью) по каждому году и каждой половозрастной группе.
3. На основе коэффициентов вклада ОС и НППВ расчет снижения смертности, первичной и общей

заболеваемости, потерянных лет жизни и здоровой жизни по каждому году в целом и в разрезе 28 половозрастных групп; расчет снижения ЭБ на основе снижения смертности и заболеваемости.

4. Применение алгоритма расчета снижения демографического и экономического бремени для 4 сценариев перехода на НППВ: органического, 20 % со стажем 10 лет и более, 30 % со стажем 10 лет и более, 100 % со стажем 10 лет и более.

Согласно методическим рекомендациям ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России в основу расчета ЭБ закладывается метод определения прямых и косвенных затрат на курильщиков в разрезе смертности и заболеваемости. К прямым затратам относятся расходы на диагностику и терапию заболеваний, к косвенным — оплата листов нетрудоспособности, выплаты по инвалидизации и потерянный ВВП.

Модель выстроена на практиках курения различных устройств доставки никотина, т. к. ключевое отличие НППВ от традиционных сигарет заключается в степени воздействия продуктов горения и нагревания табачных смесей. Жевательный и нюхательный табак, никотиновые пластыри и любая другая альтернативная никотинсодержащая продукция не брались в расчет.

При построении модели учитывались следующие ключевые допущения:

- *Доля воздействия НППВ.* В научной литературе для оценки уровня воздействия НППВ на организм курильщика по сравнению с воздействием ОС обычно используется диапазон 10–30 %, иначе говоря, если воздействие ОС принято за 100 %, то воздействие НППВ принимается за 10–30 %. Чаще всего для расчетов выбирают уровень воздействия 20 % [14]. В данной модели базовый уровень воздействия НППВ составил также 20 %, и результаты моделирования приведены для этого уровня. При этом есть возможность варьировать долю воздействия НППВ от 5 до 95 % от воздействия ОС.
- *Методика расчетов.* Для расчетов использованы официальные статистические данные и данные крупных всероссийских мониторингов. Исходные данные могут иметь статистическую погрешность, однако в условиях отсутствия альтернативных данных рассматриваются как надежные.
- *Демографические процессы.* Все демографические процессы экстраполированы с максимально доступной точностью, однако основаны на текущих процессах и не могут учитывать резкого изменения влияющих факторов (например, значимое изменение стоимости ОС или НППВ, новые регулирующие законы, новые пандемии или, наоборот, появление новых способов лечения или снижения смертности от заболеваний, ассоциированных с курением, появление новых продуктов с уменьшенным воздействием вреда табака и т. д.).

- *Структура потребления НППВ.* Информация о структуре потребления НППВ (динамике и половозрастной разбивке) крайне скудна, поэтому структура потребления по половозрастным группам имеет большие статистические вариации. Сдвиг структуры в сторону «взросления» рассчитан на основе предположений.
- *Расчет рисков для здоровья.* В приведенной модели этот расчет связывается только со стажем курения и без учета интенсивности потребления. Сочетанное потребление НППВ и ОС рассматривается в модели как чистое потребление ОС без снижения вреда для здоровья.
- *Вред при потреблении НППВ.* Снижение этого показателя учитывается только для имеющих стаж курения НППВ без ОС 10 лет и более; до достижения чистого стажа 10 лет без ОС вред считается равным таковому при выкуривании ОС, так как отсутствуют подтвержденные данные о градации снижения рисков для здоровья.

Результаты

Моделирование эффекта перехода на НППВ на временной горизонт 15 лет демонстрирует значимое снижение демографического и экономического бремени даже при невысоком уровне потребления НППВ.

Основная линия модели названа органическим сценарием, т. к. выстроена на экстраполировании существующей динамики наращивания доли НППВ в общей структуре потребления табака. Модель учитывает как сокращение контингентов курящих, так и постепенный переход курильщиков с ОС на НППВ и включает постепенный охват возрастных групп, в которых проявляются риски заболеваемости и смертности. Так, потребители НППВ, в основном переходящие на НППВ в молодом возрасте, будут становиться старше, и таким образом в среднем и старшем возрасте будет в полной мере проявляться эффект снижения вреда от перехода с ОС на НППВ.

При сохранении текущих тенденций перехода на НППВ эффект за 2021 г. выражается в потенциально сохраненных 40 тыс. лет жизни и 66 тыс. лет здоровой жизни: снижение смертности на 1,5 тыс. случаев и заболеваемости на 4 тыс. случаев. Доля потребляющих НППВ 10 лет и более достигнет величины, оказывающей заметное влияние на снижение смертности и заболеваемости, к 2027–2028 гг., когда эффект от перехода станет выраженным. В 2035 г. ожидается выход на следующие показатели: сохраненных лет жизни — 537 тыс. лет, сохраненных лет здоровой жизни — 1,3 млн лет, снижение смертности на 17,3 тыс. случаев и заболеваемости на 51,1 тыс. случаев.

За период 2021–2035 гг. суммарная демографическая эффективность составит:

- 3,6 млн лет сохраненных лет жизни;
- 7,7 млн лет сохраненных лет здоровой жизни;

- снижение смертности на 120 тыс. случаев;
- снижение заболеваемости на 345 тыс. случаев.

Органический сценарий позволит в 2021 г. понизить затраты на 28 млн руб., в 2035 г. — на 497 млн руб. Суммарная экономическая эффективность за период 2021–2035 гг. составит 3,3 трлн руб. снижения ЭБ.

Распределение динамики экономической эффективности перехода по периодам: 10 % от суммарного снижения затрат в 2021–2025 гг.; 30 % в 2026–2030 гг., 60 % в 2031–2035 гг. Такая динамика объясняется увеличением доли перешедших на НППВ со стажем 10 лет и более, а также перемещение потребителей НППВ

в старшие возрастные группы, в которых снижение риска смертности/заболеваемости проявляется наиболее полно.

В нашей модели разработано 5 сценариев для наглядного сопоставления эффекта от прекращения курения традиционных сигарет, включая 2 полярных и маловероятных случая (все курильщики потребляют только ОС и все курильщики потребляют только НППВ), а также 3 возможных варианта развития структуры курения, когда часть курильщиков предпочитает ОС, а часть переходит на НППВ, один из которых является основным сценарием для модели и отражает текущие тенденции потребления ОС и НППВ (табл. 1).

Таблица 1. Обзор результатов социально-экономического моделирования эффекта перехода курильщиков на бездымные технологии, 2021–2035 гг.

Table 1. Review of the results Social-economic model for switching of smokers to smoke-free technologies

Сценарии модели Model scenarios	Годы Years			
	2021–2035	2021–2025	2026–2030	2031–2035
Стартовый (пессимистичный) сценарий: все курят ОС Base scenario (pessimistic scenario): all smokers consume CC				
<i>Демографические потери, связанные с курением ОС</i> Demographic losses associated with CC smoking				
Смерти, тыс. ед. Deaths, thous.	3271	1129	1095	1048
Потерянные годы жизни, тыс. лет Years of life lost, thous. years	83 770	27 302	27 935	28 532
Заболевания, диагностированные впервые, тыс. ед. Diseases first diagnosed, thous.	8625	2856	2903	2865
Потерянные годы здоровой жизни, тыс. лет Disability-adjusted life years, thous. years	145 311	39 786	48 921	56 604
<i>ЭБ курения ОС</i> EB of CC smoking				
Суммарное ЭБ, млрд руб. Summary EB, bln rubles	85 038	27 787	28 418	28 832
Доля ЭБ смертности, % Share of mortality burden in the EB, %	70	70	70	70
Органический сценарий Organic scenario				
<i>Текущие тенденции потребления ОС и НППВ, разница с пессимистичным сценарием</i> Actual trends of CC and MRTP consuming, the difference with a pessimistic scenario				
Снижение смертности, тыс. ед. Mortality reduction, thous.	120	13	36	70
Сохраненные годы жизни, тыс. лет Years of life saved, thous. years	3555	372	1037	2146
Снижение первичной заболеваемости, тыс. ед. Primary morbidity reduction, thous.	345	37	103	206
Сохраненные годы здоровой жизни, тыс. лет Years of healthy life saved, thous. years	7682	665	2155	4862
Снижение ЭБ, млрд руб. EB reduction, bln rubles	3277	339	955	1983

Окончание табл. 1
End of table 1

Сценарии модели Model scenarios	Годы Years			
	2021–2035	2021–2025	2026–2030	2031–2035
Оптимистичный сценарий 1 Optimistic scenario 1				
20 % курильщиков потребляют только НППВ не менее 10 лет 20 % of smokers consume MRTTP not less than 10 years				
Снижение смертности, тыс. ед. Mortality reduction, thous.	306	91	101	113
Сохраненные годы жизни, тыс. лет Years of life saved, thous. years	10 490	2987	3450	4053
Снижение первичной заболеваемости, тыс. ед. Primary morbidity reduction, thous.	958	272	318	368
Сохраненные годы здоровой жизни, тыс. лет Years of healthy life saved, thous. years	25 020	6181	8209	10 630
Снижение ЭБ, млрд руб. EB reduction, bln rubles	8435	2369	2776	3290
Оптимистичный сценарий 2 Optimistic scenario 2				
30 % курильщиков потребляют только НППВ не менее 10 лет 30 % of smokers consume MRTTP not less than 10 years				
Снижение смертности, тыс. ед. Mortality reduction, thous.	588	170	194	224
Сохраненные годы жизни, тыс. лет Years of life saved, thous. years	18 967	5246	6198	7523
Снижение первичной заболеваемости, тыс. ед. Primary morbidity reduction, thous.	1601	448	529	624
Сохраненные годы здоровой жизни, тыс. лет Years of healthy life saved, thous. years	39 087	9411	12 771	16 905
Снижение ЭБ, млрд руб. EB reduction, bln rubles	10 800	2945	3520	4334
Фантастический сценарий Fantastic scenario				
100 % курильщиков потребляют только НППВ не менее 10 лет 100 % of smokers consume MRTTP not less than 10 years				
Снижение смертности, тыс. ед. Mortality reduction, thous.	2617	903	876	838
Сохраненные годы жизни, тыс. лет Years of life saved, thous. years	67 016	21 842	22 348	22 826
Снижение первичной заболеваемости, тыс. ед. Primary morbidity reduction, thous.	6900	2285	2322	2292
Сохраненные годы здоровой жизни, тыс. лет Years of healthy life saved, thous. years	121 084	33 308	40 774	47 003
Снижение ЭБ, млрд руб. EB reduction, bln rubles	68 031	22 230	22 735	23 066

ОС — обычные сигареты, ЭБ — экономическое бремя, НППВ — никотинсодержащие продукты с пониженным воздействием.
CC — conventional cigarettes; EB — economic burden; MRTTP — modified risk tobacco product.

В качестве стартового сценария рассчитывается пессимистичный вариант, при котором все или практически все курильщики потребляют только ОС, либо и ОС, и НППВ, либо пробуют НППВ и курят менее 10 лет, либо возвращаются к ОС. В любом из этих сценариев группы потребителей НППВ со стажем 10 лет и более исчезающе малы и не влияют на смертность и заболеваемость. С учетом общего прогнозируемого снижения потребления табака смертность и заболеваемость немного уменьшаются даже в этом сценарии, однако уменьшение будет существенно отставать от темпов снижения курения и в значительной степени будет связано с общим повышением выживаемости среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и хроническими заболеваниями дыхательных путей.

Остальные сценарии, в том числе основной (органический), надстраиваются относительно пессимистичного, чтобы показать эффект перехода на НППВ. Цифры, указанные как снижение смертности/заболеваемости/ЭБ для каждого сценария, означают разницу (выгоду) этого сценария относительно пессимистичного.

Обсуждение

Потребление обычных сигарет и никотинсодержащих продуктов с пониженным воздействием. На основе существующих тенденций потребления табачных изделий и основных демографических процессов были рассчитаны вероятные контингенты потребителей табака в перспективе до 2035 г. За период с 2020 по 2035 г. доля курящих любые табачные продукты 10 лет и старше среди населения уменьшится с 25,0 до 17,0 %; в абсолютных числах разница снижения составит почти 10 млн человек — с 33 млн до 23 млн.

Доля потребляющих альтернативные курительные никотинсодержащие продукты изменится с 7,0 до 30,3 %, в абсолютных числах — с 2,3 млн человек до 6,8 млн, в том числе курящих системы нагревания табака — с 1,5 млн человек до 4,4 млн.

Демографические потери от курения. На 2021 г. ежегодная смертность от нозологий с основным риском среди курильщиков достигает 1 % от контингента: это 228 тыс. смертей за год (рис. 1). За период 2021–2035 гг. суммарное количество смертей ожидается на уровне 3,3 млн. Наиболее частая причина смертности — ИБС (42 %), на 2-м месте — онкологические заболевания (38 %).

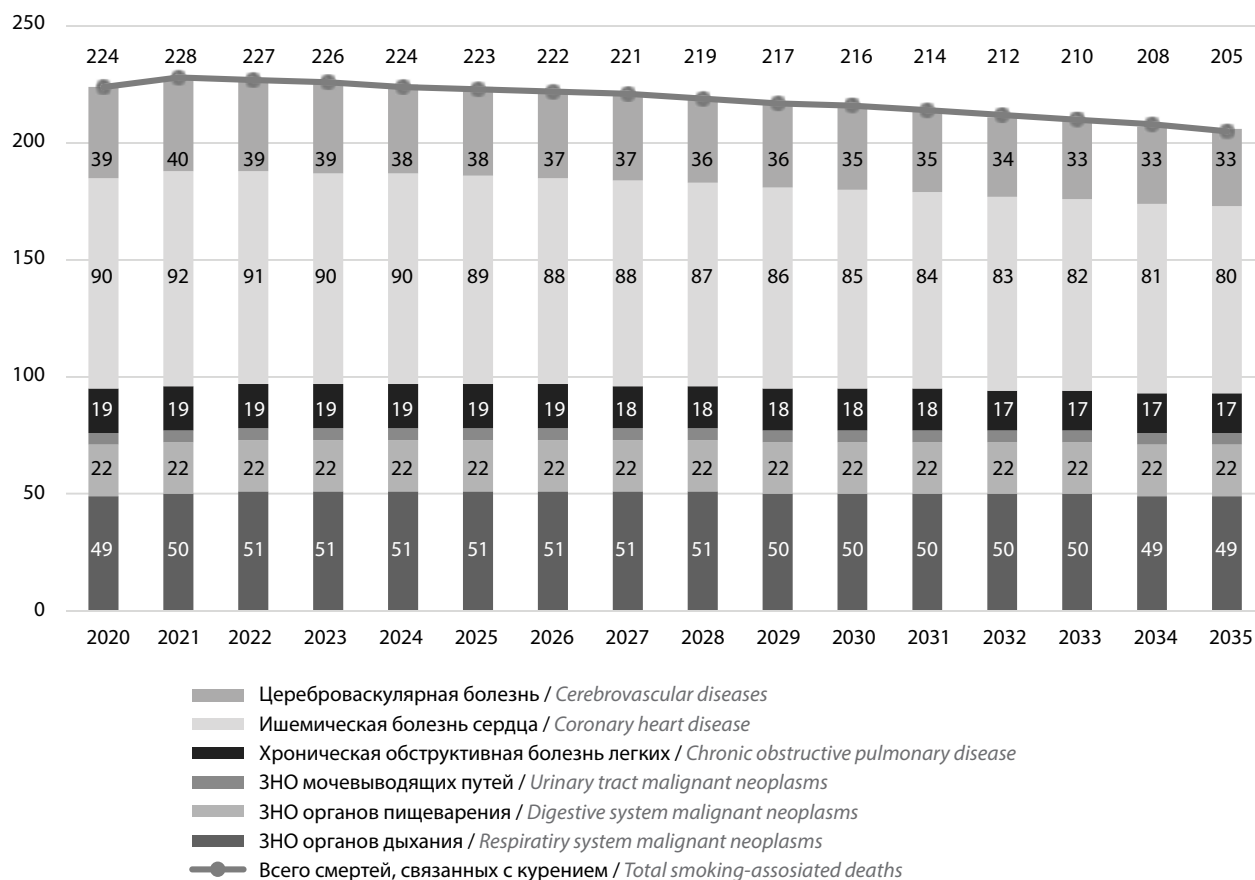


Рис. 1. Прогнозируемое число смертей, связанных с курением, 2020–2035 гг., тыс. ед.

ЗНО — злокачественные новообразования

Fig. 1. Forecast number of smoking-related deaths, 2020–2035, thousand units

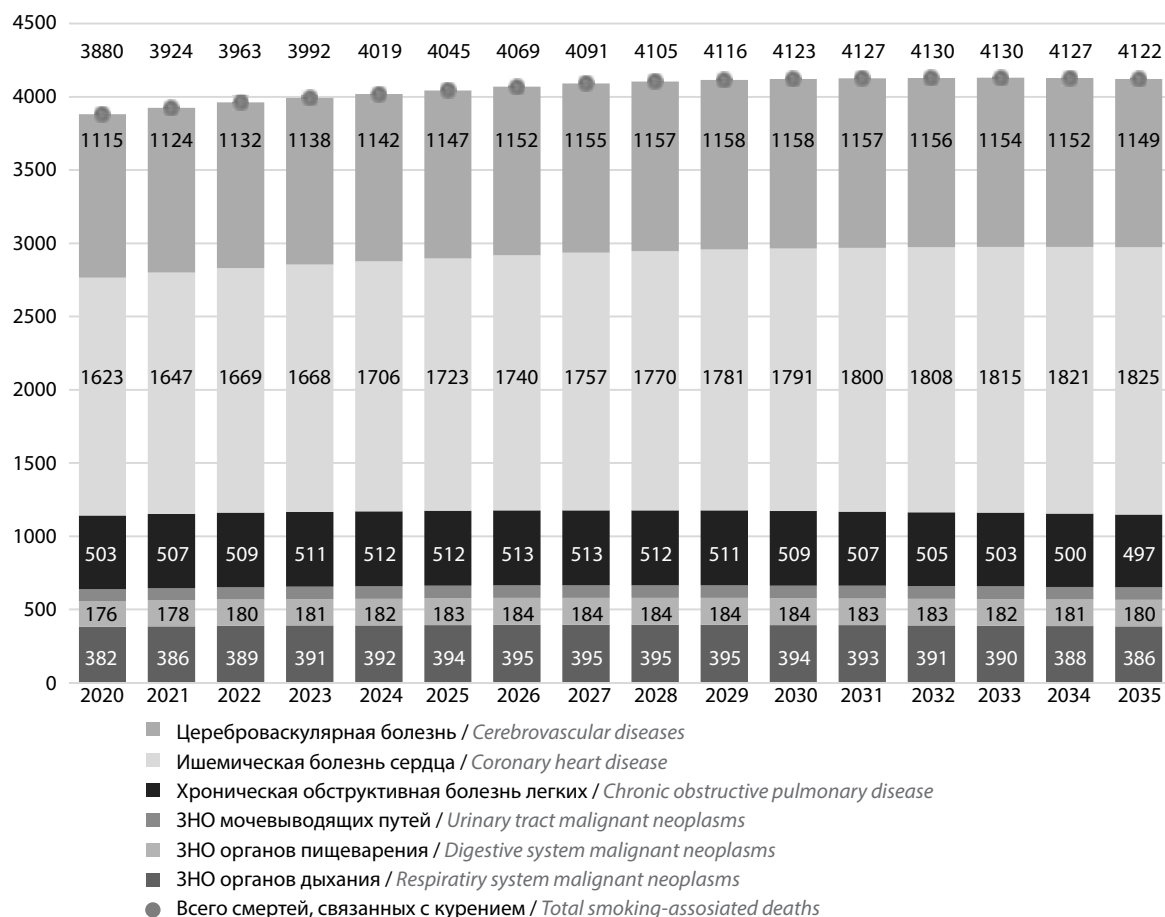


Рис. 2. Прогнозируемое число случаев заболеваний, связанных с курением, 2020–2035 гг., (суммарные контингенты), тыс. случаев
ЗНО — злокачественные новообразования

Fig. 2. Forecast number of smoking-associated morbidities, 2020–2035 (total contingents), thous. of cases

За период с 2021 по 2035 г. общая смертность от курения уменьшится на 8 %, основное снижение начнется после 2030–2031 гг., когда будет замечен эффект от сокращения не только общего контингента курильщиков, но и от группы курильщиков со стажем 15 лет и более.

Общий контингент больных нозологиями основного риска по причине курения в 2021 г. составил 3,9 млн человек (в том числе 564 тыс. с заболеваниями, диагностированными впервые), в 2035 г. ожидается контингент численностью 4,1 млн человек (рис. 2). По заболеваемости лидируют ИБС (43 %) и ЦВБ (35 %). Суммарное количество первичной заболеваемости в период 2021–2035 гг. ожидается на уровне 8,6 млн случаев (рис. 3). За счет сохранения в ближайшие годы основного ядра курильщиков с длительным стажем заболеваемость первичная и общая будут расти в первую очередь по сердечно-сосудистым заболеваниям. Совокупный рост контингентов составит около 10 %.

За 15 лет ожидаемая средняя продолжительность жизни увеличится на 3,3 года (4,6 % с учетом влияния пандемии COVID-19); продолжительность здоровой жизни — на 3,5 года (5,8 %). В 2021 г. по причине курения

будет потеряно 5,4 млн лет жизни, в 2035 г. ожидается потеря 5,8 млн лет жизни. Несмотря на небольшое снижение смертности, рост продолжительности жизни даст соответствующее увеличение потерянных лет жизни (показатель преждевременной смертности) на 8 %, повышая и так колоссальные значения демографических потерь. В сумме за 15 лет по причине курения ОС будет потеряно 83,8 млн лет жизни.

Показатель потерянных лет здоровой жизни (показатель снижения качества жизни по причине заболевания) к 2035 г. практически удвоится: с 7,2 млн лет в 2021 г. до 11,9 млн лет в 2035 г. В сумме за 15 лет курильщики потеряют 145,3 млн лет здоровой жизни. В структуре потерянных лет здоровой жизни более 3/4 приходится на сердечно-сосудистые заболевания — около 42 % потерянных лет здоровой жизни — на случаи ИБС, более трети — на случаи ЦВБ.

Экономические потери от курения. ЭБ курения табака складывается из прямых медицинских затрат на терапию заболеваний, ассоциированных с курением, косвенных затрат на оплату временной нетрудоспособности, выплаты по инвалидности и недополученный ВВП.

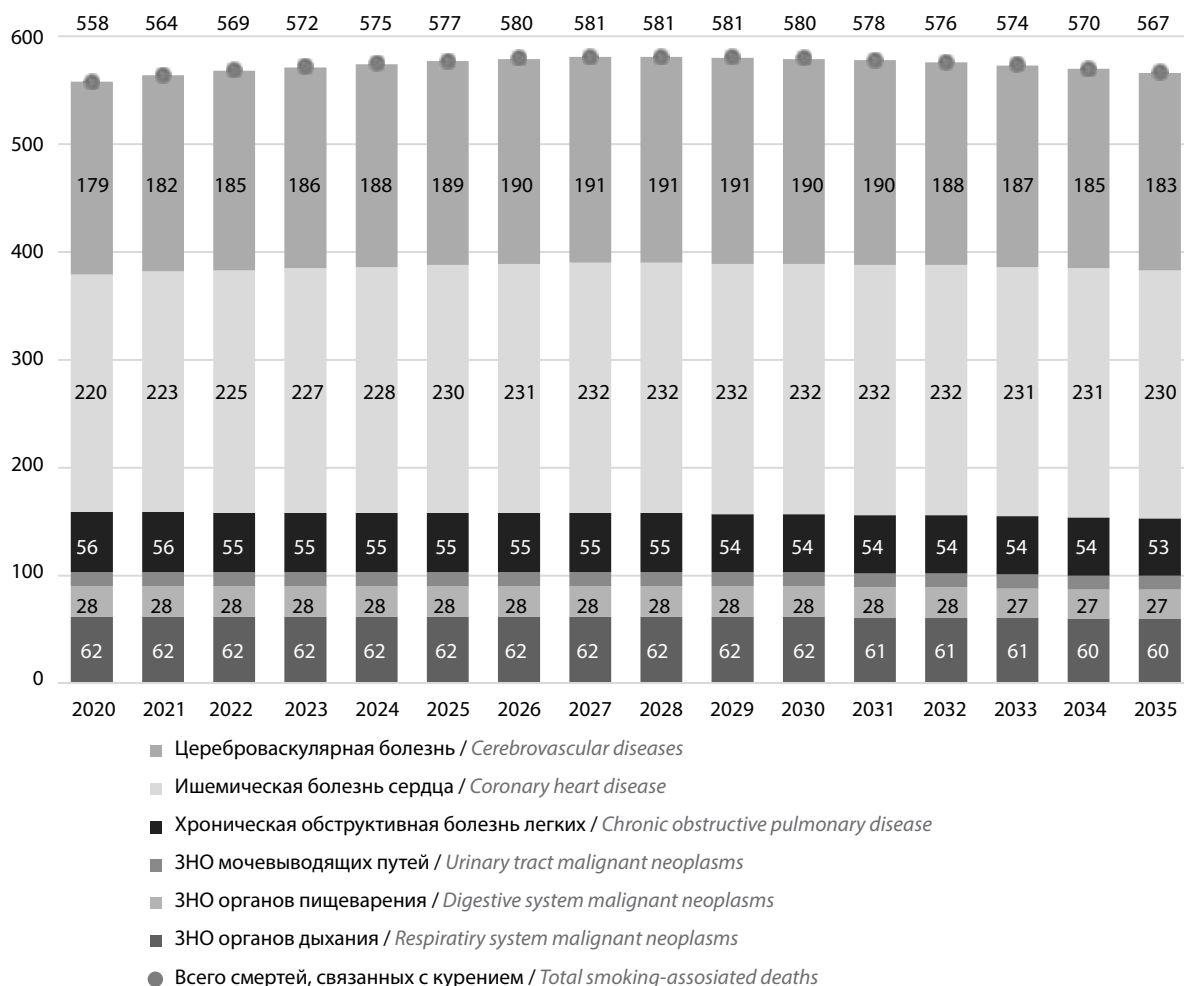


Рис. 3. Прогнозируемое число случаев первичной заболеваемости, связанных с курением, 2020–2035 гг., тыс. случаев
ЗНО – злокачественные новообразования

Fig. 3. Forecast number of smoking-associated primary morbidities, 2020–2035, thous. of cases

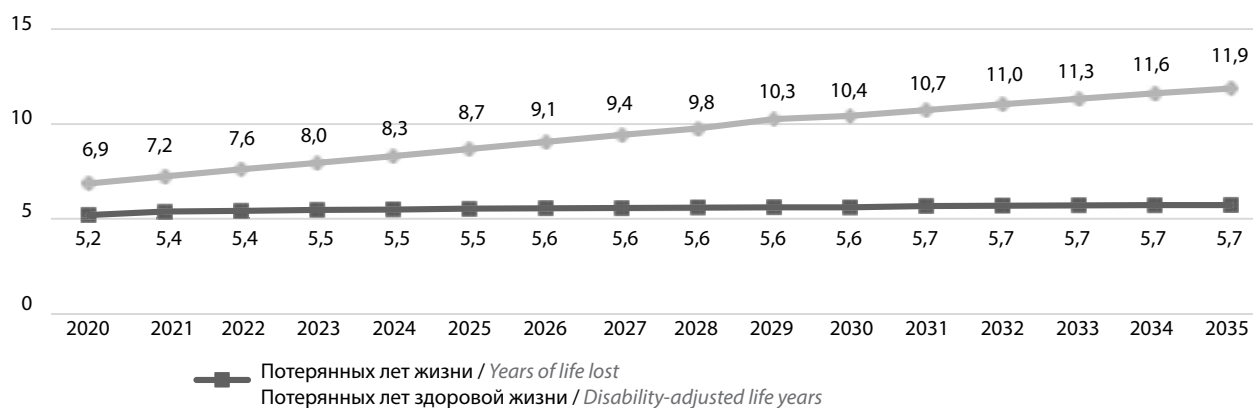


Рис. 4. Прогнозируемое число потерянных лет жизни из-за преждевременной смерти, связанной с курением (тыс. лет), и потерянных лет здоровой жизни по причине заболевания, связанного с курением (млн лет), 2020–2035 гг.

Fig. 4. Forecast number of years of life lost due to early smoking-associated death (thous. years) and forecast number of disability-adjusted life years due to smoking-associated morbidities (mil. years), 2020–2035

ЭБ курения ОС в 2021 г. оценивается на уровне 5,5 трлн руб., из них 1,6 трлн руб. – это ЭБ заболеваемости и 3,9 трлн руб. – ЭБ смертности. К 2035 г. сум-

марное ЭБ вырастет до 5,8 трлн руб. (1,7 трлн руб. ЭБ смертности и 4,1 трлн руб. ЭБ заболеваемости). В сумме за 2021–2035 гг. ЭБ курения составит 85 трлн руб.,

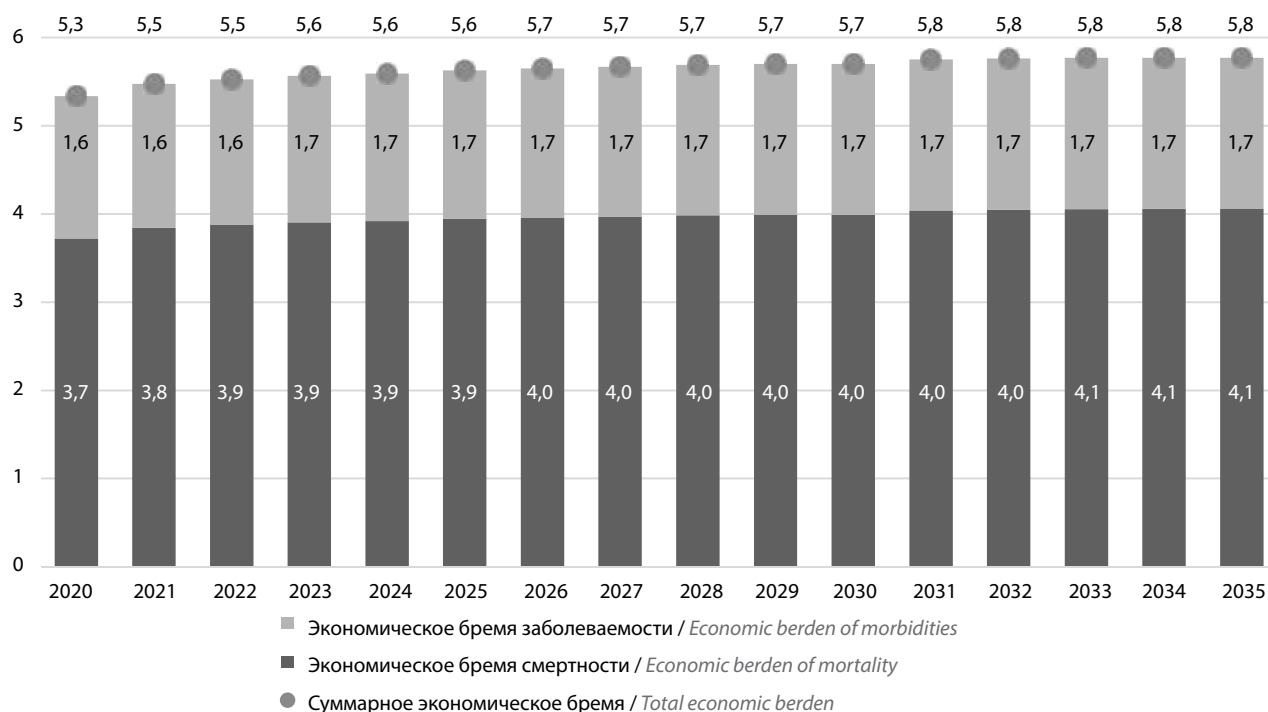


Рис. 5. Прогноз экономического бремени курения в разрезе бремени смертности и бремени заболеваемости, 2020–2035 гг., трлн руб.
Fig. 5. Forecast of the economic burden of smoking in the context of mortality and morbidities burden, 2020–2035, tril. rubles

Таблица 2. Прогнозируемый размер экономического бремени (ЭБ) по нозологиям, млрд руб.

Table 2. Projected economic burden (EB) in the context of nosologies, bln rubles

Нозологии Nosologies	Годы Years			
	2021–2035	2021–2025	2026–2030	2031–2035
ЭБ в разрезе по нозологиям, смертность и заболеваемость EB by nosology, mortality and morbidity	85 038	27 787	28 418	28 832
ЭБ смертности Mortality EB	59 650	19 491	19 895	20 264
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	21 148	6 723	7 063	7 362
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	4 514	1 481	1 504	1 529
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	23 964	7 903	7 990	8 070
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular diseases	10 024	3 384	3 338	3 302
ЭБ общей заболеваемости Morbidities EB	25 388	8 296	8 524	8 568
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	6 964	2 308	2 342	2 315
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	1 458	488	490	481
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	9 820	3 144	3 295	3 381
Цереброваскулярная болезнь Cerebrovascular diseases	7 145	2 357	2 397	2 392

из них 60 трлн руб. — ЭБ смертности и 25 трлн руб. — ЭБ заболеваемости.

На косвенные затраты приходится почти 90 % ЭБ, в том числе 66 % — на недополученный ВВП в результате преждевременной смерти курильщиков. За 2021–2035 гг. сумма прямых затрат составит почти 10 трлн руб., косвенных — 75 трлн руб.

Подушевое ЭБ увеличится с 37,3 тыс. руб. в 2021 г. до 40,3 тыс. руб. в 2035 г. При пересчете на трудоспособное население подушевое бремя вырастает более чем в 2 раза — с 79,1 тыс. руб. в 2021 г. до 86,1 тыс. руб. в 2035 г.

Снижение вреда при 10 % доле воздействия НППВ. Базовые расчеты модели выполнены при условии, что воздействие НППВ составляет 20 % от воздействия ОС — это средняя цифра для расчетов, принятая в зарубежных исследованиях. В случае выхода новых исследований с аргументами в пользу снижения доли воздействия НППВ до 10 % от воздействия ОС, даже при сохранении текущих тенденций перехода убежденных курильщиков на НППВ без ускорения про-

цесса (органический сценарий), суммарное снижение потерь за период 2021–2035 гг. относительно 100 % потребления ОС составит:

- сохраненных лет жизни — 4 млн лет;
- снижение смертности — 136 тыс. ед.;
- сохраненных лет здоровой жизни — 9 млн лет;
- снижение заболеваемости — 400 тыс. ед.;
- снижение ЭБ — 3,7 трлн руб.

Заключение

Вопросы снижения демографических и экономических потерь государства в текущих условиях — одна из самых актуальных задач. Один из вариантов работы в этом направлении представляется как отказ от курения тех, кто может это сделать, так и постепенный переход с ОС на НППВ курильщиков с большим стажем, которые по психологическим или физиологическим причинам не прекращают потребление табака. Даже скромный в процентах переход с ОС на НППВ даст значимое снижение демографического и экономического бремени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Polosa R., Morjaria J.B., Prosperini U. et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2020;11: 2040622320961617. DOI: 10.1177/2040622320961617
- 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. DOI: 10.17323/demreview.v8i1.12394
- Khaltourina D.A., Zamiatnina E.S., Zubkova T.S. The impact of smoking on mortality in Russia in 2019. *Demograficheskoe obozrenie = Demographic Review* 2021;8(1):81–105 (In Russ.). DOI: 10.17323/demreview.v8i1.12394
- Scherübl H. Tabakrauchen und Krebsrisiko. *DMW — dtshch medizinische wochenschrift* 2021;146(6):412–7. PMID: 33735927. DOI: 10.1056/a-1216-7050
- Zhu D., Zhao G., Wang X. Association of smoking and smoking cessation with overall and cause-specific mortality. *Am J Prev Med* 2021;60(4):504–12. DOI: 10.1016/j.amepre.2020.11.003
- Jha P. Avoidable global cancer deaths and total deaths from smoking. *Nat Rev Cancer* 2009;9(9):655–64. DOI: 10.1038/nrc2703
- Cunningham A., Sommarström J., Camacho O.M. et al. A longitudinal study of smokers exposure to cigarette smoke and the effects of spontaneous product switching. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;72(1):8–16. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.03.004
- Лонгитюдное обследование домохозяйств / РМЭЗ НИУ ВШЭ [Electronic resource]. URL: <https://www.hse.ru/rms/> (accessed: 21.12.2021)
- Longitudinal Household Survey / RLMS-HSE [Electronic resource] URL: <https://www.hse.ru/rms/> (accessed: 21.12.2021)
- Stephens W.E. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control*. 2017. Aug 4. PMID: 28778971. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808
- Mitova M.I., Campelos P.B., Goujon-Ginglinger C.G. et al. Comparison of the impact of the tobacco heating system 2.2 and a cigarette on indoor air quality. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;80:91–101. PMID: 27311683. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.06.005
- Slob W., Soeteman-Hernández L.G., Bil W. et al. A method for comparing the impact on carcinogenicity of tobacco products: a case study on heated tobacco versus cigarettes. *Risk Anal* 2020;40(7):1355–66. PMID: 32356921. DOI: 10.1111/risa.13482
- Layden J.E., Ghinai I., Pray I. et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in illinois and wisconsin — final report. *N Engl J Med* 2020;382(10):903–16. PMID: 31491072. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
- Christiani D.C. Vaping-induced acute lung injury. *N Engl J Med* 2020;382(10):960–2. PMID: 31491071. DOI: 10.1056/NEJMe1912032
- Lee P.N., Fry J.S., Hamling J.F. et al. Estimating the effect of differing assumptions on the population health impact of introducing a reduced risk tobacco product in the USA. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;88:192–213. PMID: 28651854. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.06.009
- Lee P.N., Abrams D., Bachand A. et al. Estimating the population health impact of recently introduced modified risk tobacco products: a comparison of different approaches. *Nicotine Tob Res* 2021;23(3):426–37. DOI: 10.1093/ntr/ntaa102
- Hill A., Camacho O.M. A system dynamics modelling approach to assess the impact of launching a new nicotine product on population health outcomes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;86:265–78. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.03.012
- Tengs T.O., Osgood N.D., Lin T.H. Public Health Impact of Changes in Smoking Behavior. *Med Care* 2001;39(10):1131–41. DOI: 10.1097/00005650-200110000-00010
- Poland B., Teischinger F. Population modeling of modified risk tobacco products accounting for smoking reduction and gradual transitions of relative risk. *Nicotine Tob Res* 2017;19(11):1277–83. DOI: 10.1093/ntr/ntx070
- Weitkunat R., Lee P.N., Baker G. et al. A novel approach to assess the population health impact of introducing a modified risk tobacco product. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;72(1):87–93. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.03.011
- Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. и др. Сравнительная оценка экономических последствий табакокурения

- в Российской Федерации (с 2009 по 2018 гг.). Фармакоэкономика: теория и практика 2019;7(3):17–21. DOI: 10.30809/phe.3.2019.3
- Khabriev R.U., Yagudina R.I., Kulikov A.Yu. et al. Comparative evaluation of the economic consequences of tobacco smoking in the Russian Federation (from 2009 to 2018). Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2019;7(3):17–21 (In Russ.). DOI: 10.30809/phe.3.2019.3
20. Радченко Е.В., Колбин А.С. Сравнительное моделирование социально-экономического бремени среди курильщиков, некурящих и бросивших курить. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2019;12(2):65–71. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71
- Radchenko E.V., Kolbin A.S. Comparative modeling of socio-economic burden among smokers, nonsmokers and former smokers. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya = Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2019;12(2): 65–71 (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.65-71
21. Савина А.А., Фейгинова С.И. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007–2019 гг. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021;67(2):1. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
- Savina A.A., Feyginova S.I. Dynamics in incidence of diseases of the circulatory system among adults in the Russian Federation in 2007–2019. Social'nye aspekty zdorov'a naseleniya = Social aspects of population health [serial online] 2021;67(1):1 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1
22. Постникова Л.Б., Костров В.А., Болдина М.В. и др. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород). Пульмонология 2011;2:5–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8
- Postnikova L.B., Kostrov V.A., Boldina M.V. et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial city (Nizhny Novgorod). Pulmonologiya = Pulmonology 2011;2:5–8 (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-5-8
23. GBD 2019 Demographics Collaborators. Global age-sex-specific fertility, mortality, healthy life expectancy (HALE), and population estimates in 204 countries and territories, 1950–2019: a comprehensive demographic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet 2020;396(10258):1160–203. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30977-6

Вклад авторов

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

Корягина Н.А.: разработка концепции, дизайн исследования, обзор литературы, написание статьи;

Жигулев А.Н.: научная консультация, обзор литературы, перевод литературы, написание статьи;

Заботина А.Н.: разработка методики исследования, получение и анализ данных, написание статьи;

Древал Р.О.: научная консультация, написание статьи, обзор литературы;

Муравьева К.Ю.: научное редактирование, написание статьи, перевод литературы.

Authors' contributions

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

Koryagina N.A.: development of the concept, design of the study, literature review, article writing;

Zhigulev A.N.: scientific advising, literature review, literature translation, article writing;

Zabotina A.N.: methods research development, acquiring and analysis of data, article writing;

Dreval R.O.: scientific advising, literature review, article writing;

Muraviova K.Yu.: scientific editing, literature translation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Корягина Н.А. / Koryagina N.A.: <https://orcid.org/0000-0001-5980-2364>

Жигулев А.Н. / Zhigulev A.N.: <https://orcid.org/0000-0002-0007-2480>

Заботина А.Н. / Zabotina A.N.: <https://orcid.org/0000-0003-0378-9740>

Древал Р.О. / Dreval R.O.: <https://orcid.org/0000-0002-5109-7772>

Муравьева К.Ю. / Muraviova K.Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-9109-5409>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsor support.

Статья поступила: 26.10.2022. Принята к публикации: 25.12.2022.

Article submitted: 26.10.2022. Accepted for publication: 25.12.2022.

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K674



БОЛЬ В СПИНЕ У МОЛОДЫХ: АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова 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

Во всем мире боль в спине (БС) – одна из основных проблем здравоохранения из-за высокого уровня ее распространенности и инвалидизации больных. В большинстве случаев она ассоциирована с дегенеративным поражением позвоночника – дегенеративной болезнью диска, миофасциальным и фасеточным синдромами, спондилезом позвоночника, сколиотической деформацией, дисфункцией крестцово-подвздошных сочленений, поясничным стенозом и другими причинами. В статье изложены основы подхода врача терапевтической службы к диагностике при БС, описаны основные стратегии маршрутизации больных. Предложен алгоритм, который включает обязательное выявление прогностически опасных состояний, верификацию воспалительного ритма БС, диагностику персистирующего фенотипа боли в нижней части спины, использование опросника риска хронизации боли в нижней части спины StarT Back; мультидисциплинарный подход с обязательным включением ревматолога в команду специалистов, к которым при необходимости направляется пациент после первичной консультации у терапевта. Пациентам с персистирующей БС и высоким риском хронизации без симптомов «красных флагов» целесообразно назначение терапевтом магнитно-резонансной томографии позвоночника. Представлена характерная для персистирующего фенотипа БС триада магнитно-резонансных признаков ОА позвоночника. Диагностика боли в нижней части спины, ассоциированной с ОА позвоночника у лиц молодого возраста, позволяет своевременно проводить комплексное немедикаментозное лечение и фармакотерапию, включающую назначение средств из группы Symptomatic Slow-Acting Drugs (SYSADOA), в частности препарата Алфлутоп.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, молодой возраст, остеоартрит позвоночника, дегенерация позвоночника, дегенеративная болезнь диска, фасеточный синдром, артроз дугоотростчатых суставов, миофасциальный синдром, спондилез, эрозии замыкательных пластин, Modic-изменения, межпозвонковый диск, аксиальный спондилоартрит, ASAS 2009, опросник StarT Back, провоспалительные цитокины, SYSADOA, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, Алфлутоп

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В. Боль в спине у молодых: алгоритм ведения в практике врача первичного звена. Клиницист 2022;16(3):48–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K674

Back pain in young people: algorithm of management in practice of primary physician

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, A.V. Novikova

Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalia Grygorievna Pravduk pravda547@yandex.ru

Back pain (BP) is a major public health problem worldwide with high prevalence and disability. In most cases are associated with degenerative spinal disease (degenerative disc disease, DDD), myofascial syndrome, facet joint syndrome, spinal spondylosis, scoliotic deformation, sacroiliac joint dysfunction, lumbar stenosis and other causes. The article describes the basics of the doctor's approach to the diagnosis of back pain, describes the main strategies of patients routing. The algorithm proposed here includes detection of dangerous conditions, verification of inflammatory rhythm of BP according to criteria ASAS 2009, revealing of persistent phenotype of the lower back pain, stratifying patients for the risk of chronic lower back pain StarT Back in mechanical rhythm; multidisciplinary approach with inclusion of the rheumatologist in specialists team, and after initial consultation the therapist gives direction to the rheumatologist, if necessary. A therapist who treats a patient with persistent BS and a high risk of chronization without symptoms of "red flags" should prescribe an magnetic resonance imaging of the spine. The detection of total lesion of the vertebral

motor segments in the case of severe back pain is the basis for the diagnosis of spinal osteoarthritis and subsequent prescription of non-medicamentous and pharmacological therapy, including SYSAD0A, in particular Alflutop. The developed algorithm allows to quickly diagnose spinal osteoarthritis at a young age and to suspect axial spondylitis. Presented triad of MR-traits associated with persistent phenotype pain, which will help the therapist to establish the diagnosis of spinal osteoarthritis. The algorithm clearly describes the routing of patients to related specialists (rheumatologist, neurologist, etc.) according to the identified data.

Keywords: lower back pain, young age, spinal osteoarthritis, spinal degeneration, degenerative disc disease, facet syndrome, facet joints arthritis, myofascial syndrome, spondylosis, erosion of endplates, Modic changes, intervertebral disc, axial spondylitis, ASAS 2009, StarT Back questionnaire, proinflammatory cytokines, SYSAD0A, a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis, Alflutop

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Novikova A.V. Back pain in young people: algorithm of management in practice of primary physician. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(3):48–57 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K674

Введение

Боль в спине (БС) традиционно рассматривается как возраст-ассоциированный синдром, однако эпидемиологические данные в России и за рубежом свидетельствуют о высокой частоте обращаемости лиц молодого возраста к врачам первичного звена. В соответствии с п. 4 ст. 33 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [1] «первичная врачебная медико-санитарная помощь оказывается врачами-терапевтами, врачами-терапевтами участковыми, врачами-педиатрами, врачами-педиатрами участковыми и врачами общей практики (семейными врачами)». В приказе Департамента здравоохранения города Москвы от 30.06.2022 № 642 «Об утверждении перечня заболеваний, диагностика и лечение которых осуществляется врачом общей практики (семейным врачом) самостоятельно, и необходимых для этого навыков (манипуляций)» [2] в перечень заболеваний, требующих компетентности врача общей практики, включены остеоартрит (ОА) и БС. Первичный осмотр и последующее обследование пациентов с жалобами на БС проводят именно врачи-терапевты амбулаторного звена. Одна из задач терапевта — оказание всеобъемлющей помощи пациенту до направления его к узкому специалисту. Корректное ведение больного молодого возраста с БС находится в ведении терапевтической службы, с которой начинается контакт больного с системой здравоохранения и может продолжаться в течение длительного времени, что в свою очередь влияет на частоту обострений и госпитализаций.

Существующие подходы

В настоящее время разработано несколько отечественных и зарубежных алгоритмов ведения пациентов с БС, предназначенных для врачей общей практики. Алгоритмы распространяются на все возрастные категории и включают первый обязательный и универсальный этап — выявление/исключение «красных флагов» при БС, к которым относят травму и инфекционное поражение структур позвоночника и/или

нервной ткани, новообразование или метастазы, остеорезорбцию при миеломной болезни, остеопоротические переломы позвоночника, грыжу межпозвоночного диска (МПД) с интенсивной болью по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) с прогрессирующей неврологической симптоматикой и без нее [3]. В фокусе пристального внимания врача при первом контакте с пациентом, несомненно, находятся признаки компрессионной радикулопатии и прогрессирующего неврологического дефицита (синдром «конского хвоста»), которые в некоторых современных алгоритмах вынесены в отдельный пункт наряду с «красными флагами» [4, 5]. На их долю приходится от 5 до 10 % первичных обращений. Важными являются особенности походки пациента, его поза, ограничение движений в позвоночнике, а также общие симптомы — интоксикация, лихорадка и снижение массы тела. Редкие внеverteбральные причины, обусловленные поражением внутренних органов, забрюшинного пространства и малого таза (аорты, поджелудочной железы, почек, предстательной железы, гинекологические причины и т. д.), могут быть заподозрены терапевтом при тщательном сборе анамнеза и физикальном осмотре. Если таковые имеются, то рекомендовано назначить лабораторные исследования 1-го уровня: клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), определение уровня С-реактивного белка (СРБ), щелочной фосфатазы; общий анализ мочи.

При наличии «подозрительных» признаков пациент направляется к врачу по профилю предполагаемой патологии (неврологу, нейрохирургу, травматологу, онкологу, гематологу и др.). В отечественных алгоритмах последних 5 лет [4, 6, 7] рекомендуется прибегать к ранней визуализации позвоночника только при подозрении на серьезные причины БС и для уточнения объема компрессии невралных структур грыжей МПД при дискогенной боли и корешковом синдроме. В других случаях проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ или МРТ) может быть отложено на 4–6 нед до убедительных клинических данных неэффективности консервативной терапии.

В зарубежных аналогах, например, в Рекомендациях по оценке и лечению боли в пояснице и радикулиту у лиц старше 16 лет Национального института здравоохранения и передового опыта в Соединенном Королевстве (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), в перечне специфических причин БС есть указание на иммуновоспалительное поражение позвоночника — аксиальный спондилоартрит, доля которого несомненно мала (менее 1 % случаев) в ряду всех специфических причин, если рассматривать все возрастные категории [8]. Однако среди лиц молодого возраста это число возрастает. В алгоритме нет указаний на инструмент, позволяющий заподозрить данную патологию до проведения лабораторных анализов (СОЭ, СРБ). Известно, что раннее выявление спондилоартритов остается пока нерешенной задачей. Диагноз анкилозирующего спондилита как самого яркого варианта воспалительного поражения аксиального скелета, не говоря о других вариантах спондилоартритов, в России устанавливается в среднем через 8 лет от дебюта заболевания [9]. На уровне врача общей практики анкилозирующий спондилит не диагностируется в 72 % случаев, а среди женщин с ранней стадией спондилоартрита — в 94 % случаев [10]. Клинические критерии воспалительной БС, разработанные в 2009 г. Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (Assessment of Spondylo-Arthritis International Society, ASAS), призваны значительно облегчить диагностические возможности врачей первичного звена, так как позволяют заподозрить спондилоартрит уже на этапе общения пациента до проведения физикального осмотра [11–13]. Более того, выявление признаков воспалительной боли поможет сконцентрировать физикальный осмотр именно на этом компоненте и применить специфические тесты на ограничение двигательной активности в поясничном, шейном отделах позвоночника, поражение крестцово-подвздошных сочленений, экскурсии позвоночника.

Вторым этапом в общепринятых алгоритмах является ведение пациента с БС, не носящей потенциальной угрозы. В соответствии с Консенсусом по ведению пациентов с болью в спине для терапевтов и врачей общей практики поликлиник (утвержденному Советом экспертов 16.09.2017) [7] необходимо назначить симптоматическую терапию. Данный шаг должен сопровождаться обязательным информированием пациента о благоприятном прогнозе и отсутствии необходимости в срочном выполнении рентгенографии, КТ или МРТ, на которых может настаивать сам больной [8]. Известно, что пациенты с впервые развившейся болью в пояснице по собственной инициативе могут выполнять инструментальное обследование, идя на поводу катастрофизации состояния [14]. Заключение исследований могут содержать ряд понятий, не соответствующих причинам боли, однако усугубляющих страх больного. В метаанализе с изучением публикаций за 42 года

J.C. Andersen не выявил преимуществ в ближайших и отдаленных исходах хронической БС (в отношении сохранения качества жизни и психического здоровья) у лиц, которым выполняли МРТ сразу после обращения к специалисту. С учетом медико-экономического аспекта в настоящее время рутинная визуализация нецелесообразна для уточнения причин так называемой неспецифической БС [15, 16].

«Неспецифическая» боль в спине и варианты течения

В некоторых обновленных рекомендациях предложено разграничение острого и хронического вариантов БС [4], что определяет подход к дополнительной диагностике и терапии. Все большую актуальность приобретает Кильский опросник (The Keele STarT Back Screening Tool, STarT Back), проводящий стратификацию риска перехода острой боли в хроническую. В поддержании боли участвуют также психосоциальные факторы, внимание на которые может обратить врач-терапевт и без дополнительной консультации психотерапевта или психиатра. Это симптомы «желтых флагов», такие как тревожно-депрессивные расстройства, неудовлетворенность работой, проблемы в семейной жизни, ипохондрический тип личности, снижение любого вида активности, рентное отношение к болезни.

Пациенты с так называемой неспецифической БС, т. е. с болью без четко определяемого источника боли и не являющейся следствием «серьезных» причин, в большинстве случаев представляют собой разнородную группу [17]. Наиболее распространенные состояния, способные вызвать острую боль, в подавляющем большинстве случаев являются доброкачественными с благоприятным прогнозом. К ним относятся, например, мышечно-связочная дисфункция (в том числе миофасциальный синдром), врожденные или приобретенные деформации позвоночника (кифосколиоз, сколиоз, гиперлордоз), острая люмбагия с выраженным мышечно-тоническим синдромом и анталгическим спазмом, дисфункция или ОА фасеточных суставов, дисфункция крестцово-подвздошных сочленений, острая протрузия, трещина фиброзного кольца или грыжа МПД с раздражением задней продольной связки, функциональные биомеханические нарушения в межпозвонковых двигательных сегментах с нарушением двигательного стереотипа [18]. Однако даже пациенты без психосоматических или социальных предпосылок могут испытывать рецидивы БС, а в некоторых случаях (при сохранении провоцирующих факторов, в том числе профессиональных) — перейти в категорию больных с хронической болью. Именно подострый вариант БС (от 6 до 12 нед) в ходе неэффективной терапии требует уточнения абсолютной доброкачественности процесса и проведения мультимодального профилактического подхода [19]. «Серой зоной» для врача-терапевта остается ведение пациентов с сохраняющейся

более 3 мес болью, которым в соответствии с клиническими рекомендациями и алгоритмами не требуется привлечение профильного специалиста и состояние которых, вероятно, не связано со структурными нарушениями [20].

Результаты исследования кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

По результатам катamnестического исследования, проведенного сотрудниками кафедры факультетской терапии им. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», по истечении 15-летнего периода наблюдения за пациентами молодого возраста с БС выявлены различные варианты течения болевого синдрома [21]. Ими описаны «рецидивирующий» и «персистирующий» фенотипы БС. Последний характеризуется сохранением ежедневной симптоматики БС и отсутствием безболевого промежутка, на фоне которых случались функционально значимые обострения. Такая боль ограничивала бытовую физическую активность пациентов (подъем тяжестей более 5 кг, физическая работа по дому, занятия спортом). Во время обострений средние значения интенсивности боли соответствовали 68 ± 11 мм по ВАШ. Отмечено, что у всех пациентов с персистирующей болью был высокий (4 балла и выше) риск хронизации по опроснику STarT Back. При этом только 1 пациент имел субклиническую тревогу [21] по госпитальной шкале тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [22]. Нами выявлена ассоциация данного клинического фенотипа со структурно-анатомической перестройкой суставного аппарата позвоночника, по данным МРТ. Эти изменения включали сужение межпозвонкового пространства, III–V стадии дегенерации диска по К.В. Пфиррманну (C.W. Pfirrmann), грыжи диска, артроз фасеточных суставов, эрозии замыкающих пластин тел позвонков, реактивные изменения тел прилежащих позвонков типа 1 или 2 по М. Модик (M. Modic), остеофиты тел позвонков.

Также нами было выполнено сравнительное исследование структурных изменений позвоночника у пациентов молодого возраста (18 лет – 44 года) с хронической БС, ассоциированной с тяжелой дегенеративной болезнью диска (неопубликованные данные). У всех пациентов в дебюте БС имел место механический ритм боли, впоследствии присоединились отдельные симптомы воспалительного ритма (постепенное нарастание интенсивности, появление боли в покое, в ночные часы с утренней скованностью до 30 мин, регрессирующая после физической разминки). При инструментальном обследовании в обеих группах пациентов выявлены выраженные изменения поясничного отдела позвоночника, аналогичные таковым в группе катamnестического наблюдения. У всех пациентов отмечались сужение высоты МПД, изменения МПД, со-

ответствующие III–V стадиям дегенеративной болезни диска по Пфиррманну, ОА фасеточных суставов, остеофиты тел позвонков. Однако у половины пациентов в изучаемых группах была выявлена триада МРТ-данных: грыжи МПД, эрозии опорных площадок тел позвонков, реактивные изменения прилежащих тел позвонков 1-го и 2-го типов по Modic.

Важной находкой было также выявление корреляционной связи изменений по Modic с ночной, утренней БС и воспалительным ритмом боли. Регрессионный анализ данных выявил корреляционную связь воспалительного ритма БС с реактивными изменениями тел позвонков по Modic 1-го и 2-го типов ($r = 0,329$, $p = 0,028$). Во 2-й группе воспалительный ритм боли ассоциировался и с 1-м, и со 2-м типом по Modic в равном соотношении ($p = 0,00572$).

У пациентов с тройным вариантом поражения позвоночно-двигательного сегмента воспалительный характер боли ассоциировался с персистирующим течением боли в нижней части спины ($p < 0,05$), отмечался более длительный анамнез БС ($7,2 \pm 2,3$ года) ($p < 0,05$). Данный вариант структурного повреждения коррелирует с клиникой «персистирующего» фенотипа БС и демонстрирует формирование ОА позвоночника у лиц молодого возраста.

Алгоритм ведения пациентов с болью в спине молодого возраста врачом первичного звена

На сегодняшний день в русскоязычной литературе и Международной классификации болезней 10-го пересмотра «остеоартрит позвоночника» имеет синонимы «спондилоартроз», «спондилез», «артроз дугоотростчатых суставов» и соответствует рубрикам «M47 Спондилез» и «M15.0 Полиостеоартроз». Постановка диагноза ОА основана на традиционном подходе обнаружения структурных изменений (рентгенологических признаков) при наличии болей в суставах механического ритма [23], а диагностика ОА позвоночника ориентирована на выявление дегенеративных изменений в позвоночнике с помощью рентгенографии поясничного отдела в 2 проекциях (прямой и боковой) [24, 25]. Современные методы визуализации (рентгенография позвоночника, КТ и МРТ) позволяют подтвердить ОА позвоночника при обнаружении дегенеративных изменений костно-суставных и связочных элементов хряща, являющихся частью функциональной единицы позвоночника, который образован трехсуставным комплексом (МПД, телами прилежащих позвонков, парными фасеточными суставами) и мышечно-связочным компонентом [26, 27]. По данным рекомендаций 2020 г. Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, ESCEO) [28], а также в соответствии с консенсусом специалистов по визуализации дегенеративных забо-

Алгоритм ведения пациентов молодого возраста с болью в нижней части спины в врачом-терапевтом

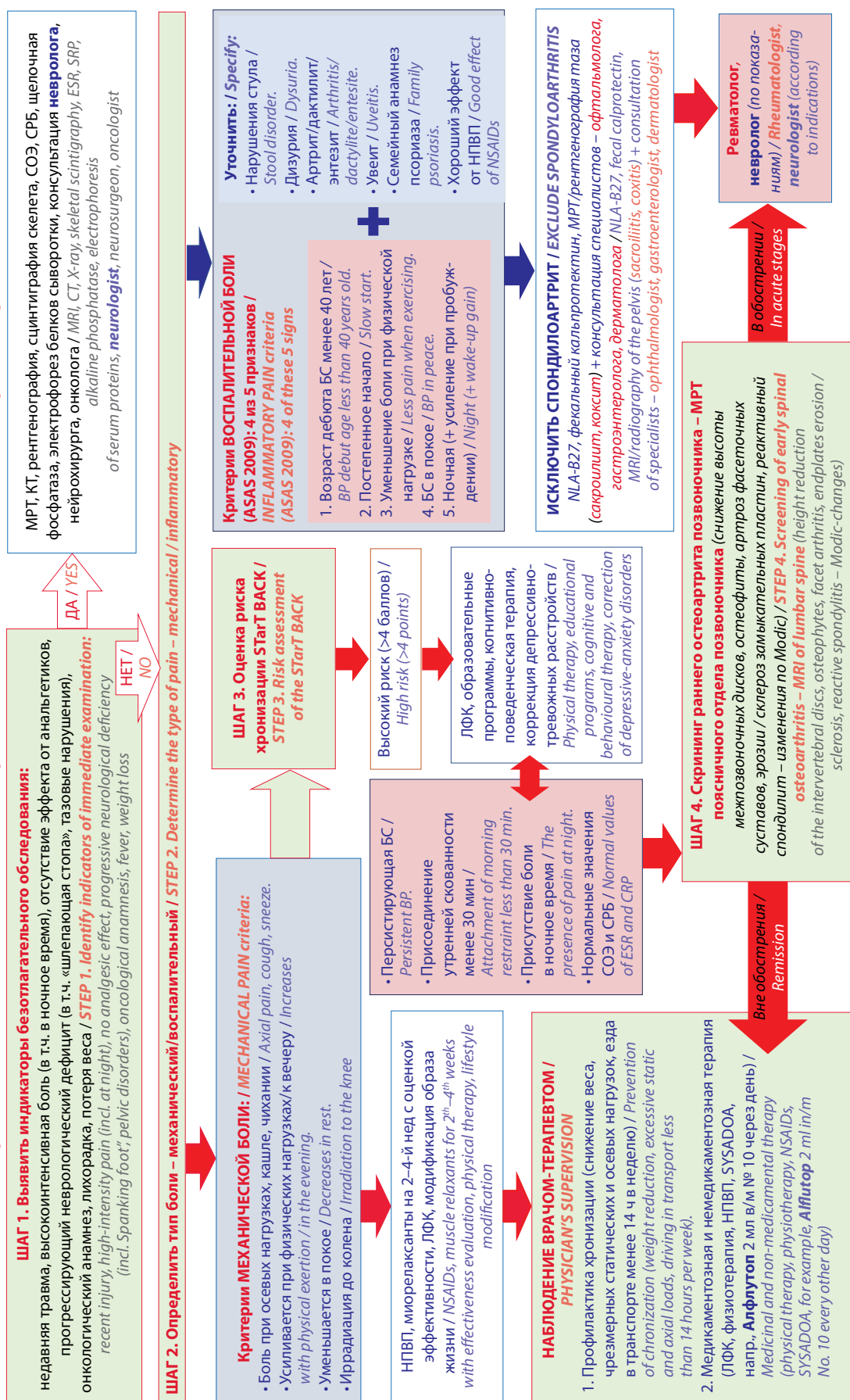


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов молодого возраста с болью в нижней части спины врачом-терапевтом (начало)

ASAS – Клинические критерии воспалительной боли в спине, разработанные Международным обществом по изучению анкилозирующего спондилита; NLA-B27 – человеческий лейкоцитарный антиген B27 (подтипы B*2701–2759); STarT BACK (The Keele STarT Back Screening Tool) – Кильский опросник риска хронизации боли; SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) – симптом-модифицирующие препараты замедленного действия; БС – боль в спине; КТ – компьютерная томография; ЛФК – лечебная физкультура; МРТ – магнитно-резонансная томография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Fig. 1. Algorithm of leading young patients with lower back pain by physician, primary care physician (beginning)

ASAS – Clinical criteria for inflammatory back pain developed by the Assessment of SpondyloArthritis International Society; BP – back pain; CT – computed tomography; ESR – erythrocyte sedimentation rate; MRI – magnetic resonance imaging; NLA-B27 – Human leukocyte antigen B27 (subtypes B*2701–2759); NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SRP – C-reactive protein; STarT BACK (The Keele STarT Back Screening Tool) – Keele questionnaire on the risk of chronic pain.

(Окончание рис. 1). **Примечания.**

Шаг 1. Выявление индикаторов безотлагательного обследования пациента («красных флагов») — недавняя травма, боль в спине (БС) высокой интенсивности, отсутствие эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков, прогрессирующий неврологический дефицит, онкологический анамнез, лихорадка, потеря веса. При наличии данных признаков врач-терапевт назначает визуализацию позвоночника, анализ крови и консультацию специалиста.

Step 1. Identification of indicators of urgent examination of the patient — “red flags” — recent injury, high intensity back pain (BP), no effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, progressive neurological deficiency, oncological anamnesis, fever, weight loss. If these signs are present, the physician prescribes spinal imaging, blood analysis and specialist consultation.

Шаг 2. Врач-терапевт определяет тип БС — «механический» или «воспалительный» (критерии ASAS, 2009 г.). При наличии признаков воспалительной БП терапевт назначает генетический анализ (HLA-B27) и направляет пациента на консультацию к ревматологу для исключения спондилоартрита. Необходимо обратить внимание на наличие псориаза кожи/ногтей у пациента или в его семейном анамнезе, увеита, диспепсических расстройств, симптомов мочеполовой инфекции.

Step 2. The therapist determines the type of BS — “mechanical” or “inflammatory” (ASAS criterion, 2009). If there are signs of inflammatory BP, the therapist prescribes genetic analysis (HLA-B27) and a rheumatology consultation to exclude spondyloarthritis. Attention should be paid to the presence of skin/nail psoriasis in the patient or his family history, uveitis, dyspepsia disorders, symptoms of urogenital infection.

Шаг 3. Врач-терапевт выявляет признаки тяжелого течения болевого синдрома — персистирующий характер течения: ежедневная боль в ночные часы в нижней части спины, в первой половине дня с утренней скованностью около 30 мин боли низкой интенсивности с ограничением ежедневной бытовой физической активности; обострение боли в спине — высокая интенсивность боли, ограничение движений в пояснице, двусторонняя локализация боли с (без) иррадиацией (–и) в нижнюю конечность до колена.

Step 3. The therapist detects signs of severe pain syndrome — persistent nature of the current: daily pain in the lower back during the night hours, in the morning with morning restraint about 30 min low intensity of pain, with the restriction of daily household physical activity; aggravation of back pain — high intensity of pain, limited movement of the lower back, bilateral localization of pain with/without irradiation to the lower extremity to the knee.

Шаг 4. При наличии персистирующей БС проводится оценка риска хронизации боли с помощью опросника The Keele STarT Back Screening Tool (STarT Back). У пациентов с механическим ритмом БС риск хронизации боли также оценивается с помощью опросника STarT Back. Высокий риск хронизации при наличии персистирующей БС свидетельствует о клинически неблагоприятном фенотипе болевого синдрома, позволяет предположить ОА позвоночника у молодого пациента и является основанием для назначения магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Step 4. If there is a persistent BBC, the risk of pain chronization is assessed using The Keele STarT Back Screening Tool (STarT Back) questionnaire. In patients with mechanical rhythm, the risk of pain chronization is assessed using the STarT Back questionnaire. High risk of chronization in the presence of persistent BP indicates a clinically unfavourable phenotype of pain syndrome, suggests a spinal OA on a young patient and is the basis for the magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbar-sacral spine.

Шаг 5. Выявление комплекса изменений позвоночника при МРТ: эрозии замыкательных пластин тел позвонков, воспалительного отека и жирового перерождения тел позвонков 1-го и 2-го типов по Modic, грыжа межпозвоночных дисков, артроз фасеточных суставов, остеофиты, снижение высоты межпозвоночных дисков, ассоциированных с неблагоприятным персистирующим фенотипом БС, позволяет диагностировать ОА позвоночника.

Step 5. When detecting a set of changes in the spine at MRI: erosion of the endplates of vertebral bodies, inflammatory edema and fat transformation of vertebral bodies (Modic-1, -2), hernia, arthrosis of facet joints, osteofites, reduction of disc height, associated with adverse persistent phenotype BP, allows to diagnose spinal OA.

леваний позвоночника в настоящее время описывают следующие изменения, характерные для ОА позвоночника [29]: склероз апофизов тел позвонков, сужение межпозвоночного пространства, склероз, сужение суставной щели фасеточных суставов, остеофиты тел позвонков, реактивные изменения 1-го и 2-го типов по Modic), стеноз позвоночного канала, фораменальный стеноз, гипертрофию желтой связки. Таким образом, становится актуальной задача разработки способа выявления ОА позвоночника в молодом возрасте для профилактики прогрессирования заболевания, нередко ведущей к инвалидизации пациентов.

Нами разработан алгоритм ведения пациентов молодого возраста с БС врачом первичного звена (рис. 1).

Вне обострения болевого синдрома в спине пациент находится в ведении терапевта амбулаторного звена, который назначает комплекс профилактических мероприятий, направленных на замедление прогрессирования ОА позвоночника: снижение веса, отказ от курения и чрезмерных физических и статических нагрузок при сохранении физической активности, минимизацию статической нагрузки (не более 14 ч в неделю), а также медикаментозную и немедикаментозную терапию в соответствии с клиническими ре-

комендациями, разработанными для пациентов с ОА опорных суставов.

Отечественные алгоритмы, не входя в противоречие с зарубежными рекомендациями [8, 30, 31], отдают предпочтение нефармакологическим методам терапии БС перед фармакологическими (образовательная программа, местное тепло, массаж, акупунктура, мануальная терапия, лечебная физкультура), особенно при острой боли. Из медикаментозных методов доказательной базой обладают нестероидные противовоспалительные средства и миорелаксанты, у пациентов с «желтыми флагами» — антидепрессанты, анксиолитики, антиконвульсанты. В британских рекомендациях указана возможность применения слабых опиоидов/парацетамола для острой БС, однако при хронической БС нет оснований и перспектив для приема наркотических анальгетиков. Образовательную программу для пациентов с хронической БС, когнитивно-поведенческую терапию и эффективное обезболивание, лечение сопутствующих заболеваний, среди которых часто встречаются депрессивные и тревожные расстройства, необходимо назначать всем больным с высоким риском хронизации, симптомами «желтых флагов» и хронической БС [4, 31]. В ходе расширения компетенций

**Практические рекомендации по применению многоцелевого препарата Алфлутоп /
Practical recommendations for the use of the multipurpose drug Alflutop**

**Клиническая ситуация 1 /
Clinical situation 1**

- Пациент 25–35 лет / *Patient 25–35 years old.*
- Спортивная травма – посттравматический остеоартрит / *Sports injury – posttraumatic osteoarthritis.*

- Алфлутоп 2,0 мл внутримышечно № 10 через день / *Alflutop 2.0 ml intramuscularly every other day.*
- Нестероидные противовоспалительные препараты / *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*
- Физиотерапия / *Physiotherapy.*

**Клиническая ситуация 2 /
Clinical situation 2**

- Пациент 40–55 лет / *Patient 40–55 years old.*
- Спондилоостеоартрит / *Spondyloosteoarthritis.*
- Гонартроз, коксартроз / *Gonarthrosis, coxarthrosis.*
- Тендиниты мышц вращательной манжеты плеча / *Tendinitis muscles rotational cuff shoulder.*
- Грыжи дисков (Модик-1, -2) / *Hernia (Modic-1, -2).*

- Алфлутоп внутрисуставно (коленный сустав) 2,0 мл 2 раза в неделю (курс: 6 внутрисуставных инъекций) в сочетании с внутримышечным введением (кроме дней внутрисуставных введений) – всего 20 инъекций. / *Alflutops intraarticular (Knee Joint) 2.0 ml 2 times a week (course of 6 intrajoint injections) combined with intramuscular administration (except days of intraarticular injections) – a total of 20 injections.*
- Паравертебрально по 0,25 мл в 4 точки (суммарно 1 мл) на уровне 2 смежных сегментов позвоночника 2 раза в неделю (5 введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней. / *Paravertebral by 0.25 ml per 4 points (total 1 ml) at the level of 2 adjacent segments of the spine twice a week (5 injections) and subsequent intramuscular administration 1 ml daily for 20 days.*
- Нестероидные противовоспалительные препараты / *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*
- Физиотерапия / *Physiotherapy.*

**Клиническая ситуация 3 /
Clinical situation 3**

- Полиморбидный пациент (60–85 лет) / *Polymorbide patient 60–85 years old.*
- Полиостеоартрит в сочетании с остеопорозом и саркопенией / *Polyosteoarthritis with osteoporosis and sarcopenia.*

- Алфлутоп 2,0 мл внутримышечно № 10 каждый день / *Alflutop 2.0 ml intramuscularly every day.*
- Витамин D (соответственно с уровнем в сыворотке крови) / *Vitamin D (according to serum level).*
- Препараты кальция (карбонат, цитрат) – 1000–1500 мг в сутки / *Calcium preparations (carbonate, citrate) – 1000–1500 mg per day.*
- Бисфосфонаты по показаниям / *Bisphosphonates as indicated.*
- Нестероидные противовоспалительные препараты коротким курсом / *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs short course.*

Рис. 2. Рекомендации по применению препарата Алфлутоп
Fig. 2. Recommendations for the use of the drug Alflutop

врачу общей практики, терапевту необходимо овладеть простыми приемами нейроортопедического обследования. Таким образом, все мероприятия служат расширению физической активности пациента и соответствуют принципам ранней реабилитации [32–34].

Препараты группы SYSADOA в лечении боли в спине, ассоциированной с остеоартритом

Долгосрочное наблюдение терапевтом пациента с ОА позвоночника должно сопровождаться соблюдением профилактических мер, приемом симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA).

Препараты группы SYSADOA – «базисная терапия» ОА, они предполагают длительный прием, обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектами, а также способствуют замедлению прогрессирования заболевания. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут назначаться парентерально. Одним из современных средств данной группы является Алфлутоп – лекарственный препарат, разработанный в строгом соответствии с технологией

компании «Биотехнос». Его активный компонент – это биоактивный концентрат из 4 видов мелких морских рыб. Он содержит мукополисахариды (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Благодаря синергизму компонентов Алфлутопа создается клинический эффект, имеющий широкую доказательную базу: проведено 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 1397 пациентов с диагнозами «остеохондроз», «вертеброгенная люмбаго», «цервикобрахиалгия», «боль в спине». Помимо классической схемы курсового внутримышечного введения в ряде РКИ изучались паравертебральное или комбинированное использование этого препарата при БС и даже его применение в рамках авторской методики лечения БС (внутридисковое введение) [35].

По данным РКИ с участием 83 больных с БС (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование), использование препарата Алфлутоп (внутримышечно по 1,0 мл № 20 или паравертебрально в 4 точки по 0,25 мл № 5) позволило снизить интенсивность боли. Число больных с хорошим или умеренным эффектом составило в группах активной терапии 61 и 69 %, в группах

контроля — 40 и 49 % соответственно ($p < 0,05$). Эффект исследуемого препарата развивался сразу после завершения курса лечения и имел тенденцию к нарастанию в первые 3 мес [36].

Практические рекомендации по применению препарата многоцелевого действия Алфлутоп представлены на рис. 2.

Таким образом, Алфлутоп можно считать современным оригинальным симптом-модифицирующим препаратом замедленного действия для стартовой терапии скелетно-мышечных заболеваний с доказанной эффективностью и безопасностью, в том числе у пациентов с ОА позвоночника и хронической БС.

Заключение

Разработанный алгоритм включает несколько новых аспектов. Во-первых, на этапе первичного обращения позволяет выявить признаки воспалительной БС у пациентов молодого возраста, повысить распознавание вероятного спондилоартрита и направить пациента на консультацию к ревматологу. Во-вторых, выявление персистирующей БС при наличии изна-

чительно механического ритма боли поможет определить клиническое прогрессирование ОА в молодом возрасте. В-третьих, применение Кильского опросника риска хронизации боли в нижней части спины STarT Back при наличии персистирующей боли обосновывает показания к проведению МРТ позвоночника с комплексной оценкой мышечно-связочных и костно-хрящевых компонентов позвоночно-двигательного сегмента.

Постановка диагноза ОА позвоночника в свою очередь обосновывает длительное наблюдение пациента терапевтом вне обострения, назначение немедикаментозного лечения и проведение фармакотерапии, включающей симптом-модифицирующие препараты замедленного действия. Ведение пациентов в стадии обострения ОА может осуществляться другими специалистами (ревматологом, неврологом и др.) в соответствии с кодом заболевания. Данный алгоритм демонстрирует междисциплинарный подход (с обязательным включением ревматолога), в котором врач-терапевт направляет пациента по индивидуальной терапевтической траектории.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2022). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
2. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы «Об утверждении перечня заболеваний, диагностика и лечение которых осуществляется врачом общей практики (семейным врачом) самостоятельно, и необходимых для этого навыков (манипуляций)» № 642 от 30.06.2022. Доступно по: <https://www.mos.ru/dzdrav/documents/department-acts/view/271709220/>
3. Подчуфарова У.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Podchufarova U.V., Yakhno N.N. Backache. M.: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)
4. Исайкин А.И., Акарачкова Е.С., Исайкина О.Ю. и др. Боль в спине. Клинические рекомендации. М.: Профмедпресс, 2021. Isaikin A.I., Akarachkova E.S., Isaikina O.Yu. et al. Back pain. Clinical guidelines. M.: Profmedpress, 2021. (In Russ.)
5. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т. 1: Вертебральные синдромы поясничного остеохондроза. Казань: Изд-во Казанского университета, 1974. Popelyansky Ya.Yu. Vertebrogeennye zabolvaniya nervnoy sistemy. V. 1: Vertebral'nye sindromy poynasnichnogo osteohondroza. Kazan': Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta; 1974. (In Russ.)
6. Вахнина Н.В., Калимеева Е.Ю. Тактика ведения пациентов с болью в спине и конечностях. Эффективная фармакотерапия 2019;15(14):36–42. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-36-42 Vakhnina N.V., Kalimeeva E.Yu. Tactics of managing patients with pain in the back and extremities. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy. 2019;15(14): 36–42 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-36-42
7. Вёрткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. и др. Алгоритм ведения пациентов с болью в спине. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов. Доктор.Ру 2020;19(9):45–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52 Vertkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. et al. Algorithm for managing patients with back pain. Prevention and treatment of back pain: expert consensus. Doktor.Ru = Doctor.Ru 2020; 19(9):45–52 (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52.
8. Traeger A., Buchbinder R., Harris I. et al. Diagnosis and management of low-back pain in primary care. CMAJ 2017;189(45):E1386–95. DOI: 10.1503/cmaj.170527
9. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Почему диагноз анкилозирующего спондилита ставится поздно. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2009;1(3–4):19–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-50 Bochkova A.G., Levshakova A.V. Why is the diagnosis of ankylosing spondylitis late? Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2009;1(3-4):19–24. (In Russ.). DOI:10.14412/2074-2711-2009-50
10. Jois R.N., Macgregor A.J., Gaffney K. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care. Rheumatology (Oxford) 2008;47(9):1364–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken224
11. Rudwaleit M., Jurik A.G., Hermann K.G. et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis 2009;68(10):1520–7. DOI: 10.1136/ard.2009.110767
12. Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X. et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Arthritis and Rheumatol 2009;60(3):717–27. DOI: 10.1002/art.24483
13. Kiltz U., van der Heijde D., Mielants H. et al. PARE/EULAR patient initiative group. ASAS/EULAR recommendations

- for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1381–6. DOI: 10.1136/ard.2008.096073
14. Quartana P.J., Campbell C.M., Edwards R.R. Pain Catastrophizing: A Critical Review. *Expert Rev Neurother* 2009;9(5):745–58. DOI: 10.1586/ern.09.34
 15. Andersen J.C. Is immediate imaging important in managing low back pain? *J Athl Train* 2011;46(1):99–102. DOI:10.4085/1062-6050-46.1.99
 16. Balagué F., Mannion A.F., Pellisé F. et al. Non-specific low back pain. *Lancet* 2012;379(9814):482–91. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60610-7
 17. van Tulder M., Koes B., Bombardier C. Low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):761–75. DOI: 10.1053/berh.2002.0267.
 18. Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков / Пер. с англ. под ред. Широкова В.А. М.: МЕДпресс-информ; 2013. Kremer YU. Diseases of intervertebral discs / Trans. from English. ed. V.A. Shirokova. M.: MEDpress-inform; 2013 (In Russ.)
 19. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Low Back Pain: Early Management of Persistent Non-specific Low Back Pain [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2009. (NICE Clinical Guidelines, No. 88.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11702>
 20. van Tulder M.W., Assendelft W.J., Koes B.W., Bouter L.M. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine* 1997;15;22(4):427–34. DOI: 10.1097/00007632-199702150-00015.
 21. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А., Новикова А.В. Боль в спине у молодых: клинико-инструментальная характеристика с учетом отдаленных наблюдений. *Лечебное дело* 2021;(3):81–91. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363 Pravdyuk N.G., Shostak N.A., Novikova A.V. Back pain in young people: clinical and instrumental characteristics, taking into account long-term observations. *Lechebnoe delo = Medical business* 2021;3:81–91 (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363
 22. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка. *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири* 2021;(2):85–100. DOI: 10.24412/2303-9744-2021-2-85-104 Shcherbatykh Yu.V. Methods for diagnosing anxiety and anxiety – a comparative assessment. *Vestnik po pedagogike i psihologii YUzhnoj Sibiri = Bulletin of Pedagogy and Psychology of Southern Siberia* 2021; 2:85–100 (In Russ.). DOI:10.24412/2303-9744-2021-2-85-104
 23. Altman R.D., Block D.A., Brandt K.D., et al. Osteoarthritis: definitions and criteria. *Ann Rheum Dis* 1990;49(3):201. DOI: 10.1136/ard.49.3.201-a. PMID: 2353984
 24. Яриков А.В., Денисов А.А., Перлмуттер О.А. и др. Спондилоартроз: патогенез, клиника, диагностика и лечение (обзор литературы и собственный опыт). *Клиническая практика* 2019;10(4):61–73. DOI: 10.17816/clinpract18813 Yarikov A.V., Denisov A.A., Perlmutter O.A., et al. Spondylarthrosis: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment (literature review and own experience). *Klinicheskaya praktika = Clinical practice* 2019;10(4):61–73 (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract18813
 25. Lindsey T., Dydyk A.M. Spinal Osteoarthritis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553190/>
 26. Goode A.P., Carey T.S., Jordan J.M. Low back pain and lumbar spine osteoarthritis: how are they related? *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(2):305. DOI: 10.1007/s11926-012-0305-z
 27. Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(4):216–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.199
 28. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSÍ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578–89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
 29. Pizzini F.B., Poletti M., Beltramello A. et al. Degenerative spine disease: Italian position paper on acquisition, interpretation and reporting of Magnetic Resonance Imaging. *Insights Imaging* 2021;12(1):14. DOI: 10.1186/s13244-020-00952-w
 30. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Non-invasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(7):514–30. DOI: 10.7326/M16-2367
 31. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации 2020 / Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров». Доступно по: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_Hb.pdf Chronic pain in elderly and senile patients. Clinical recommendations 2020 / All-Russian public organization “Russian Association of Gerontologists and Geriatricians” (In Russ.). Available at: https://rgnkc.ru/images/method_materials/KR_Hb.pdf.
 32. Акарачкова Е.С., Дулаева М.С., Кадырова Л.Р. и др. Оптимальный алгоритм ведения пациента с болью в спине. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.)* 2016;(2):52–7. Akarachkova E.S., Dulaeva M.S., Kadyrova L.R. et al. Optimal algorithm for managing a patient with back pain. *Consilium Medicum. Nevrologiya i Revmatologiya (Pril.) = Neurology and Rheumatology (Suppl.)* 2016;2:52–7 (In Russ.)
 33. Парфенов В.А., Иванова М.А. Ведение пациентов с болью в спине. *Медицинский совет* 2018;(1):112–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-112-117 Parfenov V.A., Ivanova M.A. Management of patients with back pain. *Medicinskij sovet = Medical Council* 2018;(1):112–7 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-1-112-117
 34. Данилов А.Б., Данилов А.Б. Алгоритм мультидоменного скрининга для пациентов с хронической неспецифической болью в спине. Новосибирск: Новосибирский издательский дом, 2020. Danilov A. B., Danilov A. B. Multidomain screening algorithm for patients with chronic nonspecific back pain. Novosibirsk: Novosibirsk Publishing House. 2020.
 35. Peh W. Image-guided facet joint injection. *Biomed Imaging Interv J* 2011;7(1):e4. DOI: 10.2349/bij.7.1.e4
 36. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология* 2004;42(4):80–3. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-809 Levin O.S., Olyunin D.Yu., Golubeva L.V. The effectiveness of Alflutop in chronic vertebrogenic lumboschialgia filed in a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology* 2004;42(4):80–3 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2004-809

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н. А.В. Аксеновой (профессору кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и к.м.н. А.А. Мурадянц (доценту кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова) за помощь в разработке схемы-алгоритма.

Thanks

The authors express their gratitude to Doctor of Medical Sciences A.V. Aksenova (Professor of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov of the N.I. Pirogov RNIMU) and PhD A.A. Muradyants (associate professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Nesterov at the Russian National Research Medical University of N.I. Pirogov) for assistance in scheme-algorithm development.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при спонсорской поддержке компании «Биотехнос».

Financing. The study was conducted with the sponsorship of the company «Biotechnos».

Вклад авторов

Н.Г. Правдюк: анализ литературы, написание рукописи, создание базы данных кафедры для проведения когортного исследования, разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, разработка схемы-алгоритма;

А.В. Новикова: анализ литературы, написание рукописи, сбор клинических данных и набор пациентов, анализ и интерпретация данных, разработка схемы-алгоритма;

Н.А. Шостак: руководство и научное редактирование рукописи, руководство проведенным исследованием, редактирование схемы-алгоритма.

Authors' contributions

N.G. Pravdiuk: analysis of literature, writing manuscripts, creation of the department database for cohort research, development of research design, data analysis and interpretation, scheme-algorithm development;

A.V. Novikova: literature analysis, manuscript writing, clinical data and patient collection, data analysis and interpretation, scheme-algorithm development;

N.A. Shostak: manual and scientific editing of the manuscript, manual conducted research, schematic-algorithm editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

А.В. Новикова / A.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K648



ГИПЕРУРИКЕМИЯ, ПОДАГРА И КОМОРБИДНОСТЬ

Н.А. Шостак¹, Н.Г. Правдюк¹, Т.К. Логинова¹, Г.Н. Лазаренко²

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

²ФБГУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Гиперурикемия наиболее часто сочетается с нарушениями липидного обмена, модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек. Современные данные свидетельствуют о наличии провоспалительных, прооксидантных и сосудосуживающих эффектов мочевой кислоты, которые могут способствовать развитию кардиометаболических нарушений. Нормальные уровни мочевой кислоты в сыворотке крови составляют менее 6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для женщин и менее 7 мг/дл (<420 мкмоль/л) для мужчин. В настоящее время подчеркивается роль гиперурикемии как независимого биомаркера риска сердечно-сосудистых событий. И подагра, и субклиническая гиперурикемия связаны с неблагоприятными кардиоваскулярными исходами. Пациентов нужно информировать о факторах риска возникновения гиперурикемии, необходимости модификации образа жизни, соблюдения диеты, проведения коррекции лекарственной терапии коморбидных состояний. Согласно международным и отечественным рекомендациям при бессимптомной гиперурикемии (>360 мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия. Существующие на сегодняшний день данные позволяют считать целевым уровень мочевой кислоты в сыворотке крови менее 5 мг/дл (<300 мкмоль/л) для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включающим не менее 2 из следующих факторов риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, инсульт, инфаркт, хроническая болезнь почек, и менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные факторы риска. Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек. Ингибиторы ксантиноксидазы по-прежнему остаются препаратами первой линии коррекции гиперурикемии. Их превосходство обусловлено потенциальным ингибированием выработки активных форм кислорода и антиоксидантным эффектом. Лечение подагры направлено на достижение клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращение рецидивов артрита и поражения внутренних органов, а также на снижение рисков негативного влияния на коморбидную патологию. Перед клиницистами стоит задача контроля сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между подагрой, гиперурикемией и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также для установления более полной картины распространенности широкого спектра коморбидных состояний.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, коморбидность, кардиоваскулярный риск, мочевая кислота, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, аллопуринол, фебуксостат, колхицин

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Логинова Т.К., Лазаренко Г.Н. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. Клиницист 2022;16(3):58–64. DOI: 10.17650/1818.8338.2022.16.3-K648

Hyperuricemia, gout and comorbidity

N.A. Shostak¹, N.G. Pravdyuk¹, T.K. Loginova¹, G.N. Lazarenko²

¹Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

²Federal center of brain research and neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency; Bld 10, 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalia Grigorievna Pravdyuk pravda547@yandex.ru

Hyperuricemia is most often combined with lipid metabolism disorders, modifiable risk factors for coronary heart disease, stroke, abdominal obesity, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, urolithiasis, chronic kidney disease. Current

data indicate the presence of pro-inflammatory, pro-oxidant and vasoconstrictive effects of uric acid, which may contribute to the development of cardiometabolic disorders. Normal serum uric acid levels are <6 mg/dl (<360 mmol/l) for women and <7 mg/dl (<420 mmol/l) for men. Currently, the role of hyperuricemia as an independent biomarker of the risk of cardiovascular events is emphasized. Both gout and subclinical hyperuricemia are associated with unfavorable cardiovascular outcomes. Patients should be informed about the risk factors of hyperuricemia; the need for lifestyle modification, diet compliance, and correction of drug therapy for comorbid conditions. According to international and domestic recommendations, urate-lowering therapy is indicated for asymptomatic hyperuricemia (>360 mmol/l) and high cardiovascular risk. The data available today allow us to consider the target serum uric acid level <5 mg/dl (<300 mmol/l) for patients with high cardiovascular risk, including at least 2 of the following risk factors: hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, stroke, heart attack, chronic disease kidneys, and <6 mg/dl for patients who do not have these risk factors. The urate-lowering drug is selected taking into account the concomitant pathology and the presence or absence of liver or kidney dysfunction. Xanthine oxidase inhibitors are still the first-line drugs for the correction of hyperuricemia. The superiority of xanthine oxidase inhibitors is due to the potential inhibition of the production of reactive oxygen species and their antioxidant effect. Treatment of gout is aimed at achieving clinical improvement in acute and chronic arthritis, preventing recurrence of arthritis and damage to internal organs, as well as reducing the risks of negative effects on comorbid pathology. Clinicians are faced with the task of controlling cardiovascular diseases in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout. Further studies are needed to investigate the relationship between gout, hyperuricemia and increased risk of cardiovascular diseases, as well as to establish a more complete picture of the prevalence of a wide range of comorbid conditions.

Keywords: hyperuricemia, gout, comorbidity, cardiovascular risk, uric acid, hypertension, abdominal obesity, diabetes mellitus, myocardial infarction, heart failure, chronic kidney disease, allopurinol, febuxostat, colchicine

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Loginova T.K., Lazarenko G.N. Hyperuricemia, gout and comorbidity. Klinitsist = The clinician 2022;16(3):58–64 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-4-K648

Введение

Вопреки распространенному мнению, что мочевая кислота (МК) является инертным метаболитом пуринового обмена, недавние исследования свидетельствуют о наличии провоспалительных, прооксидантных и сосудосуживающих эффектов МК, которые могут способствовать развитию кардиометаболических нарушений.

Синтез МК (2,6,8-триоксипурин) происходит преимущественно в печени, кишечнике и эндотелии сосудов, она является конечным продуктом метаболизма эндогенных (500–600 мг/день) и экзогенных пуринов (поступающих с пищей, 100–200 мг/день), при этом используется два типа путей образования нуклеотидов: синтез *de novo* и путь повторного использования пуринов. Такие нуклеотиды метаболизируются до ксантина, который превращается в МК под действием ксантиноксидазы. Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут, т. е. ежедневно из запасов убывает 650 мг МК и стольким же пополняется. Пул МК 800–1000 мг при подагре увеличивается на порядок. Почки играют доминирующую роль в экскреции МК (до 70 % суточной выработки), остальные 30 % утилизируются кишечником [1].

По данным отечественного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), распространенность гиперурикемии составляет 16,8 % (по общепринятому критерию, учитывающему гендерные различия для мужчин и женщин) и 9,8 % по унифицированному критерию (МК $>416,5$ мкмоль/л при

среднем значении $298,0 \pm 0,7$ мкмоль/л) [2]. Нормальные уровни МК в сыворотке крови составляют <6 мг/дл (<360 мкмоль/л) для женщин и <7 мг/дл (<420 мкмоль/л) для мужчин. Сывороточные значения МК могут быть подвержены влиянию различных факторов, таких как раса (у темнокожего населения более высокая концентрация МК), пол (уровень МК выше у мужчин), постоянное потребление продуктов, содержащих повышенное количество пуринов (красное мясо, морепродукты, алкоголь) [3]. Несмотря на то что гиперурикемия лежит в основе патогенеза подагры, она не считается ее эквивалентом. Подагра развивается у 2–36 % пациентов с гиперурикемией, по данным 5–10-летнего периода наблюдения [3].

Типы нарушения пуринового обмена

В норме процессы синтеза МК и ее выделения сбалансированы, поэтому в основе развития подагры лежит нарушение метаболизма МК. Выделяют 3 типа нарушения пуринового обмена.

Гиперпродукция МК развивается при поступлении в организм с пищей большого количества субстратов образования пуринов, при этом повышение синтеза МК закономерно.

Первичная гиперпродукция МК связана с дефектами ферментативной системы ее синтеза. Доказано существование двух специфических ферментных дефектов: дефицита гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и повышения активности фосфорибозилпиروفосфатсинтетазы. Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при алкоголизме, гемобластозах, парапротеинемиях,

хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой терапии.

Недостаточная экскреция МК характеризуется уменьшением выведения МК. Обмен МК опосредуется различными молекулами, экспрессируемыми в проксимальных канальцах почек. К таким молекулам относятся переносчик глюкозы и фруктозы (glucose transporter 9, GLUT9), известный также как SLC2A9 (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9), и переносчик уратов 1 (urate transporter 1, URAT1), присутствующий только у людей. Помимо URAT1 имеются и другие переносчики, относящиеся к семейству органо-анионных транспортеров (OAT) — OAT1 и OAT3, OAT2 и OAT4. Данные последних лет показывают, что в большинстве случаев гиперурикемия при подагре связана, скорее, с недостаточной экскрецией, чем с гиперпродукцией, поэтому основной интерес ученых вызывают гены, регулирующие транспорт уратов. Полиморфизм гена *SLC2A9* связывают с гиперурикемией, что подтверждено в различных, в том числе когортных исследованиях [4]. Определение полиморфизма локуса C421A (rs2231142, Q141K) гена *ABCG2* может помочь в оценке риска развития подагры и оптимизации схем урикозурической терапии у пациентов с рефрактерной подагрой.

Комбинированный тип характеризуется одновременным повышением синтеза МК и понижением ее экскреции.

В классификации гиперурикемии исследователи выделяют «тип почечной перегрузки МК» («тип экстраренальной недостаточной экскреции МК» и «тип гиперпродукции МК»), «тип недостаточной экскреции МК» и «комбинированный тип» [1].

Гиперурикемия наиболее часто сочетается с нарушениями липидного обмена, модифицируемыми факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС)/инсульта, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), мочекаменной болезнью, хронической болезнью почек (ХБП).

Гиперурикемия и ожирение/инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность и гипергликемия при сочетании подагры и метаболического синдрома могут быть триггером поражения эндотелиальных клеток, окисления жирных кислот в митохондриях, повышения продукции аденозинтрифосфата (промежуточный компонент пуринового обмена) при снижении инсулин-зависимого поглощения глюкозы (так называемый феномен метаболической жесткости). В исследованиях на животных показано, что при высокой пуриновой нагрузке инсулинорезистентность способствует усилению реабсорбции МК, что проявляется в повышении экспрессии белка URAT1 и снижении экскреции МК у крыс [5]. Прием фруктозы в значительной

степени связан с развитием гиперурикемии и метаболического синдрома. В почечной ткани крыс с метаболическим синдромом экспрессия гена *GLUT9* была повышена в 3 раза по данным иммуногистохимического исследования на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы [6]. GLUT9 — переносчик уратов, экспрессирующийся в клетках проксимальных почечных канальцев, также транспортирует глюкозу и фруктозу. Высказано предположение, что генотип GLUT9 влияет на развитие подагры при употреблении напитков, содержащих фруктозу.

Гиперурикемия и артериальная гипертензия

Несколько исследований идентифицировали гиперурикемию как независимый фактор риска возникновения АГ. Ранее было показано, что МК стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов *in vitro*, а также продукцию как ангиотензиногена, так и ангиотензина II [7]. Связь между гиперурикемией и АГ также была обнаружена на животных моделях, отмечена повышенная экспрессия ренина. Это позволяет предположить, что лежащий в основе механизм активирует ренин-ангиотензиновую систему. По данным М. Kuwabara, до 40 % пациентов с АГ без терапии имели гиперурикемию [8]. В перекрестном исследовании участвовали более 90 тыс. человек, не принимавших гипотензивные и антигиперурикемические препараты. Анализ скорректирован с учетом возраста, индекса массы тела, наличия дислипидемии, СД, курения и расчетной скорости клубочковой фильтрации. Повышение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало распространенность АГ в 1,2 раза. В итальянском исследовании Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale (PIUMA) показано, что гиперурикемия выступала значимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с АГ [9]. Эти исследования подчеркнули важность мониторинга уровня МК в сыворотке крови у пациентов с АГ вне зависимости от приема ими антигипертензивных препаратов.

Хотя гиперурикемия у здорового человека без риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается независимым фактором риска проявления АГ, вопрос о том, является ли гиперурикемия независимым фактором риска развития ССЗ, все еще остается спорным. Риск возникновения ССЗ у пациентов с подагрой выше, как и уровень смертности от ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе Р. Сох и соавт. объединили результаты 26 исследований с участием почти миллиона пациентов и показали, что распространенность инфаркта миокарда (ИМ) в популяции больных с подагрой составляет 2,8 %, сердечной недостаточности (СН) — 8,7 %, венозной тромбоэмболии — 2,1 %, АГ — 63,9 % [10]. Высказано предположение, что воспаление периферических суставов вызывает более выраженный системный воспалительный ответ, который может способствовать увеличению распространенности неблагоприятных

событий. Общая оценка распространенности ИМ при подагре сопоставима с 3,1 % при ревматоидном артрите, 3,2 % при псориатическом артрите и 2,2 % при аксиальном спондилоартрите [10].

Гиперурикемия и атеросклероз

Результаты наблюдательного когортного исследования связи гиперурикемии и кальцификации коронарных артерий показали, что повышение МК является независимым фактором риска развития субклинического атеросклероза у лиц молодого возраста [11]. Метаанализ, включающий 15 исследований, продемонстрировал статистически значимое повышение толщины интима-медиа сонной артерии в группе с гиперурикемией над показателями контрольной группы [10]. Гиперурикемия способствует развитию мультифокального атеросклероза с поражением коронарных, сонных и почечных артерий [12].

В зависимости от химического микроокружения МК может выполнять антиоксидантную или прооксидантную функцию. В условиях ишемии ксантиноксидаза использует кислород вместо никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), что приводит к образованию супероксид-аниона и перекиси водорода. Окислители вступают в реакцию с оксидом азота, редуцируя вазодилатирующий эффект последнего. Кроме того, МК стимулирует выработку моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и окисление липопротеинов в атеросклеротической бляшке, тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза [8, 10].

Гиперурикемия и ишемическая болезнь сердца

В метаанализе, включающем 14 исследований с участием 341 389 пациентов, гиперурикемия была связана с повышенным риском смертности от ИБС (отношение рисков (ОР) 1,14; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,23) [13]. При увеличении уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл смертность от ИБС увеличивалась на 20 %. Согласно анализу гендерных подгрупп, гиперурикемия увеличивала риск смертности от ИБС у женщин (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,21–1,73) в сравнении с мужчинами (ОР 1,10; 95 % ДИ 1,00–1,19). В проспективном исследовании, проведенном в Роттердаме, связь между исходным уровнем МК в сыворотке крови и ИМ была подтверждена у 4385 участников без ИБС или инсульта в анамнезе [14]. Аналогичным образом результаты исследования Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) показали значительное увеличение риска смерти от ССЗ на каждый 1 мг/дл повышения уровня МК в сыворотке [3].

Гиперурикемия и инсульт

Гиперурикемия была связана со значительно более высоким риском развития инсульта (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,05–1,76) и смертности (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,03–1,69)

по результатам метаанализа [15]. Анализ с поправкой на известные факторы риска, такие как возраст, АГ, СД и уровень холестерина, показал, что гиперурикемия в значительной степени связана с высокой частотой инсульта (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,19–1,76) и смертностью (ОР 1,26; 95 % ДИ 1,12–1,39).

Гиперурикемия и сердечная недостаточность

У пациентов с СН в исследовании Cardiovascular Health Study было выявлено, что повышение уровня МК в сыворотке на 1 мг/дл увеличивало риск прогрессирования СН на 12 % [16]. Анаэробный метаболизм в тканях из-за низкой доступности кислорода при СН увеличивает уровни молочной кислоты, на фоне чего усиливается реабсорбция МК в почках, что приводит к гиперурикемии. По результатам анализа Американской национальной программы социального исследования, проводимого Национальным центром статистики здравоохранения США (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), частота встречаемости гиперурикемии у пациентов с СН составляет 50 % [17]. При увеличении уровня МК в сыворотке на каждый 1 мг/дл риск общей смертности и комбинированная конечная точка СН увеличивались на 4 и 28 % соответственно.

Гиперурикемия и хроническая болезнь почек

Систематический обзор и метаанализ, включающий 13 исследований с участием 190 718 пациентов, показали значительную положительную связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и впервые возникшей ХБП при последующем наблюдении (ОР 1,15; 95 % ДИ 1,05–1,25) [18]. Было обнаружено, что гиперурикемия является независимым прогностическим фактором развития впервые диагностированной ХБП (ОР 2,35; 95 % ДИ 1,59–3,46). Эта ассоциация усиливалась с увеличением продолжительности исследования. Статистически значимых различий в оценке риска связи между гиперурикемией и развитием ХБП у мужчин и женщин не было. Новые данные свидетельствуют о значительном вкладе активации ренин-ангиотензиновой системы, ответственной за почечную вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока, в развитие ХБП при гиперурикемии [19]. Кроме того, МК может усиливать окислительный стресс, приводя к дисфункции митохондрий, избыточной секреции провоспалительных цитокинов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов почек. Кристаллы моноурата натрия способны вызывать повреждение канальцев, опосредованное прямыми физическими механизмами.

Лечение бессимптомной гиперурикемии и подагры

Формирование четких клинических рекомендаций по лечению гиперурикемии в отсутствие подагры является актуальным и обсуждается в литературе.

В исследовании PAMELA обозначен целевой уровень МК менее 5 мг/дл в сыворотке для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включающим не менее 2 из указанных факторов риска: АГ, СД, дислипидемия, перенесенный инсульт или ИМ, ХБП, и уровень МК менее 6 мг/дл для пациентов, у которых не отмечаются указанные состояния [3].

По мнению экспертов Российского кардиологического общества, при бессимптомной гиперурикемии (>360 мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия [3]. При инициации терапии аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующей титрацией до 300–600 мг/сут необходимо достигать целевых значений МК в сыворотке крови (<300 мкмоль/л). Пациентов следует информировать о факторах риска гиперурикемии, необходимости модификации образа жизни, соблюдения диеты (ограничение потребления пуринов – красного мяса, морепродуктов, продуктов с высоким содержанием фруктозы, сахаросодержащих безалкогольных напитков и алкоголя; показано употребление кофе, молочнокислых продуктов, вишни и аскорбиновой кислоты и др.), снижения массы тела. Рекомендован прием лозартана (в то же время не следует переходить с других блокаторов рецепторов ангиотензина на лозартан); ограничение приема диуретиков, низких доз ацетилсалициловой кислоты; предпочтителен прием фенофибрат в качестве липидснижающей терапии. У пациентов с АГ, ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, СД 2-го типа и ХБП, не достигших целевого уровня МК, необходимо рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием) [3].

Лечение подагры заключается в достижении клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращении рецидивов артрита и поражения внутренних органов, терапии коморбидной патологии. Назначение адекватного лечения для коррекции гиперурикемии является наиболее важным аспектом терапии подагры. Согласно рекомендациям EULAR (European League Against Rheumatism) уратснижающая терапия показана любому пациенту с установленным диагнозом подагры и при наличии рецидивов артрита (>2 приступов в год) или тофусов (выявляемых при клиническом или инструментальном обследовании), или ХБП 2-й стадии и выше (скорость клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м²), или нефролитиаза. При наличии 1 эпизода артрита уратснижающая терапия проводится у пациентов молодого возраста (<40 лет) или при очень высоком сывороточном уровне МК (480 мкмоль/л, или $>8,0$ мг/дл) и/или при наличии сопутствующих заболеваний (ХБП, АГ, ИБС, СН). Целевой уровень МК на фоне уратснижающей терапии должен быть ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л), а для пациентов с тяжелым течением заболевания (тофусы, хроническая артропатия, частые обострения) – ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л) [20].

Уратснижающий препарат выбирается с учетом сопутствующей патологии и наличия или отсутствия нарушений функции печени или почек. Ингибиторы ксантиноксидазы по-прежнему остаются препаратами первой линии лечения подагры. Данные последних исследований в отношении уменьшения риска частоты возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с подагрой на фоне уратснижающей терапии достаточно противоречивы. Проведенное в США исследование В. W. Coburn и соавт. в 2 группах пациентов с эскалацией дозы аллопуринола и без нее продемонстрировало, что увеличение дозы препарата не привело к снижению смертности от кардиоваскулярных заболеваний в течение 10-летнего наблюдения [21]. Однако в группе с эскалацией дозы аллопуринола клинические показатели тяжести течения подагры отличались от данных в контрольной группе с фиксированными низкими дозами препарата, что могло исказить сердечно-сосудистые исходы.

Р. Сох и соавт. показали, что у людей с ХБП и подагрой смертность от ССЗ ниже, предположив, что причиной снижения сердечно-сосудистого риска является назначение препаратов для коррекции гиперурикемии. Небольшое проспективное рандомизированное исследование пациентов с ХБП продемонстрировало, что аллопуринол снижает риск сердечно-сосудистых событий и госпитализаций. Аллопуринол может стать новым терапевтическим средством и для пациентов с СН и подагрой. В недавнем когортном исследовании показано влияние приема аллопуринола на снижение частоты повторных госпитализаций или смертности от СН на 69 %. Протективная функция аллопуринола в отношении СН у больных подагрой обусловлена, по-видимому, исходной высокой активностью ксантиноксидазы. Между тем эффективность ингибиторов ксантиноксидазы при СН, осложненной гиперурикемией, остается неопределенной [10]. Использование уратснижающей терапии для защиты почек у пациентов без подагры не дало результатов. Аллопуринол не улучшал скорость клубочковой фильтрации в 2 испытаниях (контролируемое испытание замедления прогрессирования заболевания почек на основе ингибирования ксантиноксидазы и предотвращения ранней потери функции почек) у пациентов с ХБП с гиперурикемией или без нее.

Фебуксостат является ингибитором ксантиноксидазы, но, в отличие от аллопуринола и его метаболитов, в минимальной степени выводится через почки. В исследовании рабочей группы Университета Нихон (Япония) показано, что фебуксостат быстрее снижает уровень МК в сыворотке крови в сравнении с аллопуринолом и обладает более сильным антиоксидантным и противовоспалительным действием. В европейском исследовании FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial) сравнивали кардиоваскулярную безопасность аллопуринола и фебуксостата у более чем 6 тыс. пациентов

старше 60 лет с подагрой, получавших аллопуринол в течение 6 лет (доза была оптимизирована для всех пациентов для достижения уровня МК менее 6 мг/дл). Пациенты с 1 и более фактором риска ССЗ и/или тяжелой СН были исключены. Результаты FAST показали, что фебуксостат не уступает аллопуринолу в отношении первичного исхода и его длительное применение не связано с повышенным риском смерти [22].

Современные данные о возможной роли гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний стимулировали разработку новых препаратов. Лезинурад и архалофенат являются ингибиторами URAT1 и OAT4 [23]. В качестве лекарственного препарата, применяемого совместно с ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с подагрой, предлагается лезинурад — ингибитор функции транспортных белков, участвующих в реабсорбции МК в почках. Добавление к терапии пациентам, получающим 300 мг аллопуринола, 200 или 400 мг лезинурада позволило увеличить долю пациентов, достигших целевого уровня МК, по сравнению с монотерапией аллопуринолом [24]. Дотинурад — селективный ингибитор реабсорбции уратов (URAT1), доступен в Японии. Препарат демонстрирует сходную клиническую эффективность с фебуксостатом и благоприятный профиль безопасности [1].

Широко используется в лечении подагры **колхицин**. Он блокирует образование веретена микротрубочек, что приводит к снижению продукции цитокинов, подавлению хемотаксиса нейтрофилов. Опосредованная воспалением активация нейтрофилов играет роль в прогрессировании ИБС. Учитывая влияние колхицина на нейтрофилы и их роль в атерогенезе, в нескольких исследованиях изучалось влияние колхицина на течение и исходы ИБС у пациентов с подагрой. ИМ произошел у 1,2 % пациентов в группе колхицина и у 2,6 % в группе без применения колхицина ($p = 0,03$) [25]. В проспективном рандомизированном слепом

исследовании LoDoCo (колхицин в низких дозах) изучались конечные точки у пациентов со стабильной ИБС, уже принимавших аспирин и/или клопидогрел и статины, а также колхицин 0,5 мг/сут/без колхицина. Первичный результат (сердечно-сосудистые события) наблюдался у 5,3 % пациентов, получавших колхицин, и у 16,0 % пациентов, которым колхицин не был назначен [26].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 представляют собой класс лекарственных средств, используемых для лечения СД 2-го типа. Они усиливают урикозурию, однако их точный механизм действия в снижении гиперурикемии до конца не изучен. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 снижают уровень МК примерно на 0,60–0,75 мг/дл у людей с нормальным уровнем МК (3,3–6,7 мг/дл). Данный класс препаратов продемонстрировал протективный эффект в отношении обострений подагры в крупном наблюдательном исследовании. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 уменьшают вероятность развития подагры на 36 %, что является предпосылкой для использования данного класса лекарственных средств с целью профилактики обострения подагры у пациентов с СД [27].

Закключение

Поскольку гиперурикемия и подагра относятся к числу наиболее быстро распространяющихся неинфекционных состояний, актуальным является повышение информированности врачей первичной медико-санитарной помощи о причинах и рисках гиперурикемии. Перед клиницистами стоит задача контроля за увеличением частоты ССЗ у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи между подагрой, гиперурикемией и повышенным риском ССЗ, а также для установления более полной картины распространенности широкого спектра коморбидных состояний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hisatome I., Ichida K., Mineo I. et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids. 2019 Guidelines for management of hyperuricemia and gout 3rd Edition. Gout Uric Nucleic Acids 2020;44(Suppl.):1–40. DOI: 10.14867/gnamtsunyo.44. Supplement_sp-1
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):153–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). Rational'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153–9. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии 2019;16(4):8–21. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
Chazova I.E., Zhernakova J.V., Kisliak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2019;16(4):8–21. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686
- Максудова А.Н., Салихов И.Г., Хабиров Р.А. Подагра. М.: МЕДпресс-информ 2008;96:14–5.
Maksudova A.N., Salikhov I.G., Khabirov R.A. Gout. M.: MEDpress-inform, 2008;96:14–5. (In Russ.).
- Doshi M., Takiue Y., Saito H. et al. The increased protein level of URAT1 was observed in obesity/metabolic syndrome model

- mice. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1290–4. DOI: 10.1080/15257770.2011.603711
6. Ng H.Y., Lee Y.T., Kuo W.H. et al. Alterations of renal epithelial glucose and uric acid transporters in fructose induced metabolic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6):1822–31. DOI: 10.1159/000495814
 7. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26(2):269–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
 8. Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension. *Pulse (Basel)* 2016;3(3–4):242–52. DOI: 10.1159/000443769
 9. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000;36(6):1072–8. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1072
 10. Cox P., Gupta S., Zhao S.S. et al. The incidence and prevalence of cardiovascular diseases in gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41(7):1209–19. DOI: 10.1007/s00296-021-04876-6
 11. Atar A.I., Yilmaz O.C., Akin K. et al. Serum uric acid level is an independent risk factor for presence of calcium in coronary arteries: an observational case-controlled study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13(2):139–45. DOI: 10.5152/akd.2013.039
 12. Ma M., Wang L., Huang W. et al. Meta-analysis of the correlation between serum uric acid level and carotid intima-media thickness. *LoS One* 2021;16(2):e0246416. DOI: 10.1371/journal.pone.0246416
 13. Zuo T., Liu X., Jiang L., Mao S. et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):207. DOI: 10.1186/s12872-016-0379-z
 14. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006;37(6):1503–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4
 15. Ji X., Leng X.Y., Dong Y. et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: A meta-analysis and systematic review. *Ann. Transl. Med* 2019;7(22):632. DOI: 10.21037/atm.2019.10.115
 16. Bhole V., Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40(1):125–43. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.10.004
 17. Letsas K.P., Korantzopoulos P., Filippatos G.S. et al. Uric acid elevation in atrial fibrillation. *Hellenic J Cardiol* 2010;51(3):209–13. PMID: 20515852.
 18. Li L., Yang C., Zhao Y. et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;15:122. DOI: 10.1186/1471-2369-15-122
 19. Mallat S.G., Al Kattar S., Tanios B.Y. et al. Hyperuricemia, hypertension, and chronic kidney disease: an emerging association. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):74. DOI: 10.1007/s11906-016-0684-z
 20. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
 21. Coburn B.W., Michaud K., Berhman D.A. et al. Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(8):1298–307. DOI: 10.1002/art.40486
 22. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open* 2014;4(7):005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354
 23. Sattui S.E., Gaffo A.L. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016;8(4):145–59. DOI: 10.1177/1759720X16646703
 24. Bardin T., Keenan R.T., Khanna P.P. et al. Lesinurad in combinations with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum. Dis* 2017;76(5):811–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209213
 25. Crittenden D.B., Lehmann R.A., Schneck L. et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol* 2012;39(7):1458–64. DOI: 10.3899/jrheum.111533
 26. Nidorf S.M., Fiolet A.T., Mosterd A. et al. LoDoCo2 trial investigators. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
 27. Bailey C.J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(6):1291–8. DOI: 10.1111/dom.13670

Вклад авторов

Н.А. Шостак: дизайн статьи, анализ данных, редактирование рукописи, научная консультация;

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

Т.К. Логинова: анализ литературы, редактирование рукописи;

Г.Н. Лазаренко: написание рукописи.

Authors' contributions

N.A. Shostak: article design, data analysis, editing the article, scientific consultation;

N.G. Pravdyuk: literature analysis, writing the manuscript;

T.K. Loginova: literature analysis, editing the manuscript;

G.N. Lazarenko: writing the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Т.К. Логинова / T. K. Loginova: <https://orcid.org/0000-0002-5582-7094>

Г.Н. Лазаренко / G. N. Lazarenko: <https://orcid.org/0000-0002-4550-5200>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The authors declare no funding for this study.

Статья поступила: 16.11.2021. **Принята к публикации:** 27.05.2022

Article submitted: 16.11.2021. **Accepted for publication:** 27.05.2022