

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

TOM 17
VOL. 17
№

3

2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

КЛИНИЦИСТ / THE CLINICIAN • TOM 17 / VOLUME 17 • 3 • 2023

THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



ПРЕДИКТОРЫ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА

**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ
ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

ТАFRO-СИНДРОМ, СОПРЯЖЕННЫЙ С СЗ-НЕФРОПАТИЕЙ

**ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ**

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 17}
'23

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

*Редактор И. К. Пряхина
Корректор Т. К. Миносина
Дизайн Е. В. Степанова
Верстка О. В. Гончарук*

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

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

для публикации правомерной
и корректной рекламы.
Периодичность: 4 выпуска в год.
ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2023. Том 17.
№ 3. 1–68.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023
Отпечатано в типографии
«Лайдер Принт». 142104,
Московская обл., Подольск,
ул. Свердлова, 26.
Тираж 10 000 экз. Бесплатно
<http://klinists.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, кафедра 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

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)

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

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, 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., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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 факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и 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, центр терапии и профилактической медицины, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, 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 с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института усовершенствования врачей ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии 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. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

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

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

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

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

No 3^{VOL. 17}
'23

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

Founder: PH "ABV-Press"

Publisher: PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

Editor I.K. Pryakhina

Proofreaders T.K. Minosyan

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

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

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

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

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

Periodicity: 4 issues per year.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Klinitsist. 2023. Vol. 17.

№ 3, 1–68.

© Design, layout

PH "ABV-Press", 2023

10,000 copies.

Free distribution.

Printed at the printing house

"LIDER PRINT"

26 St. Sverdlova, Podolsk, Moscow
region 142104

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITORS

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

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

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, 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, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Therapy and 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 Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Therapy and 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 Therapy and 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, 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 the Department of Therapy, Endocrinology and Dietetics of the Institute of Additional Education and Professional Development, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of 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, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, 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

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

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Department of polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Vyacheslav Yu. 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, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

В.В. Захаров

Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений 12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.В. Девальд, К.Ю. Мысливцова, Е.А. Ходус, Г.Л. Игнатова

Поиск предикторов токсичности метотрексата при ревматоидном артрите 22

*Д.В. Хорольский, А.А. Клименко, Е.С. Першина, Н.М. Бабадаева, А.А. Кондрашов,
Н.А. Шостак, Е.П. Михеева, М.П. Мезенова, Е.В. Жилев*

Интерстициальное заболевание легких у больных системной склеродермией:
подходы к прогнозированию объема поражения. 31

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

И.В. Пожаров, А.О. Григорьевская, Г.Р. Сетдикова, Е.С. Столяревич

ТАFRO-синдром, сопряженный с С3-нефропатией (анализ клинического наблюдения). 42

В.Г. Окороков, О.В. Евсина, В.А. Фомина, К.А. Ткаченко, Н.В. Дубова, Р.М. Хашумов

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у пациента с миксомой
сердца и тромбофилией смешанного генеза 50

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов

Современные возможности терапии неспецифической боли в нижней части спины 58

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 67

CONTENTS

REVIEW

V.V. Zakharov

Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders12

ORIGINAL INVESTIGATION

I.V. Devald, K.Y. Myslivtsova, E.A. Khodus, G.L. Ignatova

Search for predictors of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis22

*D.V. Khorolsky, A.A. Klimenko, E.S. Pershina, N.M. Babadaeva, A.A. Kondrashov,
N.A. Shostak, E.P. Mikheeva, M.P. Mezenova, E.V. Zhilyaev*

**Interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma: approaches
to predicting lesion volume31**

CASE REPORT

I.V. Pozharov, A.O. Grigorevskaya, G.R. Setdikova, E.S. Stolyarevich

TAFRO syndrome associated with C3 nephropathy (an analysis of clinical experience)42

V.G. Okorokov, O.V. Evsina, V.A. Fomina, K.A. Tkachenko, N.V. Dubova, R.M. Khashumov

**Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient with myxoma of the heart
and thrombophilia of mixed genesis50**

PHARMACOTHERAPY

D.H. Khaibullina, Yu.N. Maksimov

Modern possibilities of therapy of nonspecific pain in the lower back58

INFORMATION FOR AUTORS67

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В.В. Захаров*Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021 Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1***Контакты:** Владимир Владимирович Захаров zakharovenator@gmail.com

При сосудистой патологии головного мозга самым ранним симптомом чаще всего являются когнитивные нарушения (КН). После инсульта они могут носить различный характер в зависимости от локализации сосудистого очага, поэтому диагностическую значимость имеет разумная временная последовательность между инсультом и дебютом КН. Безинсультный (подкорковый) вариант цереброваскулярного заболевания обычно развивается в результате микроангиопатии. В структуре когнитивного дефекта при этом доминируют нарушения внимания и управляющей функции, часто в сочетании с эмоциональными расстройствами, а в неврологическом статусе присутствуют нарушения равновесия и ходьбы по лобному типу. При наличии сосудистых КН необходим тщательный контроль основных факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и пр. С патогенетической целью используются вазотропные препараты.

Ключевые слова: когнитивное нарушение, цереброваскулярное заболевание, фактор риска, инсульт, микроангиопатия, сосудистая депрессия, лобная дисбазия, ницерголин

Для цитирования: Захаров В.В. Диагностика и лечение сосудистых когнитивных нарушений. Клиницист 2023; 17(3):12–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders

V.V. Zakharov*Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 11, Build 1 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia***Contacts:** Vladimir Vladimirovich Zakharov zakharovenator@gmail.com

Cognitive impairment (CI) usually is the earliest and most prevalent manifestation of cerebral vascular disease. Post stroke CI may have different clinical presentation depending on location of vascular lesion, so appropriate temporal association of CI onset with the event of stroke is of most important diagnostic value. Non-stroke (subcortical) variant of cerebral vascular disease usually is associated with small vessel disease. CI in subcortical variant is characterized with attention and executive functions deficit, frequently in combination with emotional disorders, postural instability and gait disturbances of frontal origin. Presence of vascular CI means essential need of thorough vascular risk factor (arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes etc.) control. Vasotropic agents are prescribed with pathogenic purposes. The article presents clinical experience of nicergoline treatment of patients with vascular CI of different severity.

Keywords: cognitive impairment, cerebral vascular disease, risk factors, stroke, small vessel disease, vascular depression, frontal dysbasia, nicergoline

For citation: Zakharov V.V. Diagnosis and treatment of vascular cognitive disorders. Klinitsist = Clinician 2023;17(3): 12–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K694>

Введение

Головной мозг является одним из закономерных органов-мишеней артериальной гипертензии, атеросклероза, фибрилляции предсердий и других сердечно-

сосудистых заболеваний. Клинический опыт свидетельствует: поражение головного мозга часто опережает другую органную патологию, особенно при развитии микроангиопатии (гипертензивной, диабетической,

иной). Очевидным признаком поражения головного мозга служит инсульт. Однако с усовершенствованием методов нейровизуализации подтвердилось, что инсульт крайне редко бывает первым признаком поражения мозга и, как правило, ему предшествуют так называемые немые инфаркты, микрокровоизлияния и/или изменения структуры и плотности белого вещества (так называемый лейкоареоз) [1, 2]. Клинически указанные сосудистые поражения проявляются в первую очередь нарушением когнитивных функций [3–6]. Следует отметить, что при инсультах когнитивные расстройства (КР) также встречаются очень часто [7], поэтому сосудистые когнитивные нарушения (КН) можно с полным основанием считать самым частым и самым ранним признаком страдания головного мозга как органа-мишени при различных сосудистых заболеваниях [8]. Следовательно, как неврологам, так и другим специалистам необходимо обращать внимание на когнитивные особенности пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или наличием факторов сосудистого риска, чтобы как можно раньше диагностировать церебральную симптоматику и начать специфическую терапию.

Сосудистые когнитивные нарушения: определение и классификация

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) — это нарушение одной или нескольких высших мозговых функций (память, внимание, праксис и гнозис, речь, управляющая функция, социальный интеллект) вследствие церебральной ишемии или геморрагического поражения мозга. При этом, согласно общепринятым представлениям, под «нарушением» понимается снижение когнитивного функционирования по сравнению с преморбидным уровнем — индивидуальной нормой. СКН включают сосудистые легкие (умеренные) КН и сосудистую деменцию (СоД). Сосудистые легкие (умеренные) КН представляют собой промежуточную стадию между возрастной нормой и СоД. Если вследствие когнитивного дефицита у пациента формируется зависимость от посторонней помощи, то говорят о наличии СоД. [9–11].

В диагностических критериях как Американской кардиологической ассоциации (The American Heart Association, АНА) с Американской ассоциацией по изучению инсульта (American Stroke Research Association, ASA) [12], так и Международного общества сосудистых поведенческих и когнитивных расстройств (The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders, VasCog) [13] выделяют два основных клинико-патогенетических варианта СКН: постинсультный и подкорковый. При *постинсультном* варианте КН дебютируют или впервые обращают на себя внимание вскоре после ишемического или геморрагического инсульта. Обычно в качестве разумной временной последовательности, которая аргументирует корректность

диагноза, рассматривается временной промежуток в 3–6 мес между инсультом и развитием КН. *Подкорковый* вариант развивается без инсульта вследствие повторных немых инфарктов/микрокровоизлияний преимущественно подкорковой локализации и/или диффузных изменений глубинных отделов белого вещества. Подкорковый вариант КН имеет характерные клинические особенности, о которых будет сказано ниже.

Постинсультные когнитивные нарушения

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что КН являются самым распространенным последствием инсульта. В зависимости от выбранной диагностической методики частота встречаемости постинсультных КН варьирует от 21,8 до 96 % (табл. 1) [14–21]. В российской популяции, по данным нейропсихологического исследования 350 пациентов, перенесших инсульт, распространенность деменции после острого нарушения мозгового кровообращения составляет 21 %, легких (умеренных) КН — 62 % [22].

Как уже указывалось, основным аргументом сосудистой этиологии КН после инсульта является разумная временная последовательность: КН дебютируют или впервые обращают на себя внимание в первые 3–6 мес после инсульта. Однако и в этом случае необходимо исключение другой этиологии. Известно, что инсульт, в том числе и небольшой по объему, может приводить к декомпенсации бессимптомно протекающего сопутствующего нейродегенеративного процесса. И, таким образом, манифестировавшие после инсульта КН могут быть связаны с декомпенсацией латентной болезни Альцгеймера (БА). Так, по данным Н.Н. Яхно и М.А. Чердак [23], приблизительно в трети случаев постинсультных КН выявляются нейрохимические биомаркеры БА. По мнению экспертов VasCog, наличие прогрессирующих амнестических расстройств, так же как и транскортикальной сенсорной афазии и других первичных «корковых» когнитивных симптомов, не характерно для исключительно сосудистых КН (в отсутствии инсульта соответствующей локализации) [13].

Клиническая картина постинсультных КН разнообразна и зависит от локализации инсульта. Однако следует оговориться, что когнитивная симптоматика после инсульта почти всегда выходит за рамки видимого очага. Это объясняется, во-первых, преходящей дисфункцией связанных с пострадавшим очагом церебральных зон. Во-вторых, инсульту в большинстве случаев предшествуют другие острые сосудистые поражения, в том числе «немые» инфаркты и микрокровоизлияния, диффузные изменения белого вещества (лейкоареоз), а в некоторых случаях — латентная БА. Поэтому достоверными факторами риска более выраженных КН после инсульта, наряду с пожилым возрастом и «стратегической» локализацией ишемического

Таблица 1. Распространенность постинсультных когнитивных нарушений

Table 1. Prevalence of post-stroke cognitive impairment

Публикация (автор, год, страна) Publication (author, year, country)	Давность инсульта, мес Prescription of stroke, months	Метод исследования Research method	Число пациентов Number of patients	Результат, % Result, %
C. Gutierrez Perez и соавт., 2011, Швеция [14] C. Gutierrez Perez et al., 2011, Sweden [14]	38 дней 38 days	MMSE, нейропсихологические тесты MMSE, neuropsychological tests	74	39,0 (MMSE) 96,0 (тесты) 39,0 (MMSE) 96,0 (tests)
A. Douiri и соавт., 2013, Великобритания [15] A. Douiri et al., 2013, United Kingdom [15]	3	MMSE	4212	24,0
A. Jacquin и соавт., 2014, Франция [16] A. Jacquin et al., 2014, France [16]	3	MMSE, MoCa	220	47,3
S.M. Rasquin и соавт., 2004, Нидерланды [17] S.M. Rasquin et al., 2004, Netherlands [17]	6	Нейропсихологические тесты Neuropsychological tests	176	69,0
H. Ihle-Hansen и соавт., 2011, Норвегия [18] H. Ihle-Hansen et al., 2011, Norway [18]	12	MMSE, TMT, ADAS-Cog	206	57,1
P.S. Sachdev и соавт., 2006, Австралия [19] P.S. Sachdev et al., 2006, Australia [19]	3–6	MMSE, тесты MMSE, tests	169	48,0
K.H. Yu и соавт., 2013, Корея [20] K.H. Yu et al., 2013, Korea [20]	3	MMSE	620	69,8
W.K. Tang и соавт., 2006, Гонконг [21] W.K. Tang et al., 2006, Hong Kong [21]	3	MMSE	179	21,8

Примечание. MMSE (Mini-Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса, MoCa (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская когнитивная шкала, TMT (Trail Making Test) — тест прокладывания пути, ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) — шкала оценки болезни Альцгеймера.

Note. MMSE — Mini-Mental State Examination, MoCa — Montreal Cognitive Assessment, TMT — Trail Making Test, ADAS-Cog — Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale.

или геморрагического очага, являются повторный характер инсульта, наличие выраженных изменений белого вещества и атрофии медиальных отделов височной доли [7, 23–26].

«Подкорковый вариант» сосудистых когнитивных нарушений

Термином «подкорковые» сосудистые КН принято обозначать не связанные с инсультом постепенно прогрессирующие КН, в основе которых лежит сосудистое поражение подкорковых серых узлов и глубинных отделов белого вещества головного мозга в результате микроангиопатии [27–29]. Анатомо-физиологические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при поражении сосудов небольшого калибра (гипертензивная, диабетическая или иная микроангиопатия) в первую очередь страдают церебральные перфорантные артерии, питающие подкорковые и глубинные структуры. В большинстве случаев сосудистое поражение указанных структур проходит без клинически очерченных инсультов, так как размеры уязвимых сосудов невелики и, следовательно, объем ишемического очага

при их закупорке также невелик, поэтому сосудистое поражение мозга формируется без отчетливых острых эпизодов, но по типу постепенного прогрессирования клинической симптоматики.

Подкорковые серые узлы интегрированы в единые замкнутые функциональные системы с префронтальными отделами лобных долей головного мозга, которые отвечают за познавательную деятельность, эмоции и поведение [30]. Поражение подкорковых серых узлов или их разобщение с передними отделами мозга приводит к развитию вторичной лобной дисфункции. Клинически это проявляется в первую очередь нарушением внимания и снижением так называемой управляющей функции. Признаками нарушения внимания выступают уменьшение темпа познавательной деятельности (брадифрения) и колебания уровня концентрации (флуктуации). При этом интеллектуальная активность пациентов снижается, выполнение умственной работы требует значительно большего времени. Характерны жалобы на повышенную утомляемость при умственной работе, отвлекаемость, «потерю нити» деятельности. Для объективизации нарушений внимания наиболее

чувствительны тесты «на время»: назвать как можно больше слов на букву С, проба Шульте, символично-числовое кодирование в различных модификациях, тесты построения маршрута [19, 27–29, 31, 32].

К управляющим функциям головного мозга относится способность к планированию и контролю собственной познавательной деятельности и поведения. Недостаточность управляющей функции приводит к нерешительности и трудностям планирования последовательности действий, к снижению интеллектуальной гибкости и повышенной импульсивности. Интеллектуальная гибкость — это способность менять поведенческий стереотип или вносить коррективу в первоначальный план деятельности. Недостаточность интеллектуальной гибкости приводит к двигательным, вербальным или интеллектуальным персеверациям. Наиболее чувствительной методикой для объективизации недостаточности интеллектуальной гибкости считается тест построения маршрута (часть Б), где пациент должен быстро переключаться с букв на цифры и обратно. Под импульсивностью понимают недостаточность торможения неподходящих вариантов решения интеллектуальной задачи. Так, пациент с импульсивностью в ответ на вопрос «Что общего между яблоком и грушей?» отвечает, что «яблоко круглое, а груша продолговатая», то есть буквально говорит первое, что пришло в голову. Для выявления импульсивности применяются пробы на поиск сходств и различий (Что общего между «...» и «...?»), тесты с выбором реакции на стимул, сортировочные тесты и др. Импульсивность часто достаточно демонстративна в тесте рисования часов (рис. 1) [19, 27–29, 31, 32].

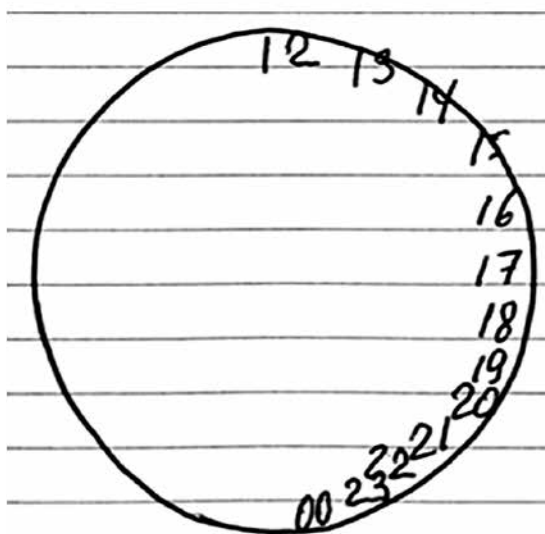


Рис. 1. Импульсивность в тесте рисования часов у пациента с сосудистыми когнитивными нарушениями: числа расположены на одной половине циферблата (1) и не соответствуют общепринятым (2)
Fig. 1. Impulsivity in the clock drawing test in a patient with vascular cognitive impairment: the numbers are located on one half of the dial (1) and do not correspond to the generally accepted ones (2)

По некоторым наблюдениям, нарушение внимания (брадифрения и флюктуация) наиболее характерно для пациентов с выраженным лейкоареозом, а снижение управляющих функций (персеверация и импульсивность) — для поражения подкорковых серых узлов [33].

К характерной особенности подкоркового варианта СКН относят умеренную зрительно-пространственную дисгнозию и диспраксию, вторая проявляется, в частности, при рисовании трехмерных фигур (кубик, стол с четырьмя ножками, домик и др.) и в тесте часов. Нейропсихологический анализ свидетельствует, что зрительно-пространственные нарушения при СКН в основном носят вторичный характер по отношению к лобной импульсивности [31, 32]. Однако нельзя исключить патогенетическую роль первичного поражения полосатых тел, которые играют важную роль в синтезе сенсорных и афферентных потоков в коре головного мозга. Следует отметить, что полосатые тела, как и другие подкорковые серые узлы являются типичной локализацией лакунарных инфарктов при артериальной гипертензии.

Память при подкорковом варианте СКН также нарушена, но в легкой или умеренной степени, что несопоставимо с той амнезией, которая наблюдается при БА. Пациенты могут забывать оперативную рабочую или бытовую информацию (что где лежит, что нужно сделать, что прочитал, увидел или услышал), при этом зрительная память нарушена в большей степени по отношению к слухоречевой. Однако нарушения памяти никогда не распространяются на события жизни: пациент без труда припоминает, что делал вчера, куда ходил, с кем встречался и др. Нехарактерны амнестическая дезориентировка во времени, утрата памяти о недавнем прошлом при сохранности отдаленной памяти (закон Рибо), конфабуляции [31, 32].

Также нехарактерны для «чистых» СКН, без сопутствующего нейродегенеративного процесса, такие первичные «корковые» нейропсихологические синдромы, как агнозия, апраксия и афазия. Исключением из этого правила являются корковые инсульты соответствующей локализации.

Диагностические критерии сосудистых когнитивных нарушений

В целом КР представляют собой достаточно распространенный вид неврологических нарушений, особенно среди лиц старших возрастных групп. При этом чаще всего они возникают при нейродегенеративных заболеваниях: БА, нейродегенерации с тельцами Леви, лобно-височной дегенерации и др., а не при цереброваскулярной патологии. Поэтому для обоснованного диагноза сосудистых КН очень важно доказать, что КН связаны именно с сосудистым поражением мозга, а не с иными причинами. Как уже говорилось, в случае постинсультных КН в качестве такого доказательства

рассматривается разумная временная последовательность между инсультом и диагнозом КН (до 6 мес).

Аргументация при подкорковом варианте СКН более сложная. Согласно рекомендациям VasCog (2014), диагноз правомочен при преобладании в нейропсихологическом статусе нарушений внимания и управляющей функции и наличии как минимум одного из поддерживающих критериев — эмоциональных расстройств (депрессия, апатия или эмоциональная лабильность), нарушения равновесия или походки или тазовых расстройств [13].

Достаточным доказательством сосудистой этиологии КН, согласно рекомендациям VasCog, считается наличие у пациентов одного из следующих клинических признаков [13]:

- КН дебютируют вскоре после острого нарушения мозгового кровообращения, что доказывается документированным инсультом в анамнезе или соответствующей клинической симптоматикой (гемипарез, гемигипестезия, гемианопсия, центральный паралич VII или XII пары черепно-мозговых нервов, псевдобульбарный синдром);
- при отсутствии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе — снижение темпа обработки информации, нарушение внимания и/или управляющей функции в сочетании с одним или более дополнительными симптомами, а именно:
 - раннее развитие нарушения походки (походка коротким шагом, магнитная, апракто-атактическая или паркинсоническая) либо наличие неустойчивости и частые падения;
 - раннее развитие тазовых нарушений, не связанных с урологическим заболеванием;
 - изменение личности или настроения: абulia, депрессия, эмоциональная лабильность.

Циркуляция возбуждения по лобно-подкорковым «кругам» важна не только для осуществления познавательной деятельности, но и для эмоциональной «настройки» целенаправленного поведения, поэтому при поражении подкорковых узлов и/или глубинных отделов белого вещества в результате церебральной микроангиопатии закономерно развиваются изменения в эмоциональной сфере в виде депрессии, эмоциональной лабильности и апатии. По данным Т.Г. Вознесенской, депрессивная симптоматика отмечается приблизительно у 80 % пациентов с СКН легкой или умеренной выраженности, при этом более чем у 50 % пациентов она достигает синдромального уровня [34]. По данным С.К. Межмидиновой и соавт., выраженность депрессии по шкале Бека с умеренной силой связи значимо коррелирует со стадией лейкоареоза, по визуальной шкале Фазекаса (Fazekas, 1987), у пациентов с артериальной гипертензией [35]. В метаанализе эпидемиологических исследований S.P. Rensma и соавт. было показано, что депрессия у пациентов старше 60 лет сопровождается значимо более выраженными

нейрорадиологическими признаками «церебральной микроангиопатии» (гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, микрокровоизлияния, расширение периваскулярных пространств, церебральная атрофия) и симптомными инсультами в анамнезе [36].

Согласно результатам исследования состояния сердечно-сосудистой системы (Cardiovascular Health Study), депрессия у пожилых ассоциирована с сосудистыми очагами в области базальных ганглиев, а прогрессирование депрессивных расстройств — с поражением подкоркового белого вещества [37]. Все приведенные выше данные рассматриваются в настоящее время как аргументы в пользу гипотезы так называемой сосудистой депрессии, которая часто сопровождает СКН и, по мнению экспертов VasCog, является поддерживающим диагностическим критерием подкоркового варианта СКН. С нашей точки зрения, субсиндромальная депрессия и эмоциональная лабильность часто лежат в основе так называемых субъективных неврологических симптомов (хроническая головная боль и хроническая боль иной локализации, несистемное головокружение, шум, гул, тяжесть и другие неприятные ощущения в голове, нарушения сна, повышенная утомляемость), которые приводят больного с начальными стадиями СКН к врачу.

Другой поддерживающий диагноз признак — двигательные расстройства в виде нарушения равновесия и/или походки. В большой серии работ, проведенных в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова под руководством академика Н.Н. Яхно, была показана статистически значимая связь между нарастанием СКН, увеличением выраженности лейкоареоза и прогрессированием нарушений равновесия и ходьбы у пациентов с «дисциркуляторной энцефалопатией» [38–41]. Предполагается, что в основе нарушений равновесия и ходьбы при хроническом цереброваскулярном заболевании, как и в основе сосудистых КН, лежит нарушение связей префронтальной коры с подкорковыми структурами и мозжечком с развитием вторичной дисфункции передних отделов мозга. В связи с этим данный вид нарушений походки нередко обозначается термином «лобная дисбазия». Ему присущи следующие признаки [38–43]:

- трудности инициации и замедленность: увеличение латентного периода перед первым шагом, топтание на месте, снижения темпа ходьбы;
- расширение базы ходьбы, пошатывания и неустойчивость, в особенности при поворотах, которые осуществляются «единым блоком» (голова, туловище и ноги поворачиваются одновременно), что может приводить к падениям.
- укорочение длины шага, шаркающая, семенящая походка при сохранных содружественных движениях руками;
- нарушение многозадачности: походка значительно ухудшается при отвлечении внимания, например, при разговоре.

По данным В.Г. Брыжахинной и соавт., клинически значимые нарушения постральной устойчивости и походки отмечаются приблизительно в 67 % случаев синдрома «дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП)»; отсутствуют указанные расстройства лишь на самых ранних стадиях хронической мозговой недостаточности. Клинические и стабиллографические методы исследования показывают, что нарушения постральной устойчивости и походки на развернутых стадиях синдрома ДЭП связаны с недостаточностью центральной интеграции и координации отдельных (сенсорных, пирамидных, экстрапирамидных, мозжечковых, периферических) компонентов статиколокомоторной системы [39, 40, 41].

Важнейшим для верификации сосудистой природы КР является нейрорадиологическое исследование, в отсутствие которого диагноз может быть только предположительным. При этом магнитно-резонансная томография намного предпочтительней компьютерной рентгеновской томографии, так как является существенно более чувствительным методом. Согласно консенсусу международных экспертов STRIVE 2 (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging), признаками «церебральной микроангиопатии» на МРТ головного мозга являются [2]:

- свежие лакунарные инфаркты;
- лакуны предположительно сосудистого происхождения;
- гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) предположительно сосудистого происхождения;
- микрокровоизлияния;
- корковые микроинфаркты;
- поверхностный корковый сидероз;
- расширение периваскулярных пространств (криблы);
- вторичная церебральная атрофия.

Однако перечисленные радиологические находки широко распространены в популяции среди представителей старших возрастных групп и не всегда сопровождаются КР, поэтому существует определенный количественный критерий выраженности данных расстройств, который должен учитываться. Так, согласно диагностическим критериям VasCog, диагностически значимым является наличие более 2 лакун вне ствола мозга либо сливных ГИБВ (по шкале Фазекаса 2-я или 3-я стадия) или стратегическая локализация единичного церебрального инфаркта/кровоизлияния [13]. Следует также иметь в виду высокую коморбидность сосудистых и дегенеративных заболеваний мозга.

Лечение сосудистых когнитивных нарушений

Лечение СКН должно быть прежде всего направлено на его причину (артериальную гипертензию, атеросклероз, сахарный диабет) и профилактику острых нарушений мозгового кровообращения. Таким образом, пациентам с СКН в первую очередь проводят мероприятия по нормализации артериального давления,

липидного спектра, углеводного обмена, назначают по соответствующим показаниям антиагреганты или антикоагулянты. Предполагается, что на фоне перечисленных мер, риск нарастания КР и наступления сосудистой деменции также снижается.

Практически наиболее убедителен профилактический эффект антигипертензивной терапии в отношении СоД. В большом ряду крупных наблюдательных исследований показано, что антигипертензивная терапия снижает риск развития этого тяжелого осложнения [44–46]. Однако очень важным являются своевременное начало и продолжительная приверженность терапии. Так, чем моложе были пациенты в начале наблюдения и чем длительнее проводилась антигипертензивная терапия, тем более существенно снижался риск развития деменции. В то же время он не зависел от фармакологического класса антигипертензивных препаратов.

Следует отметить, что профилактический эффект антигипертензивной терапии показан преимущественно в ретроспективных наблюдениях. Результаты интервенционных рандомизированных исследований оказались хуже, вероятно, из-за меньшего срока наблюдения. Лишь в исследовании систолической гипертензии в Европе (Systolic Hypertension in Europe trial, Syst-Eur) было показано снижение заболеваемости деменцией [47], в то время как в других работах данный показатель существенно не изменился [48–50]. Нет также убедительных данных, что терапия статинами, антиагрегантами или антикоагулянтами препаратами может уменьшать риск деменции [51, 52]. Таким образом, управление факторами сосудистого риска является обязательным, но не достаточным у пациентов с СКН, так как не гарантирует отсутствия прогрессирования когнитивных расстройств и не приводит к регрессу уже имеющейся симптоматики.

С конца XX в. предпринимаются попытки фармакологического вмешательства в патогенез ишемического повреждения нейронов при хронической цереброваскулярной патологии и патофизиологические основы КР. В этом плане достаточно перспективно использование препаратов из группы альфа-адреноблокаторов, которые совмещают в себе благоприятное вазотропное действие в отношении церебральных сосудов и прямой нейротропный эффект за счет модуляции активности церебральных нейротрансмиттерных систем. Любопытно, что до внедрения в практику ингибиторов ацетилхолинэстеразы единственным препаратом, официально рекомендованным американскими регуляторными органами (Food and Drug Administration) для лечения деменции, был гидергин: синтетический аналог алкалоида спорыньи с альфа-адреноблокирующей активностью. Способность улучшать память и другие когнитивные функции рассматриваются как класс-эффект, характерный для альфа-адреноблокаторов.

К настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения препарата ницерголин (Сермион®) — представителя класса альфа-адреноблокаторов. Ницерголин представляет собой полусинтетическое производное алкалоидов спорыньи, содержит эрголиновое ядро и бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Препарат обладает альфа-адреноблокирующим действием, благодаря которому происходит оптимизация микроциркуляторного церебрального кровотока [53, 54].

Однако не меньшее, а, вероятно, существенно большее значение для когнитивного функционирования пациентов имеет прямое воздействие Сермиона® на церебральные нейротрансмиттерные системы — норадренергическую, дофаминергическую и ацетилхолинергическую. Применение препарата способствует увеличению активности норадренергической, дофаминергической и ацетилхолинергической церебральных систем, что помогает оптимизации когнитивных процессов. Длительная терапия Сермионом® способствует улучшению когнитивных функций и уменьшению выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией [53, 54]. Таким образом, ницерголин можно назвать нейротрансмиттерным препаратом тройного действия: применение препарата содействует активации ключевых для познавательной деятельности церебральных систем. Поэтому положительный эффект ницерголина в отношении памяти, концентрации внимания и других высших мозговых функций может наблюдаться не только при преддементных КН, но и при деменции, в том числе при его назначении в качестве средства адыювантной терапии.

Ницерголин имеет солидную доказательную базу в виде целого ряда клинических рандомизированных исследований. А. Ves и соавт. использовали препарат у пациентов ($n = 72$) с артериальной гипертензией и ГИБВ. После курса терапии отмечено значимое улучшение слухоречевой и зрительной памяти, а также концентрации внимания [55]. В других работах показан положительный эффект Сермиона® в отношении когнитивных функций у пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта [56–57].

В опубликованном в 2001 г. Кокрейновском систематическом обзоре проанализированы результаты 11 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, в которых участвовало в общей сложности около 1500 пациентов с КН в возрасте старше 50 лет. Пациенты получали ницерголин в дозе 30–60 мг/сут в течение 3–24 мес. Все исследования показали сходные результаты: терапия ницерголином способствовала значимому улучшению когнитивных функций (балл по MMSE), регрессу поведенческих расстройств, увеличению самостоятельности в повседневной жизни и положительной динамике клинического статуса в целом [58].

Самым масштабным исследованием применения Сермиона® была работа P. Boulu (1990), который наблюдал около 10,5 тыс. пациентов с нарушениями памяти на фоне сосудистого поражения головного мозга, получавших лечение Сермионом® в дозе 30 мг/сут в течение 6 мес. Было показано улучшение памяти, внимания и межличностного взаимодействия, причем улучшение памяти становилось статистически значимым уже через месяц терапии. В рамках исследования анализировалось терапевтическое действие препарата у лиц в 2 возрастных группах (55–65 и 65+ лет): оно оказалось сопоставимым [59].

По данным всех проведенных исследований, Сермион® характеризуется удовлетворительным профилем безопасности и переносимости, в том числе и при использовании у пациентов пожилого возраста. К числу немногочисленных побочных эффектов относятся жалобы пациентов на сухость во рту, запоры или диарею, редко на гипотензию.

Переносимость и безопасность ницерголина отдельно анализировались в другом метаанализе, где были обобщены данные 29 исследований, в которых приняли участие около 2500 пациентов в возрасте от 48 лет до 81 года. Пациенты получали ницерголин в дозе 30–60 мг/сут в течение 3–24 мес. Частота эффекта прекращения терапии была ниже в группе ницерголина, однако этот показатель не достигал статистической значимости по отношению к плацебо (относительный риск (ОР) 0,92, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,7–1,21, $p = 0,57$) или к другой терапии (ОР 0,45, 95 % ДИ 0,10–1,95, $p = 0,28$). Отмечалась тенденция к несколько большей частоте нежелательных явлений в группе ницерголина (ОР 1,05, 95 % ДИ 0,93–1,2, $p = 0,42$), но серьезные нежелательные явления, наоборот, на фоне применения ницерголина регистрировались реже (ОР 0,85, 95 % ДИ 0,50–1,45). На основании полученных данных авторы пришли к следующему выводу: ницерголин хоть и является производным спорыньи, но его профиль безопасности лучше, чем у других ее производных, таких как эрготамин и эрготоксин. Результаты систематического обзора и метаанализа свидетельствуют, что ницерголин обладает изученным профилем безопасности, при этом ни в одном из исследований, включенных в данную работу, не сообщалось о случаях фиброза или эрготизма при приеме ницерголина [60].

Заключение

Следует подчеркнуть, что своевременная диагностика, достижение удовлетворительного контроля над этиологическими факторами сосудистого риска, проведение патогенетической нейропротективной терапии и оптимизация образа жизни позволяют обоснованно рассчитывать на прекращение или по меньшей мере замедление темпа прогрессирования сосудистых КН и повышение качества жизни пациентов и их родственников.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al.; STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822–38. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8
2. Düring M., Biessels G.J., Brodtmann A. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease – advance since 2013. *Lancet Neurol* 2023;22(7): 602–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00131-X
3. Lei C., Deng Q., Li H., Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28(9):2376–87. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.036
4. Qiu C., Cotch M.F., Sigurdsson S. et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology* 2010;75(24):2221–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182020349
5. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения. *Неврологический журнал* 2001;6(3):10–9. Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Clinical – MRI comparison in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Cognitive impairment. *Neurologicheskyy Zhurnal = Journal of Neurology* 2001;6(3):10–9. (In Russ.).
6. The LADIS Study Group. 2001–2011: A Decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: What have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32(6):577–88. DOI: 10.1159/000334498
7. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8(11):1006–18. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4
8. Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(1):4–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 Kulesh A.A., Emelin A.Yu., Bogolepova A.N. et al. Clinical appearance and diagnostic issues of chronic cerebrovascular disease (chronic brain ischemia) in early (pre-dementia) stage. *Neurologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2021;13(1):4–12. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12
9. Боголепова А.Н. Сосудистые когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(10):17–23. Bogolepova A.N. Vascular cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. = S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry* 2022;122(10):17–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212210117
10. Вахнина Н.В. Сосудистые когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014;6(1):74–9. Vakhnina N.V. Vascular cognitive impairment. *Neurologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2014;6(1):74–9. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1-74-79
11. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019;11(3S):61–7. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67 Parfenov V.A. Vascular cognitive impairment and chronic brain ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2019;11(3S):61–7. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
12. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(9):2672–713. DOI: 10.1161/STR.0b013e3182299496
13. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28(3):206–18. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000034
14. Gutiérrez Pérez C., Savborg M., Pahlman U. et al. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26(6):622–9. DOI: 10.1002/gps.2573
15. Douiri A., Rudd A.G., Wolfe C.D. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010. *Stroke* 2013;44:138–45. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.670844
16. Jacquin A., Binquet C., Rouaud O. et al. Post-stroke cognitive impairment: high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke. *J Alzheimers Dis* 2014;40:1029–38. DOI: 10.3233/JAD-131580
17. Rasquin S.M., Verhey F.R., van Oostenbrugge R.J. et al. Demographic and CT scan features related to cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1562–7. DOI: 10.1136/jnnp.2003.024190
18. Ihle-Hansen H., Thommessen B., Wyller TB. et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32:401–7. DOI: 10.1159/000335361
19. Sachdev P.S., Brodaty H., Valenzuela M.J. et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:275–83. DOI: 10.1159/000091434
20. Yu K.H., Cho S.J., Oh M.S. et al.; Korean-Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards Study Group. Cognitive impairment evaluated with Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea. *Stroke* 2013;44:786–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.668343
21. Tang W.K., Chan S.S., Chiu H.F. et al. Frequency and clinical determinants of poststroke cognitive impairment in nondemented stroke patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:65–71. DOI: 10.1177/0891988706286230
22. Верbitsкая С.В., Парфенов В.А., Решетников В.А. и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(1):37–42. Verbitskaya S.V., Parfenov V.A., Reshetnikov V.A. et al. Post-stroke cognitive impairment (5 years follow-up results). *Neurologia, neuropsychiatriya, psyhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2018;10(1):37–42. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
23. Чердак М.А., Яхно Н.Н. Нейродегенеративные и сосудистые факторы развития постинсультных когнитивных расстройств. *Неврологический журнал* 2012;5(5):10–5. Cherdak M.A., Yakhno N.N. Neurodegenerative and vascular risk factors of post-stroke cognitive disorders. *Neurologicheskyy Zhurnal = Journal of Neurology* 2012;5(5):10–5. (In Russ.).
24. Molad J., Kliper E., Korczyn A.D. et al. Only white matter hyperintensities predicts post-stroke cognitive performances among cerebral small vessel disease markers: Results from the TABASCO Study. *J Alzheimers Dis* 2017;56(4):1293–99. DOI: 10.3233/JAD-160939
25. Парфенов В.А., Чердак М.А., Вахнина Н.В. и др. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012;4(2S):17–22.

- Cognitive disorders in patients after ischemic stroke. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psychosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatic* 2012;4(2S):17–22. (In Russ.).
26. Чердак М.А. Клиническая гетерогенность постинсультных нервно-психических расстройств. *Неврологический журнал* 2017;22(5):259–66.
Cherdak M.A. Clinical heterogeneity of post-stroke neuropsychiatric disorders. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2017;22(5):259–66. (In Russ.).
 27. Chui H.C. Subcortical ischemic vascular dementia. *Neurol Clin* 2007;25(3):717–40. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.04.003
 28. Roh J.H., Lee J.H. Recent updates on subcortical ischemic vascular dementia. *J Stroke* 2014;16(1):18–26.
DOI: 10.5853/jos.2014.16.1.18
 29. Román G.C., Erkinjuntti T., Wallin A. et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002;1(7):426–36.
DOI: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
 30. Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50:873–80.
DOI: 10.1001/archneur.1993.00540080076020
 31. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(2):13–7.
Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B. Syndrome of moderate cognitive impairment in dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(2):13–7. (In Russ.).
 32. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврологический журнал* 2006;11(Прил. 1):57–6.
Lokshina A.B., Zakharov V.V. Mild and moderate cognitive disorders in dyscirculatory encephalopathy. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2006;11(S1):57–63. (In Russ.).
 33. Filley C.M., Fields R.D. White matter and cognition: making the connection. *J Neurophysiol* 2016;116(5):2093–104.
DOI:10.1152/jn.00221.2016
 34. Вознесенская Т.Г. Некогнитивные нервно-психические расстройства при когнитивных нарушениях в пожилом возрасте. *Неврологический журнал* 2010;15(2):4–18.
Voznesensaya T.G. Non-cognitive neuropsychiatric disorders in cognitive impairment in elderly. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2010;15(2):4–18. (In Russ.).
 35. Межмидинова С.К., Захаров В.В., Вахнина Н.В. Тревожно-депрессивные и мотивационные расстройства при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021;13(2):40–6. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
Mejmidinova S.K., Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Anxiety, depressive and motivation disorders in arterial hypertension. *Nevrologia, neuropsychiatriya, psychosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2021;13(2):40–6. (In Russ.).
DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-40-46
 36. Rensma S.P., van Sloten T.T., Launer L.J., Stehouwer C.D.A. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;90:164–73.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.003
 37. Steffens D.C., Krishnan K.R., Crump C., Burke G.L. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 2002;33:1636–44.
DOI: 10.1161/01.str.0000018405.59799.d5
 38. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения. *Неврологический журнал* 2001;6(2):10–6.
Yakhno N.N., Levin O.S., Damulin I.V. Clinical-MRI comparison in dyscirculatory encephalopathy. Message 1. Movement impairment. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2001;6(2):10–6. (In Russ.).
 39. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией. *Вестник практической неврологии* 2003;7(7):17–21.
Brizhahina V.G., Damulin I.V. Statolokomotor impairment in elderly patients with dyscirculatory encephalopathy and dementia. *Vestnik prakticheskoi nevrologii* = *Herold of practical neurology* 2003;7(7):17–21. (In Russ.).
 40. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. *Неврологический журнал* 2004;9(2):11–6.
Brizhahina V.G., Damulin I.V., Yakhno N.N. Gait and stance impairment in dyscirculatory encephalopathy. Message 1. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2004;9(2):11–6. (In Russ.).
 41. Дамулин И.В., Брыжахина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления. *Неврологический журнал* 2004;9(4):13–8.
Damulin I.V., Brizhahina V.G., Shashkova E.V., Yakhno N.N. Gait and stance impairment in dyscirculatory encephalopathy. Message 2. Clinico-morphological and MRI comparison. *Nevrologicheskiy Zhurnal* = *Journal of Neurology* 2004;9(4):13–8. (In Russ.).
 42. Vizcarra J.A., Lang A.E., Sethi K.D., Espay A.J. Vascular parkinsonism: deconstructing the syndrome. *Mov Disord* 2015;30(7):886–94. DOI: 10.1002/mds.26263
 43. Liston R., Mickelborough J., Bene J., Tallis R. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing* 2003;32(3):252–8. DOI: 10.1093/ageing/32.3.252
 44. Haag M.D., Hofman A., Koudstaal P.J. et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009;72:1727–34.
DOI: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f
 45. Peila R., White L.R., Masaki K. et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006;37:1165–70. DOI: 10.1161/01.STR.0000217653.01615.93
 46. Guo Z., Fratiglioni L., Zhu L. et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999;56:991–6. DOI: 10.1001/archneur.56.8.991
 47. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4
 48. Diener H.C., Sacco R.L., Yusuf S. et al.; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008;7:875–84.
DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70198-4
 49. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875–86.
DOI: 10.1097/00004872-200305000-00011
 50. Peters R., Beckett N., Forette F. et al.; HYVET Investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
 51. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly: results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257:85–90. DOI: 10.1007/s00415-009-5271-7
 52. Price J.F., Stewart M.C., Deary I.J. et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomized controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1198.
DOI: 10.1136/bmj.a1198

53. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Проблемы церебральной микроциркуляции как терапевтическая мишень. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева 2016;(3):103–8.
Zakharov D.V., Mikhailov V.A. Problems of cerebral microcirculation as therapeutic goal. Obozrenie psikiatrii i medicinskoi psihologii imeni V.M. Bekhtereva = V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology 2016;(3):103–8. (In Russ.).
54. Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T. et al. Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Investig 2008;28(9):533–52.
DOI: 10.2165/00044011-200828090-00001
55. Bes A., Orgogozo J.M., Poncet M. et al. A 24-month placebo-controlled multicenter pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoencephalopathy. Eur J Neurol 1999;6(3):313–22.
DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x
56. Elwan O., Helmy A.A., Tamawy M.E. Ergoloids and ischemic strokes: efficacy and mechanism of action. J Int Med Res 1995;23(3):154–66. DOI: 10.1177/030006059502300302
57. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(10):81–6.
Koval'chuk V.V. Treatment of cognitive and psychoemotional disorders in poststroke patients. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakoff Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(10):8186. (In Russ.).
58. Fioravanti M., Flicker L. Nicergoline for dementia and other forms of cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2001;2001(4):CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159
59. Boulu P. Effets du sermion sur troubles mnésiques et les fonctions de la vie de relation. Tempo Medical 1990;397:24–7. (In French).
60. Fioravanti M., Nakashima T., Xu J., Garg A. A systematic review and meta-analysis assessing adverse event profile and tolerability of nicergoline. BMJ Open 2014;4(7):e005090.
DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005090

ORCID автора / ORCID of author

В.В. Захаров/V.V. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-8447-3264>

Финансирование. Материал подготовлен при поддержке компании «Виатрис».

Financing. Material prepared with support Viatris.

Статья поступила: 08.10.2023. Принята в печать: 17.11.2023. Опубликовано онлайн: 29.12.2023.

Article submitted: 08.10.2023. Accepted for publication: 17.11.2023. Published online: 29.12.2023.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ТОКСИЧНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.В. Девальд¹, К.Ю. Мысливцова¹, Е.А. Ходус², Г.Л. Игнатова¹

¹Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

²ООО «Клиника профессора Кинзерского»; Россия, 4454045 Челябинск, ул. Блюхера, 53а

Контакты: Кристина Юрьевна Мысливцова myslivtsova@gmail.com

Цель исследования – определение прогностических маркеров токсичности метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА).

Материалы и методы. В исследование включены 294 пациента с РА, которым впервые в качестве базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) назначен МТ в дозе от 10 до 25 мг в неделю. Зафиксированы следующие нежелательные явления (НЯ): гепатотоксичность, токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и системы крови. В качестве возможных предикторов непереносимости МТ рассмотрены качественные параметры – пол, ожирение, курение, системные проявления, ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прием глюкокортикоидов (ГК), форма введения МТ, а также количественные параметры – возраст дебюта РА, исходная активность болезни по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности РА, включающий 28 суставов) и HAQ (Health Assessment Questionnaire – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс), доза МТ. Статистическая обработка выполнена однофакторными методами с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, точного двустороннего критерия Фишера, U-теста Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Многофакторный анализ проведен методом бинарной логистической регрессии.

Результаты. В однофакторном анализе статистически значимые результаты получены для гепатотоксичности: прямая корреляция с приемом ГК в дебюте (отношение шансов (ОШ) 2,0; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,8, $p = 0,03$), обратная корреляция с приемом таблетированного МТ (ОШ 0,5, 95 % ДИ 0,2–0,95, $p = 0,03$). По результатам многофакторного анализа гепатотоксичность регистрировалась в 2,01 раза чаще при приеме ГК в дебюте болезни (95 % ДИ 1,02–3,96, $p = 0,043$) и в 3,16 раза при наличии АЦЦП (95 % ДИ 1,06–9,45), $p = 0,039$), реже (в 2,62 раза) – при приеме таблетированного МТ (95 % ДИ 0,17–0,84, $p = 0,017$). Токсичность со стороны ЖКТ ассоциируется на уровне тенденции с более молодым возрастом дебюта РА ($p = 0,06$) и большей активностью по HAQ РА в дебюте ($p = 0,07$).

Заключение. При лечении РА метотрексатом более вероятно развитие НЯ со стороны печени в случае обнаружения АЦЦП и назначения ГК в дебюте заболевания, поэтому такие пациенты требуют более тщательного мониторинга гепатотоксичности. При приеме таблетированного МТ токсичность со стороны печени встречается реже, чем при инъекционном введении, поэтому пероральная форма имеет преимущество перед подкожной в случаях фонового поражения печени. НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются с более молодым возрастом дебюта заболевания и большей степенью активности по индексу HAQ. Предикторов гематологических НЯ не выявлено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, нежелательные явления, токсичность, гепатотоксичность, тошнота, лейкопения, базисные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, long bridge-терапия

Для цитирования: Девальд И.В., Мысливцова К.Ю., Ходус Е.А., Игнатова Г.Л. Поиск предикторов токсичности метотрексата при ревматоидном артрите. Клиницист 2023;17(3):22–30.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

Search for predictors of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis

I.V. Devald¹, K.Y. Myslivtsova¹, E.A. Khodus², G.L. Ignatova¹

¹Institute of Additional Professional Education of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 64 Vorovsky St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Professor Kinzersky's Clinic; 53a Blucher St., Chelyabinsk 4454045, Russia

Contacts: Kristina Yurievna Myslivtsova myslivtsova@gmail.com

Aim. To determine prognostic markers of methotrexate (MT) toxicity in rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 294 patients with RA who were prescribed MT at a dose of 10 to 25 mg per week for the first time as basic anti-inflammatory therapy (BPVT). The following adverse events (AEs) were recorded:

hepatotoxicity, toxicity from the gastrointestinal tract, blood system. Qualitative parameters were considered as possible predictors of MT intolerance: gender, obesity, smoking, systemic manifestations, as well as rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), intake of glucocorticosteroids (GCS), form of administration of MT; and quantitative: age of RA onset, baseline disease activity according to DAS28 (Disease Activity Score 28) and HAQ (Health Assessment Questionnaire), MT dose. Statistical processing was performed by one-factor methods using Pearson's χ^2 test with Yates correction, Fisher's exact two-tailed test, Mann-Whitney U-test, and Student's t-test. Multivariate analysis was carried out by binary logistic regression.

Results. In a univariate analysis, significant results were obtained for hepatotoxicity: a direct correlation with the use of corticosteroids at the onset (odds ratio (OR) 2.0; 95 % confidence interval (CI) 1.1–3.8, $p = 0.03$), inversely correlated with MT tablet intake (OR 0.5, 95 % CI 0.2–0.95, $p = 0.03$). According to the results of multivariate analysis, hepatotoxicity was recorded more often when taking GCS in the debut 2.01 times (95 % CI 1.02–3.96, $p = 0.043$), and in the presence of ACCP – 3.16 times (95 % CI 1.06–9.45, $p = 0.039$); and less frequently when taking tableted MT by 2.62 times (95 % CI 0.17–0.84, $p = 0.017$). Gastrointestinal toxicity tends to be associated with a younger age of RA onset ($p = 0.06$) and greater RA HAQ activity at onset ($p = 0.07$).

Conclusions. Hepatotoxicity is more expected in patients seropositive for ACCP and GCS treatment in the onset of RA, but is less common when taking MT tablets. AEs from the gastrointestinal tract are associated with a younger age of onset of the disease and a greater degree of activity according to the HAQ index.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, adverse events, toxicity, hepatotoxicity, nausea, leukopenia, basic anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, long bridge therapy

For citation: Devald I.V., Myslivtseva K.Yu., Khodus E.A., Ignatova G.L. Search for predictors of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):22–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K691>

Введение

Метотрексат (МТ) считается препаратом первой линии терапии ревматоидного артрита (РА) и после подтверждения диагноза должен назначаться в максимально ранние сроки. Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) обязателен на протяжении всего периода лечения [1]. Часть пациентов упускают возможность получения эффективной терапии в первые 6 мес от начала заболевания, так как из-за развития различных видов токсичности вынуждены отказаться от приема МТ. Эксперты исследования Drug-Induced Liver Injury Network включили МТ в категорию «А» (потенциально гепатотоксичных), подразумевая повышение более 3 норм аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) [2]. Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди НЯ отмечены тошнота, рвота, изъязвление слизистых оболочек ЖКТ, абдоминальные боли и функциональное нарушение работы кишечника. До 28 % пациентов вынуждены отказаться от приема МТ из-за снижения качества жизни в связи с данными видами НЯ [3]. До 25 % больных прекращают прием МТ из-за разнообразных гематологических реакций: от анемии и лейкопении до панцитопении [4]. Выявление предикторов развития НЯ позволит спрогнозировать и предупредить их, а в части случаев и отказаться от МТ в пользу других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Цель исследования — определение прогностических маркеров токсичности МТ при РА.

Материалы и методы

Работа соответствует дизайну проспективного когортного исследования, одобрена локальным этическим

комитетом (протокол № 2 от 07.05.2013 и от 06.05.2013). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Набор пациентов проводился 10 лет. В исследование включены 294 пациента с достоверным диагнозом РА, по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. [5]. В течение 6 мес наблюдения проводилась оценка развития краткосрочных НЯ. Критериями исключения стали: наличие у пациента сопутствующих заболеваний (гематологические, аутоиммунные, онкологические, а также заболевания печени); одновременный прием препаратов по поводу любых сопутствующих заболеваний и лекарств, обладающих потенциальным гепатотоксичным действием (включая статины); употребление алкоголя в дозе более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. Все пациенты в качестве БПВП получали МТ одной фирмы-производителя в дозе от 10 до 25 мг в неделю в таблетированной (106 человек, или 36,1 %) и инъекционной (188 человек, или 63,9 %) формах, а также фолиевую кислоту 5 мг в неделю. Оценка НЯ проводилась в течение первых 6 мес терапии. До достижения терапевтического ответа на МТ назначалась симптоматическая терапия глюкокортикоидами (ГК) в 151 (51 %) случае в дозе 5–10 мг/сут в пересчете на преднизолон. Через 6 мес терапии 59 (20,1 %) больных отказались от ГК, 92 (31,3 %) пациента принимали преднизолон менее 5 мг/сут в качестве long bridge-терапии [1]. Всем пациентам, длительно принимавшим ГК, своевременно наращивалась доза МТ до 25 мг в неделю. При неэффективности МТ или развитии НЯ через 3 мес

непрерывного приема проводилась смена БПВП. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Согласно клиническим рекомендациям, оценка переносимости МТ осуществлялась каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы и через 3 и 6 мес терапии. Оценивались субъективные ощущения пациентов, проводился общий осмотр и лабораторное исследование, включающее общий анализ крови и мочи, анализ крови на АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин [1]. В качестве возможных предикторов непереносимости МТ рассмотрены как качественные параметры: пол, ожирение, курение, системные проявления, а также ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), прием ГК, форма введения МТ; так и количественные: возраст дебюта РА, исходная активность болезни по индексам DAS28 (Disease Activity Score 28 – индекс активности РА, включающий 28 суставов) и HAQ (Health Assessment Questionnaire – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс), доза МТ.

Статистическая обработка результатов осуществлена в программах IBM SPSS Statistics (version 26) для Windows и MS Excel пакета MS Office, для качественных параметров применяли критерий χ^2 Пирсона, поправку Йейтса и точный двусторонний критерий Фишера. Оценка силы связи реализована критерием V Крамера [6]. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использованы U-тест Манна–Уитни и t-критерий Стьюдента с предварительной проверкой на нормальность распределения по критериям Колмогорова–Смирнова с поправкой значимости Лиллиефорса. При многофакторном анализе применен метод бинарной логистической регрессии. Отбор проводился методом пошаговой прямой селекции с использованием критерия качества статистики Вальда. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, промежуточные значения p ($0,05 < p \leq 0,10$) оценивали как тенденцию к различиям [7].

Результаты

В процессе наблюдения выявлено несколько видов НЯ. Гепатотоксичность развилась у 52 (17,7 %) пациентов, токсичность со стороны ЖКТ – у 29 (9,9 %) больных, включая тошноту и рвоту в 26 (8,8 %) случаях и стоматит в 3 (1 %). Лейкопения (снижение лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$) установлена у 3 (1,0 %) пациентов. Средняя доза МТ в группах со всеми видами токсичности и без нее практически не различалась ($p = 0,373$) и составила $15,1 \pm 2,2$ мг/нед у пациентов с НЯ и $14,8 \pm 2,2$ мг без них. Также не было различий между средней дозой МТ при подкожном введении ($14,86 \pm 1,17$ мг/нед) и пероральном ($14,86 \pm 2,2$ мг/нед), $p = 0,581$.

По данным *однофакторного анализа* гепатотоксичности в зависимости от вышеуказанных факторов статистически значимые результаты получены для ГК. Пациенты с повышением показателей АЛТ и АСТ

чаще получали ГК в дебюте РА (отношение шансов (ОШ) = 2,02; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–3,77, $p = 0,026$), сила установленной связи слабая (0,130 по критерию V Крамера). ГК назначались пациентам с исходно большей степенью активности заболевания. Среднее значение индекса DAS28 в дебюте в группе пациентов, принимающих ГК, составило $5,57 \pm 0,85$, в группе без приема ГК – $4,63 \pm 0,97$ ($p < 0,001$). Среднее значение индекса HAQ в дебюте в группе пациентов с приемом ГК было $2,06 \pm 0,49$, без приема ГК – $1,45 \pm 0,51$ ($p < 0,001$). У пациентов, принимающих МТ в таблетированной форме, реже отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ (ОШ 2,12; 95 % ДИ 1,06–4,24, $p = 0,032$), сила связи полученной закономерности слабая (0,125 по критерию V Крамера). Статистически значимых результатов токсичности со стороны ЖКТ и лейкопении с качественными параметрами не получено (табл. 2–4).

Среди количественных факторов установлена корреляция между развитием токсичности со стороны

Таблица 1. Характеристика больных с ревматоидным артритом, $n = 294$

Параметр Parameter	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Пол: Gender:	
женский, female,	246 (83,7)
мужской male	48 (16,3)
Средний возраст, лет Average age, years	$51,9 \pm 16,5$
Средний возраст начала заболевания, лет Mean age of onset of the disease, years	$46,9 \pm 14,5$
Нормальный индекс массы тела Normal body mass index	233 (79,2)
Избыточная масса тела Overweight	61 (20,7)
Курящие Smokers	48 (16,3)
Некурящие Non-smokers	246 (83,7)
Рентгенологическая стадия: X-ray stage:	
0,	25 (8,5)
I,	86 (29,3)
II,	102 (34,7)
III,	48 (16,3)
IV	33 (11,2)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor	
«+»,	239 (81,3)
«–»	55 (18,7)

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Число больных, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
АЦЦП: ACCP: «+», «-» не определялись not defined	211 (71,8) 47 (16) 36 (12,2)
Активность болезни по индексу DAS28: Disease activity according to the DAS28 index: низкая ($\leq 3,2$), low (≤ 3.2), умеренная ($> 3,2$, но $\leq 5,1$), moderate (> 3.2 , but ≤ 5.1), высокая ($> 5,1$) high (> 5.1)	18 (6,1) 142 (48,3) 134 (45,6)
Нарушения жизнедеятельности (активность болезни) по индексу HAQ: Disorders of vital activity (disease activity) according to the HAQ index: минимальные (0–1,0), minimal (0–1.0), умеренные (1,1–2,0), moderate (1.1–2.0), выраженные (2,1–3,0) pronounced (2.1–3.0)	36 (12,2) 162 (55,1) 96 (32,7)
Системные проявления: Systemic manifestations: отсутствуют, missing, анемия, anemia, сетчатое ливедо, livedo mesh, миалгия, myalgia, увеит, uveitis, ревматоидные узелки, rheumatoid nodules, «сухой» синдром, “dry” syndrome, сочетание ревматоидных узелков и «сухого» синдрома, combination of rheumatoid nodules and “dry” syndrome, сочетание ревматоидных узелков и плеврита combination of rheumatoid nodules and pleurisy	243 (82,7) 1 (0,3) 1 (0,3) 4 (1,4) 1 (0,3) 31 (10,6) 10 (3,4) 2 (0,7) 1 (0,3)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 (Disease Activity Score 28) – индекс активности ревматоидного артрита, включающий 28 суставов, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс.

Note. ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, DAS28 (Disease Activity Score 28) – an index of rheumatoid arthritis activity, including 28 joints, HAQ (Health Assessment Questionnaire) – a functional index.

ЖКТ и более молодым возрастом дебюта РА ($p = 0,06$), а также с большей степенью активности по индексу HAQ ($p = 0,07$). Статистически значимых результатов гепатотоксичности и лейкопении с количественными параметрами не получено (табл. 5).

Многофакторный анализ проведен методом бинарной логистической регрессии. В модель зависимости гепатотоксичности МТ с высоким уровнем статистической значимости вошли следующие факторы: форма МТ, прием ГК в дебюте РА и АЦЦП. Шансы развития гепатотоксичности увеличиваются в 3,16 раза у пациентов, позитивных по АЦЦП (95 % ДИ 1,06–9,45, $p = 0,039$), и в 2,01 раза – у принимающих ГК в дебюте РА (95 % ДИ 1,02–3,96, $p = 0,043$). Уменьшает шансы ее развития в 2,62 раза пероральная форма МТ в сравнении с инъекционной (95 % ДИ 0,17–0,84, $p = 0,017$). Чувствительность модели составила 52,2 %, специфичность – 78,3 %, $p < 0,001$. Для остальных видов токсичности многофакторный анализ не показал статистически значимых результатов (во всех случаях $p > 0,05$), данные не представлены.

Обсуждение

В основе патогенеза большинства токсических эффектов МТ лежит цитотоксическое действие. В первую очередь страдают быстро делящиеся клетки эпителия ЖКТ, гепатоциты и клетки костного мозга [8]. В проведенном исследовании самыми частыми НЯ были печеночные. Развитие гепатотоксичности связывают со многими факторами, такими как: заболевания печени, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, одновременное применение нескольких БПВП и гепатотоксичных препаратов, большая суммарная доза МТ и др. [4, 9]. В текущем исследовании многофакторный анализ показал разницу повышения печеночных ферментов в зависимости от формы МТ. Гепатотоксичность реже вызывалась таблетированной формой препарата, что имеет фармакологическое объяснение. Пероральный прием МТ в отличие от подкожного введения проходит пресистемный метаболизм в стенке кишечника, после чего попадает в общий кровоток [10]. Это приводит к уменьшению концентрации МТ в гепатоцитах, снижая токсическое влияние на печень. Выявленная закономерность имеет и прикладное значение. Так, при инициации терапии больным с риском поражения печени стоит отдать предпочтение таблетированному МТ. В свою очередь, у пациентов, получающих подкожные инъекции МТ, необходимо чаще мониторировать функциональные пробы печени. В случаях развития гепатотоксичности у пациентов с регрессом артрита при подкожном введении МТ их можно перевести на пероральный прием МТ. Кроме формы приема МТ, терапия ГК в дебюте РА также статистически значимо увеличивает частоту гепатотоксичности. Клиническая значимость выявленных закономерностей имеет слабую

Таблица 2. Влияние качественных факторов на гепатотоксичность метотрексата, $n = 294$ Table 2. Influence of qualitative factors on methotrexate hepatotoxicity, $n = 294$

Параметр Parameter	Гепатотоксичность, абс. (%), Hepatotoxicity, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 52$ (17,7)	«-», $n = 242$ (82,3)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	41 (78,8) 11 (21,2)	205 (84,7) 37 (15,3)	0,299	0,673 (0,317–1,43)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	10 (19,2) 42 (80,8)	41 (16,5) 201 (83,5)	0,693	1,17 (0,542–2,51)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	44 (84) 8 (16)	195 (80) 47 (20)	0,562	1,33 (0,585–3,003)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	10 (19,2)	38 (15,7)	0,532	1,28 (0,591–2,77)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	42 (80,8)	204 (84,3)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	45 (86,5)	188 (77,7)	0,153	0,542 (0,231–1,27)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	7 (13,5)	54 (22,3)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	34 (65,4)	117 (48,3)	0,026*	2,02 (1,08–3,77)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	18 (34,6)	125 (51,7)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	12 (23,1)	94 (38,8)	0,032*	2,12 (1,06–4,24)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	40 (76,9)	148 (61,2)		
АЦЦП: ACCP: «+», $n = 211^{**}$, «-», $n = 47$	42 (91,3) 4 (8,7)	169 (79,7) 43 (20,3)	0,09	2,67 (0,908–7,86)

*Различия показателей статистически значимы ($p \leq 0,05$). ** $n = 258$, АЦЦП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, МТ – метотрексат, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

*Differences in indicators are statistically significant ($p \leq 0.05$). ** $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. GK – glucocorticoids, MT – methotrexate, ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

силу, что говорит о воспроизводимости результатов только на большой выборке, однако эти аспекты стоит иметь в виду при планировании лечения.

В изучаемой группе больных НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются на уровне тенденции с более молодым возрастом дебюта заболевания и высоким индексом

НАQ. С практической точки зрения таким пациентам для лучшей переносимости стоит рекомендовать введение инъекции МТ перед сном или деление дозы перорального препарата в течение суток, тщательный уход за полостью рта. Полученные результаты заслуживают внимания и проверки на большем объеме

Таблица 3. Влияние качественных факторов на токсичность метотрексата со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, стоматит), $n = 294$

Table 3. Influence of qualitative factors on MT toxicity from the gastrointestinal tract (nausea, vomiting, stomatitis), $n = 294$

Параметр Parameter	Токсичность ЖКТ, абс. (%) Toxicity from the gastrointestinal tract, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 29$ (9,9)	«-», $n = 265$ (90,1)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	26 (89,7) 3 (10,3)	220 (83,0 %) 45 (17,0)	0,44	1,77 (0,514–6,11)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	5 (17,2) 24 (82,8)	46 (17,4) 219 (82,6)	1,0	0,99 (0,36–2,74)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	21 (72,4) 8 (27,6)	218 (82,3) 47 (17,7)	0,211	0,566 (0,236–1,36)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	3 (10,3)	45 (17,0)	0,44	0,564 (0,164–1,94)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	26 (89,7)	220 (83,0)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	25 (86,2)	208 (78,5)	0,47	0,584 (0,195–1,75)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	4 (13,8)	57 (21,5)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	15 (51,7)	136 (51,3)	0,967	1,016 (0,472–2,19)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	14 (48,3)	129 (48,7)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	8 (27,6)	98 (37,0)	0,317	1,54 (0,657–3,61)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	21 (72,4)	167 (63,0)		
АЦПП: ACCP: «+», $n = 211^*$, «-», $n = 47$	18 (72,0) 7 (28,0)	193 (82,8) 40 (17,2)	0,181	0,533 (0,209–1,36)

* $n = 258$, АЦПП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ГК – глюкокортикоиды, МТ – метотрексат, АЦПП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. GK – glucocorticoids, MT – methotrexate, ADCP – antibodies to cyclic citrullinated peptide, OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

исследуемой выборки. Развитие лейкопении на основании изученных особенностей пациентов трудно прогнозируемо и основывается только на стандартном лабораторном контроле клинического анализа крови в соответствии с рекомендациями.

Учеными ведутся попытки комплексной оценки сочетанного влияния клинических признаков на развитие побочных эффектов МТ. В 2022 г. С. К. Gehringer и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 13 исследований с выстроенными 20 клиническими

Таблица 4. Влияние качественных факторов на развитие лейкопении при терапии метотрексата, $n = 294$ Table 4. Influence of qualitative factors on the development of leukopenia during methotrexate therapy, $n = 294$

Параметр Parameter	Лейкопения, абс. (%) Leukopenia, abs. (%)		Значение p Value p	ОШ (95 % ДИ) OR (95 % CI)
	«+», $n = 3$ (1)	«-», $n = 291$ (99)		
Пол: Gender: женский, $n = 246$, female, $n = 246$, мужской, $n = 48$ male, $n = 48$	2 (66,7) 1 (33,3)	244 (83,8) 47 (16,2)	0,415	0,385 (0,034–4,335)
Системные проявления: Systemic manifestations: есть, $n = 51$, there is, $n = 51$, нет, $n = 243$ no, $n = 243$	0 (0) 3 (100)	51 (17,5) 240 (82,5)	1,0	0,667 (0,034–13,1)
Ревматоидный фактор: Rheumatoid factor: «+», $n = 239$, «-», $n = 55$	3 (100) 0 (0)	236 (81,1) 55 (18,9)	1,0	1,64 (0,084–32,3)
Курящие, $n = 48$ Smokers, $n = 48$	1 (33,3)	47 (16,2)	0,415	2,59 (0,231–29,2)
Некурящие, $n = 246$ Non-smokers, $n = 246$	2 (66,7)	244 (83,8)		
Нормальная масса тела, $n = 233$ Normal body weight, $n = 233$	2 (66,7)	231 (79,4)	0,504	1,925 (0,172–21,6)
Ожирение, $n = 61$ Obesity, $n = 61$	1 (33,3)	60 (20,6)		
Прием ГК в дебюте, $n = 151$ Taking GCS at debut, $n = 151$	3 (100)	148 (50,9)	0,248	6,76 (0,346–132,1)
Без приема ГК в дебюте, $n = 143$ Without GCS in the debut, $n = 143$	0 (0)	143 (49,1)		
Таблетированный МТ, $n = 106$ The tablet form of MT, $n = 106$	2 (33,3)	104 (35,7)	0,296	0,278 (0,025–3,1)
Инъекционный МТ, $n = 188$ Injectable MT, $n = 188$	1 (66,7)	187 (64,3)		
АЦЦП: ACCP: «+», $n = 211^*$, «-», $n = 47$	3 (100) 0 (0)	208 (81,6) 47 (18,4)	1,0	1,59 (0,081–31,4)

* $n = 258$, АЦЦП не определялись 36 пациентам.

Примечание. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

* $n = 258$, ACCP was not detected in 36 patients.

Note. OR – the odds ratio, DI – the confidence interval.

моделями, но не смогли выделить ни одной для внедрения в реальную клиническую практику [11]. Из недостатков ученые отмечают неполный учет рисков токсичности МТ, предвзятость исследователей, недостаточный размер выборки, плохую обработку данных. Возможно, путь преодоления токсических

явлений МТ заключается в комплексной оценке не только клинических, но и генетических предикторов НЯ [12, 13].

Настоящая работа имела ряд ограничений: небольшое число пациентов с гематологическими НЯ; длительность наблюдения 6 мес.

Таблица 5. Влияние количественных факторов на токсичность метотрексата, $n = 294$

Table 5. Influence of quantitative factors on methotrexate toxicity, $n = 294$

Виды токсичности Kinds toxicity	Возраст дебюта, полных лет Age debut, full years		Доза МТ, мг/нед Dose of MT, mg/week		DAS28 в дебюте DAS28 in debut		HAQ в дебюте HAQ in debut	
	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p	Me [Q1; Q3]	p
Гепатотоксичность, $n = 52$ Hepatotoxicity, $n = 52$	52 [40; 60]	0,23	15 [15; 15]	0,93	5,1 [4,6; 6,1]	0,96	1,6 [1,4; 2,1]	0,97
Без гепатотоксичности, $n = 242$ Without hepatotoxicity, $n = 242$	46 [36; 56]		15 [12,5; 15]		5,1 [4,5; 5,9]		1,8 [1,3; 2,4]	
Токсичность ЖКТ, $n = 29$ Toxicity gastrointestinal tract, $n = 29$	40 [28; 53]	0,06*	15 [15; 15]	0,94	5,7 [4,3; 6,1]	0,47	1,9 [1,6; 2,4]	0,07*
Без токсичности ЖКТ, $n = 265$ No toxicity gastrointestinal tract, $n = 265$	47 [37; 58]		15 [15; 15]		5,08 [4,5; 5,9]		1,6 [1,4; 2,3]	
Лейкопения, $n = 3$ Leukopenia, $n = 3$	37 [25; 43]	0,16	20 [15; 20]	0,33	5,4 [5,3; 5,6]	0,58	1,8 [1,7; 1,8]	0,88
Без лейкопении, $n = 291$ Without leukopenia, $n = 291$	46 [37; 58]		15 [15; 15]		5,1 [4,5; 5,9]		1,8 [1,4; 2,3]	

*Тенденция к различиям при промежуточных значениях p ($0,05 < p \leq 0,10$).

*Tendency to differences at intermediate p values ($0,05 < p \leq 0,10$).

Закключение

При лечении РА метотрексатом более вероятно развитие НЯ со стороны печени в случае обнаружения АЦЦП и назначения ГК в дебюте заболевания, поэтому такие пациенты требуют более тщательного мониторинга гепатотоксичности. При приеме таблетированного МТ токсичность со стороны печени встречается

реже, чем при инъекционном введении, поэтому пероральная форма имеет преимущество перед инъекционной (подкожной) в случаях фонового поражения печени. НЯ со стороны ЖКТ ассоциируются с более молодым возрастом дебюта заболевания и большей степенью активности по индексу HAQ. Предикторов гематологических НЯ не выявлено.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (Клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2019; 29(1):85–115. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Rossijskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Yazici Y. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. Ann Rheum Dis 2005;64(2):207–11. DOI: 10.1136/ard.2004.023408
- Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur J Med Chem 2018;158:502–16. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569–81. DOI: 10.1136/ard.2010.138461
- Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения). Экология человека 2008;6:58–68. DOI: 10.17116/sudmed20226501110 Grzhibovsky A.M. Analysis of nominal data (independent observations). E'kologiya cheloveka = Human ecology 2008;6: 58–68. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20226501110
- Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб.: СПбМАПО, 2005. Plavinsky S.L. Biostatistics: planning, processing and presentation of biomedical research results using the SAS system. St. Petersburg: St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2005. (In Russ.).
- Асоскова А.В., Сычев Д.А., Кубанов А.А. Вопросы безопасности применения метотрексата в терапии псориаза. Вестник РАМН 2021;76(3):254–67. DOI: 10.15690/vramn1527 Asoskova A.V., Sychev D.A., Kubanov A.A. Methotrexate Safety

- in Psoriasis: An Overview. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskix nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences 2021;76(3):254–67. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1527
9. Sotoudehmanesh R., Anvari B., Akhlaghi M. et al. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Middle East J Dig Dis 2010;2(2):104–9. PMID: 25197521.
 10. Schiff M., Jaffe J., Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73(8):1549–51. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
 11. Gehringer C.K., Martin G.P., Hyrich K.L. et al. Clinical prediction models for methotrexate treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2022;56:152076. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152076
 12. Прикладная фармакогенетика: монография. Под ред. Д.А. Сычева. М.: Триада, 2021. Applied pharmacogenetics: monograph. Ed. D.A. Sychev. Moscow: Triada, 2021. (In Russ.).
 13. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б. и др. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):149–53. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B. et al. Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2019;57(2):149–53. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочитали и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. К.Ю. Мысливцова: поиск, анализ, интерпретация данных литературы, написание первоначального варианта статьи, оформление статьи в соответствии с правилами журнала; И.В. Девальд: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, координация исследования, получение, анализ и интерпретация данных литературы, редактирование статьи, окончательное утверждение версии для публикации; Е.А. Ходус: разработка концепции, плана и дизайна исследования, интерпретация данных, написание статьи; Г.Л. Игнатова: анализ и интерпретация данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. K.Y. Myslivtsova: search, analysis, interpretation of literature data, writing the original version of the article, article design in accordance with the rules of the journal; I.V. Devald: main contribution to the concept and design of the study, coordination of the study, acquisition, analysis and interpretation of literature data, editing of the article, final approval of the version for publication; E.A. Khodus: development of the concept, plan and design of the study, data interpretation, writing an article; G.L. Ignatova: data analysis and interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Девальд / I.V. Devald: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>
К.Ю. Мысливцова / K.Y. Myslivtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8055-9207>
Е.А. Ходус / E.A. Khodus: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>
Г.Л. Игнатова / G.L. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>

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

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

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ: ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ

Д.В. Хорольский¹, А.А. Клименко¹, Е.С. Першина², Н.М. Бабадаева¹, А.А. Кондрашов¹, Н.А. Шостак¹, Е.П. Михеева¹, М.П. Мезенова³, Е.В. Жилиев^{1, 4, 5}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Политклиника № 5» Управления делами Президента РФ; Россия, 119121 Москва, ул. Плющиха, 14;

⁴АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский pchelkins86@yandex.ru

Цель исследования – определение факторов, которые способствуют прогнозированию объема поражения легких (ОПЛ) у пациентов с системной склеродермией.

Материалы и методы. В анализ включались пациенты с системной склеродермией (ССД), наблюдаемые в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССИС), которым была выполнена компьютерная томография высокого разрешения (ВРКТ) легких. Для иммунологической характеристики всем пациентам проведено тестирование на антитопоизомеразные (анти-Scl-70) и антицентромерные (анти-CENP-B) антитела и антитела к топоизомеразе (анти-Pm-Scl).

Результаты. В исследование вошли 79 пациентов с ССД (94,9 % женщин), средний возраст – $64,4 \pm 11,5$ года. Признаки интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), по данным ВРКТ, отмечены у 50 пациентов. Наибольший объем поражения легочного интерстиция выявлен у пациентов с ССД без склеродермы ($32,7 \pm 29,3$ %), меньший – у пациентов с диффузной ССД ($16,9 \pm 17,1$ %) и самый низкий – у пациентов с лимитированной ССД ($8,5 \pm 14,2$ %). Помимо типа заболевания объем поражения ткани легких у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ССД, был статистически значимо выше при артралгиях, одышке, наличии антител к топоизомеразе I типа и сочетании различных аутоантител. Также установлена статистически значимая обратная связь со всеми показателями теста с 6-мин ходьбой (ТШХ) и форсированной жизненной емкостью легких и прямая связь – с показателями систолического давления в легочной артерии. При оценке связи ОПЛ со степенью одышки по Боргу выявлено, что у больных, оценивших одышку менее чем в 3 балла, ОПЛ составил менее 25 %. Благодаря высокой степени корреляции создана регрессионная формула зависимости ОПЛ от дистанции в ТШХ: $\text{ОПЛ} = (2,7 - 0,1) \times \text{дистанция ТШХ}$.

Заключение. В работе получена многофакторная модель прогнозирования ОПЛ при ССД, наибольшую эффективность в которой приобрели показатели иммунотипа пациента, дистанции в ТШХ, сатурации после ТШХ и наличие одышки.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное заболевание легких, объем поражения легких, тест с 6-мин ходьбой, аутоантитела, одномоментное наблюдательное исследование, многофакторная модель, компьютерная томография легких высокого разрешения

Для цитирования: Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С. и др. Интерстициальное заболевание легких у больных системной склеродермией: подходы к прогнозированию объема поражения. Клинист 2023;17(3):31–41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K684>

Interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma: approaches to predicting lesion volume

D. V. Khorolsky¹, A. A. Klimenko¹, E. S. Pershina², N. M. Babadaeva¹, A. A. Kondrashov¹, N. A. Shostak¹, E. P. Mikheeva¹, M. P. Mezenova³, E. V. Zhilyaev^{1, 4, 5}

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Polyclinic № 5 of the office of the President of the Russian Federation; 14 Plyushchikha St., Moscow 119121, Russia;

⁴European Medical Center; 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky pchelkins86@yandex.ru

Aim. To determine the factors that contribute to the prediction of the volume of pulmonary lesion in patients with systemic scleroderma (SSc).

Materials and methods. The analysis included patients with SSc observed in the Registry of Myositis, systemic sclerosis and mixed connective tissue disease (REMISSIS), who underwent high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs. For the immunological characteristic, all patients were tested for anti-topoisomerase (anti-Scl-70), and anti-centromeric (anti-CENP-B) antibodies, and anticentromere antibodies (anti-Pm-Scl).

Results. The study included 79 patients with SSc. There was 94.9 % women. Average age – 64.4 ± 11.5 years. Signs of interstitial lung disease (ILD), according to HRCT were detected in 50 patients. The largest extent of lung injury was noted in patients with SSc sine scleroderma (32.7 ± 29.3 %), a smaller extent in patients with diffuse form SSc (16.9 ± 17.1 %) and the lowest in patients with limited SSc (8.5 ± 14.2 %). In addition to the type of disease, the extent of lung injury in patients with SSc-ILD was statistically significantly higher in patients with arthralgia, dyspnea and the presence of antibodies to topoisomerase I and combined autoantibodies. Also, a statistically significant feedback was established with all indicators of the test with a 6-minute walk and forced vital capacity and a direct relationship with indicators of pulmonary artery systolic pressure. When evaluating the correlation between the extent of lung injury and the degree of dyspnea according to Borg, it was found that in patients who assessed dyspnea less than 3 points, the extent of lung injury was less than 25 %. Due to the high degree of correlation, a regression formula was created for the dependence of the extent of lung injury on the distance in the test with a 6-minute walk: extent of lung injury = $(52.7 - 0.1) \times$ distance 6MWT. A multivariate model was also obtained for predicting the extent of lung injury in SSc, in which the patient's immunotype, distance in the 6-minute walk test, saturation after the 6-minute walk test, and the presence of dyspnea became the most effective.

Keywords: systemic sclerosis, interstitial lung disease, extent of lung injury, 6-minute walk test, autoantibodies, cross-sectional observational study, multivariate model, high-resolution computed tomography of the lungs

For citation: Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Pershina E.S. et al. Interstitial lung disease in patients with systemic scleroderma: approaches to predicting lesion volume. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):31–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K684>

Введение

Системная склеродермия (ССД) — это системное аутоиммунное заболевание, вовлекающее в патологический процесс множество органов и систем, в том числе легкие. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), ассоциированное с ССД, обычно выявляется при обследовании пациента с подозрением на ССД или с установленным диагнозом ССД, но у некоторых пациентов может быть первичным проявлением заболевания. По данным публикаций, встречаемость ИЗЛ у больных с ССД оценивается на уровне 35 % для Европы и 52 % для Северной Америки [1]. Поражение легких при ССД выступает одной из ведущих причин смерти пациентов с ССД [2].

В настоящий момент разработаны рекомендации по ведению пациентов с ИЗЛ в рамках как ССД, так и других нозологий [3–5]. Однако приведенные данные о факторах, ассоциированных с объемом поражения легких (ОПЛ), у этих пациентов разнятся.

Ранее нами установлена связь наличия ИЗЛ любой степени выраженности с диффузной формой склеродермии или склеродермией без поражения кожи с на-

личием любых аутоантител (кроме антицентромерных), повышением систолического давления в легочной артерии, снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких и всех показателей теста 6-мин ходьбы (ТШХ) [6].

У пациентов с меньшим объемом ИЗЛ не всегда отмечаются типичные симптомы на ранних стадиях заболевания, поэтому их могут не направлять на тестирование функции легких или компьютерную томографию высокого разрешения (ВРКТ), пока не появятся такие симптомы, как одышка при физической нагрузке и персистирующий кашель. Следовательно, необходимо своевременно выявлять прогрессирование (нарастание объема поражения) интерстициального легочного процесса при ССД, которое служит важным критерием при принятии решений о начале или изменении иммуносупрессивного лечения или антифибротической терапии.

«Золотым» стандартом оценки ОПЛ считают ВРКТ. Однако проведение данного исследования перед каждым приемом врача вряд ли возможно и целесообразно. В настоящий момент не существует валидированных

альтернативных показателей для оценки ОПЛ при ССД. Перспективными маркерами выступают антитела к топоизомеразе I и некоторые биомаркеры фиброза, однако и их значимость требует дальнейшего уточнения [7]. Также с ОПЛ коррелируют проходное расстояние в ТШХ и показатели функциональных легочных тестов [8, 9].

Цель исследования — определение факторов, способствующих прогнозированию ОПЛ у пациентов с ССД.

Материалы и методы

В исследовании участвовали пациенты с ССД, наблюдающихся в рамках Регистра миозитов, системной склеродермии и смешанного заболевания соединительной ткани (РЕМИССиС). В Регистр включаются пациенты в возрасте 18 лет и старше, проживающие в Москве и находящиеся на амбулаторном лечении у ревматологов.

Участники исследования имели ранее установленный диагноз ССД, их заболевание соответствовало критериям 2013 г. Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (ACR/EULAR) [10], и они подписали информированное согласие на участие в Регистре. Всем им была проведена ВРКТ для определения ОПЛ с помощью автоматической системы подсчета и контроля путем оценки результатов врачом.

Проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка статуса курения и дистанции ТШХ с определением степени одышки по Боргу, насыщения крови кислородом (SpO_2) в покое и после нагрузки [11]. Кроме того, в рамках исследования документации анализировались результаты функциональных легочных тестов в соответствии с GLI 12 (Global Lung function Initiative 2012 — система должных величин, разработанная в 2012 г. экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов) [12], эхокардиографии (ЭхоКГ), ВРКТ, исследования диффузионной способности легких и тестов на наличие специфических для ССД аутоантител. Варианты ИЗЛ определялись по классификации 2002 г. ATS/ERS (Американского торакального общества / Европейского респираторного общества) [13].

Статистическая обработка

Для оценки связи ОПЛ с качественными и порядковыми показателями использовался однофакторный дисперсионный анализ (алгоритм Analysis of Variance, ANOVA), с количественными переменными — ранговый критерий Спирмена. Статистически значимые независимые предикторы выбирались из показателей, продемонстрировавших значимую однофакторную связь с ОПЛ путем обратного пошагового отбора переменных в рамках обобщенной линейной модели. Построение однофакторной линейной регрессии осу-

ществлялось методом наименьших квадратов. Статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics 22).

Результаты

Общая характеристика популяции

В исследование включены 72 пациента с ССД. В популяции преобладали женщины (68 человек, 94,4 %). Средний возраст участников — $64,4 \pm 11,5$ года. Длительность заболевания в среднем составила $10,7 \pm 12,3$ года от времени возникновения феномена Рейно и $8,05 \pm 7,54$ года с момента развития других синдромов (табл. 1).

При оценке иммунологических показателей наиболее часто (38 пациентов, 45,7 %) выявлялись антитела к топоизомеразе I (анти-Scl-70). У 4 пациентов обнаружены по 2 типа специфических антител: комбинация антицентромерных (анти-CENTB) и анти топоизомеразных (анти-Scl-70) антител у 2 пациентов и еще у 2 — анти-CENTB и антитела к топоизомеразе (анти-Pm-Scl). Число лиц с диффузной и лимитированной формами заболевания было близким (42 и 37 человек соответственно). У 4 больных с ССД отсутствовало поражение кожи.

Наиболее частыми клиническими проявлениями ССД были феномен Рейно (у 70 пациентов, 97,2 %), язвы пальцев кистей (23,6 %), одышка (83,3 %), нарушения глотания и прохождения пищи по пищеводу — дисфагия (49,3 %), боль в суставах — артралгия (58,3 %), артралгия с припуханием суставов (артриты) (30,6 %).

В результате исследования инструментальных показателей средняя ФЖЕЛ составила $89,1 \pm 23,4$ % от должного, объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) — $85,1 \pm 19,5$ %, средняя оценка диффузионной способности легких для монооксида углерода (Diffusing capacity of the Lungs for Carbon monoxide, DLCO) — $51,05 \pm 23,4$ % от должных значений. Следует отметить, что DLCO проведена только у 35 пациентов, и в качестве показателя к исследованию рассматривалось подозрение на тяжелое интерстициальное поражение легких. Эхокардиография проведена 66 пациентам, по ее результатам средние значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) составили $33,2 \pm 9,96$ мм рт. ст.

Предикторы распространенности интерстициального заболевания легких

При формировании многофакторной модели расчета ОПЛ оценены клинические, инструментальные и функциональные показатели (табл. 2). Не выявлено связи ОПЛ с полом, курением, наличием артрита, дисфагии, степенью выраженности феномена Рейно, типом ИЗЛ, данными капилляроскопии. Установлено наличие значимой связи поражения легких с типом ССД ($p = 0,016$), а именно: больший ОПЛ выявлялся

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой популяции

Table 1. General characteristics of the studied population

Параметр Parameter	Медиана или число наблюдений Median or number of observations	Me [Q25; Q75], %
Пол: Gender:		
женский, <i>n</i> , female, <i>n</i> ,	68	94,4
мужской, <i>n</i> male, <i>n</i>	4	5,6
Возраст, лет Age, years	62,7	11,4
Курящие, <i>n</i> Smokers, <i>n</i>	6	8,3
Продолжительность заболевания, лет: Duration of the disease, years:		
от возникновения феномена Рейно, from the emergence of the Raynaud syndrome,	5,65	[3,5; 11,4]
от возникновения симптомов, кроме феномена Рейно from the onset of symptoms, except for the Raynaud syndrome	6	[2,93; 14,2]
Подформа ССД, <i>n</i> : The SSc subform, <i>n</i> :		
диффузная, diffuse,	40	55,6
лимитированная, limited,	29	40,2
без кожного вовлечения sine scleroderma	3	4,17
Клинические проявления, <i>n</i> : Clinical manifestations, <i>n</i> :		
феномен Рейно, Raynaud syndrome,	70	97,2
дигитальные язвы, digital ulcers,	17	23,6
одышка, dyspnea,	60	83,3
артралгия, arthralgia,	42	58,3
артрит, arthritis,	22	30,6
дисфагия dysphagia	36	50,0
Выявленные характерные антитела, <i>n</i> : Identified specific antibodies, <i>n</i> :		
анти-Scl-70, anti-Scl-70,	34	47,2
анти-CENP-B, anti-CENP-B,	12	16,7
анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl,	4	5,6
2 и более класса*, multiple classes*,	5	6,9
не выявлены sine autoantibodies	17	23,6
ФВД, % от должного: PFT, % from proper:		
ФЖЕЛ, FVC,	89,1	[76,9; 107]
ОФВ ₁ , FVC ₁ ,	85,1	[79,2; 109]
DLCO	51,05	[45,8; 71]

Окончание табл. 1
End of table 1

Параметр Parameter	Медиана или число наблюдений Median or number of observations	Me [Q25; Q75], %
СДЛА, % от должного Mean PAP, % from proper	33,2	[27; 41]
Интерстициальное заболевание легких по данным ВРКТ, <i>n</i> Interstitial lung disease due to HRCT, <i>n</i>	50	69,4

*2 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl.

Примечание. Me [Q25; Q75] – медиана [25-й; 75-й квартили], ССД – системная склеродермия, анти-Scl-70 – анти топоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе, ФВД – функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, DLCO – диффузионная способность легких, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ВРКТ – компьютерная томография высокого разрешения.

*2 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl.

Note. Me [Q25; Q75] – median [25th quartile; 75th quartile], SSc – systemic sclerosis, anti-Scl-70 – antitopoisomerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, anti-Pm-Scl – anticentromere antibodies, PFT – pulmonary function tests, FVC – forced vital capacity, FEV₁ – forced expiratory volume in 1 s, DLCO – diffusion capacity of the lungs, PAP – pulmonary arterial pressure, HRCT – high-resolution computed tomography.

Таблица 2. Многофакторный анализ объема поражения легких с клиническими, функциональными, иммунологическими и инструментальными показателями

Table 2. Multifactorial analysis of the lung damage volume with clinical, functional, immunological and instrumental factors

Параметр Parameter	Средний объем поражения, % Average injury volume, %	Значимость связи с показателем, <i>p</i> The significance of the relationship with the indicator, <i>p</i>
Пол: Gender: женский, <i>n</i> , female, <i>n</i> , мужской, <i>n</i> male, <i>n</i>	13,3 ± 16,3 25,5 ± 29,7	>0,05
Курящие, <i>n</i> Smokers, <i>n</i>	24,0 ± 24,3	>0,05
Некурящие, <i>n</i> Non-smokers, <i>n</i>	13,3 ± 16,5	
Подформа ССД: The SSc subform: диффузная, <i>n</i> , diffuse, <i>n</i> , лимитированная, <i>n</i> , limited, <i>n</i> , без поражения кожи, <i>n</i> SSc sine scleroderma, <i>n</i>	16,9 ± 17,1 8,5 ± 14,2 32,7 ± 29,3	0,016
Одышка: Dyspnea: есть, yes, нет no	17,2 ± 17,9 2,65 ± 6,42	0,002
Артралгии: Arthralgia: есть, yes, нет no	17,1 ± 18,4 9,1 ± 13,7	0,045

Окончание табл. 2

End of table 2

Параметр Parameter	Средний объем поражения, % Average injury volume, %	Значимость связи с показателем, <i>p</i> The significance of the relationship with the indicator, <i>p</i>
Дисфагия: Dysphagia: есть, yes, нет no	16,1 ± 17,1 12,1 ± 17,2	>0,05
Артрит: Arthritis есть, yes, нет no	13,1 ± 17,0 14,4 ± 17,3	>0,05
Феномен Рейно: Raynaud syndrome: нет, no, без дигитальных язв, no digital ulcers, с дигитальными язвами digital ulcers	4,0 ± 3,61 13,3 ± 16,8 15,8 ± 20,2	>0,05
Тип ИЗЛ: ILD type: фНСИП, fibrotic NSIP, кНСИП, cellular NSIP, ОИП, UIP, другие* others*	21,3 ± 13,7 22,3 ± 20,5 22,9 ± 17,9 23,0 ± 24,9	>0,05
Выявленные характерные антитела: Identified specific antibodies: анти –Scl-70, anti-Scl-70, анти-CENP-B, anti- CENP-B, анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl, 2 класса**, multiple classes**, не выявлено sine autoantibodies	20,6 ± 16,9 7,57 ± 17,3 9,5 ± 11,4 33,3 ± 27,8 4,2 ± 4,9	< 0,001

*1 случай десквамативной интерстициальной пневмонии, 2 случая криптогенной организирующейся пневмонии, 2 случая недифференцированного типа ИЗЛ. **3 пациента с анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl. **Примечание.** ССД – системная склеродермия, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, фНСИП – фибротический тип неспецифической интерстициальной пневмонии, кНСИП – клеточный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, ОИП – обычная интерстициальная пневмония, анти-Scl-70 – анти топоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе.

*1 case of desquamative interstitial pneumonia, 2 cases of cryptogenic organizing pneumonia, 2 cases of undifferentiated type of ILD. **3 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl antibodies.

Note. SSc – systemic sclerosis, ILD – interstitial lung disease, NSIP – nonspecific interstitial pneumonia, UIP – usual interstitial pneumonia, anti-Scl-70 – antitopoisomerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, anti-Pm-Scl – anticentromere antibodies.

у пациентов с диффузной ССД и ССД без склеродермы. Клиническими проявлениями, ассоциировавшимися с большим ОПЛ, оказались одышка ($p = 0,002$) и наличие артралгий ($p = 0,045$). Большой ОПЛ наблюдался у лиц с антителами к топоизомеразе I ($p < 0,001$) и при выявлении 2 классов антител.

Корреляционный анализ не показал связи ОПЛ с возрастом, длительностью заболевания, показателями ОФВ₁ и DLCO (табл. 3). Отмечены значимые корреляции ОПЛ с СДЛА ($p = 0,037$), ФЖЕЛ ($p = 0,003$) и всеми показателями ТШХ ($p < 0,001$) и SpO₂ ($p = 0,001$). При этом наибольший коэффициент корреляции показан для пройденной дистанции в ТШХ (0,778).

При детальном рассмотрении связи ОПЛ со степенью одышки по Боргу (рис. 1) обращает на себя внимание, что у больных, оценивших одышку менее чем в 3 балла (случаи левее пунктирной линии), не было выявлено ОПЛ более 25 %. У значительной части пациентов (7 из 17) с выраженной одышкой (5 и более баллов) существенного поражения легких не наблюдалось, как и десатурации, что свидетельствует о значительной распространенности других причин одышки при ССД.

Сильная корреляция ОПЛ с пройденным расстоянием в ТШХ позволила построить формулу линейной регрессии (рис. 2):

$$\text{ОПЛ} = (52,7 - 0,1) \times \text{дистанция}_{\text{ТШХ}},$$

где ОПЛ — предполагаемый объем поражения легких в процентах, а дистанция_{ТШХ} — расстояние, пройденное в ТШХ.

Многофакторная модель для прогнозирования объема легочного поражения

Путем обратного пошагового отбора переменных из обобщенной линейной модели (первоначально включавшей все показатели, продемонстрировавшие значимую связь с ОПЛ) была получена модель с 4 статистически значимыми взаимонезависимыми предикторами (табл. 4). В соответствии с построенной моделью наличие в анамнезе одышки при повседневной активности ассоциируется с увеличением ОПЛ на 7,2 % (95 % ДИ –12,8... –1,69 %). При этом наиболее тесную связь демонстрировали расстояние в ТШХ ($p < 0,001$) и SpO₂ после ТШХ ($p = 0,008$). Так, сокращение пройденной дистанции на 100 м ассоциируется с увеличением ОПЛ на 6 % (95 % ДИ 3,7–8,3 %), а снижение SpO₂ после ТШХ на 1 % — с приростом на 1 % (95 % ДИ 0,25–1,7 %).

С целью практического применения представленная модель может быть выражена регрессионной формулой:

$$\begin{aligned} \text{ОПЛ} = & (134 - \text{ИТ} + \text{одышка}) \times 7,2 - \\ & - \text{дистанция}_{\text{ТШХ}} \times 0,06 - \text{SpO}_{2-\text{ТШХ}} \times 0,95, \end{aligned}$$

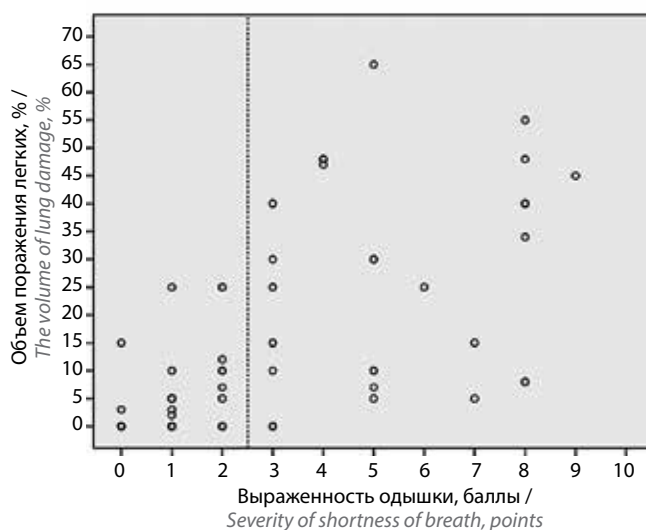


Рис. 1. Связь между выраженностью одышки по шкале Борга после теста 6-минутной ходьбы и объемом поражения легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Fig. 1. The relationship between the severity of shortness of breath on the Borg scale after a 6-minute walk test and the volume of lung damage according to high-resolution computed tomography

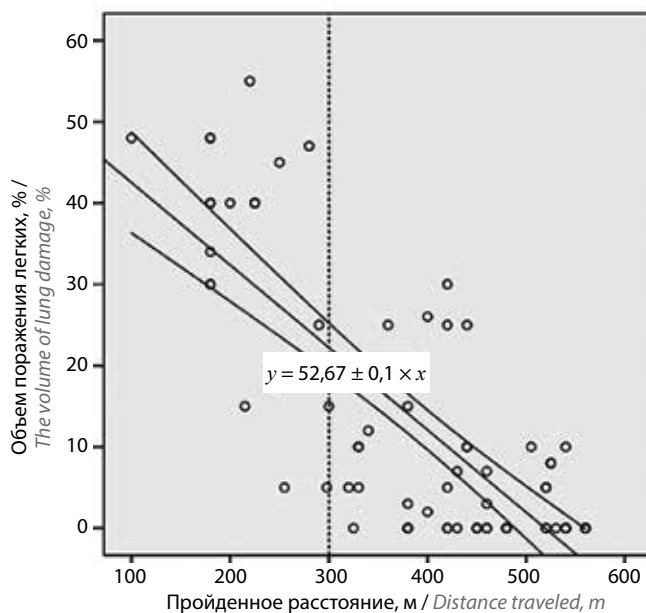


Рис. 2. Связь между пройденным расстоянием в тесте 6-минутной ходьбы и объемом поражения легких, по данным компьютерной томографии высокого разрешения

Fig. 2. The relationship between the distance traveled in the 6-minute walk test and the volume of lung damage according to high-resolution computed tomography

где ОПЛ — объем поражения легких в процентах; ИТ — показатель иммунотипа (принимает значение 9,4 для пациентов без выявленных анти-Pm-Scl, 8,2 — для пациентов с анти-CENP-B, 5,6 — для лиц с анти-Pm-Scl; 5,1 — для пациентов с 2 типами антител; 0 — для больных с анти-Scl-70); одышка — принимает значение 1 при наличии у пациента жалоб на одышку и 0 в остальных случаях; дистанция_{ТШХ} — расстояние,

Таблица 3. Корреляции объема поражения легких с количественными клиническими, функциональными, иммунологическими и инструментальными показателями**Table 3.** Correlations of lung lesion volume with quantitative clinical, functional, immunological and instrumental indicators

Параметр Parameter	Коэффициент корреляции r Correlation coefficient r	Значимость p Significance p
Возраст Age	0,013	>0,05
Продолжительность заболевания, лет: Duration of the disease, years:		
от возникновения феномена Рейно, from Raynaud syndrome,	–0,085	>0,05
от возникновения симптомов, кроме феномена Рейно from the onset of symptoms, except for the Raynaud syndrome	–0,046	>0,05
СДЛА Mean PAP	0,250	0,037
ФЖЕЛ FVC	–0,358	0,003
ОФВ ₁ FEV ₁	–0,223	>0,05
DLCO	–0,124	>0,05
Расстояние в ТШХ Distance in 6MWT	–0,778	<0,001
SpO ₂ : до ТШХ, before 6MWT, после ТШХ, after 6MWT, снижение более чем на 4 % decreasing more than 4 %	–0,363 –0,663 –0,664	0,001 <0,001 <0,001
Одышка по Боргу после ТШХ Borg dyspnea after 6MWT	–0,615	<0,001

Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с, DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода, ТШХ – тест с 6-мин ходьбой, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом.

Note. PAP – pulmonary arterial pressure, FVC – forced vital capacity, FEV₁ – forced expiratory volume in 1 s, DLCO – diffusion capacity of the lungs, 6MWT – six-minute walk test, SpO₂ – blood oxygen saturation.

пройденное в тесте с 6-мин ходьбой, м; SpO_{2-ТШХ} – насыщение крови кислородом после завершения ТШХ, %.

Обсуждение

Прогнозирование ОПЛ является важным элементом ведения пациентов с ССД. Актуальные клинические рекомендации и подходы к ведению больных с ИЗЛ, ассоциированным с ССД, подразумевают под собой комплексную оценку тяжести поражения легких. Оценка ОПЛ и скорости его прогрессирования лежит в основе принятия решений о начале проведения или смене иммуносупрессивного лечения либо применения антифибротической терапии.

В многочисленных наблюдательных исследованиях выявлен ряд показателей, коррелирующих с ОПЛ и прогрессированием ИЗЛ при данном заболевании. В их число входят пол (у мужчин наблюдался более

распространенный процесс), возраст (пациенты с дебютом заболевания в старшем возрасте имели худший прогноз распространенности ИЗЛ) [14], наличие дисфагии (при ней ОПЛ был большим) [15], тип ССД (поражение обширнее при диффузной форме и при ССД без вовлечения кожи) [16], иммунотип пациента (наличие антител к Scl-70 проявлялось более распространенным поражением легких, а анти-CENP-B придавалась защитная функция). Выявлены ассоциации более распространенного поражения легких с ухудшением показателей ФЖЕЛ, DLCO [14], модифицированного кожного счета по Роднану (Rodnan) [16], повышением скорости оседания эритроцитов, содержания в крови С-реактивного белка, степенью одышки, поражением суставов и мышц [14].

Выявленные в нашем исследовании показатели, значимо ассоциирующиеся с объемом поражения

Таблица 4. Значимые взаимонезависимые предикторы объема поражения легких у пациентов с системной склеродермией

Table 4. Significant mutually independent predictors of lung lesion volume in patients with systemic scleroderma

Параметр Parameter	Значимость p Significance p	Коэффициент регрессии B (95 % доверительный интервал) Regression coefficient B (95 % confidence interval)
Болезнь-специфические антитела: Disease-specific antibodies: анти-Scl-70, anti-Scl-70, анти-CENP-B, anti-CENP-B, анти-Pm-Scl, anti-Pm-Scl, 2 и более класса*, Multiple classes*, не выявлено sine autoantibodies	0,016	0 8,20 (–14,4...1,87) 5,56 (–17,3...6,14) 5,12 (–13,0...2,72) 9,44 (–15,0...–3,89)
Наличие одышки Presence of dyspnea	0,011	–7,22 (–12,8... –1,69)
Расстояние в ТШХ, м Distance in 6MWT, m	<0,001	–0,060 (–0,083... –0,037)
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after 6MWT, %	0,008	–0,952 (–1,65... –0,251)

*3 пациента с антителами анти-CENP-B + анти-Scl-70 и 2 пациента с анти-Scl-70 + анти-Pm-Scl.

Примечание. Анти-Scl-70 – анти топоизомеразные антитела, анти-CENP-B – антицентромерные антитела, анти-Pm-Scl – антитела к топоизомеразе, ТШХ – тест с 6-мин ходьбой.

*3 patients with anti-CENP-B + anti-Scl-70 antibodies and 2 patients with anti-Scl-70 + anti-Pm-Scl antibodies.

Note. NSIP – nonspecific interstitial pneumonia, UIP – usual interstitial pneumonia, anti-Scl-70 – antitopoisoemerase antibodies, anti-CENP-B – anticentromere antibodies, 6MWT – six-minute walk test.

легочной ткани, в основном совпадали с ранее известными [10–12]. Имеются, однако, и некоторые отличия. Так, мы не обнаружили существенной связи распространенности ИЗЛ с возрастом пациентов и их полом. По нашим данным, наиболее тесную связь с ОПЛ продемонстрировали показатели ТШХ, что не отмечено в ряде других регистров.

Одним из подходов к доинструментальному прогнозированию ОПЛ может быть формирование математических моделей. Так, скрининговым методом прогнозирования большего ОПЛ, осуществимого на очередном визите к врачу, может стать подсчет индекса, основанного на показателях ТШХ, жалобах и иммунологической характеристике пациента, определенной при первичном визите. Данные математические модели не только упростят прогнозирование развития заболевания, но и снизят экономическую нагрузку, уменьшая необходимость проведения дополнительной инструментальной диагностики.

Сформированные прогностические модели могут оказаться полезными для оценки применяющейся терапии: их включение в многофакторную модель позволит математически нивелировать различия между пациентами, и тем самым повысить точность и статистическую значимость оценки. С другой стороны,

приведенные регрессионные формулы могут быть применены для формирования групп риска пациентов с ОПЛ для их своевременного направления на ВРКТ. Несомненно, что ограниченная точность моделей для прогнозирования ОПЛ не позволяет их использовать вместо исследования легких с помощью ВРКТ.

Ограничения исследования

Экстраполяция полученных нами данных на всю популяцию пациентов с ССД требует большой осторожности. Так, в наблюдаемой нами группе пациентов было мало лиц с ранней ССД, а также больных с тяжелыми инвалидизирующими формами заболевания.

Заключение

Широкий ряд клинических, инструментальных и иммунологических показателей демонстрирует значимые корреляции с объемом поражения легочной ткани вследствие ИЗЛ у больных ССД. С практической точки зрения для прогнозирования ОПЛ наиболее перспективными представляются выявляемые анти-Pm-Scl, наличие жалоб на одышку, проходимое расстояние в ТШХ и SpO₂ после его завершения. Предложенные формулы могут быть полезны для отбора пациентов с целью проведения ВРКТ легких.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019;11:257–3. DOI: 10.2147/CLEP.S191418
2. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264
3. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(9):e18–47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология* 2021;31(4):505–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2021;31(4):505–10. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
5. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К., Богуш П.Г. Современные подходы к терапии локализованной склеродермии. *Вестник дерматологии и венерологии* 2013;(3):96–100.
Dvornikov A.S., Khamaganova I.V., Skripkin Yu.K., Bogush P.G. The present-day approaches to localized scleroderma therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology* 2013;(3):96–100. (In Russ.).
6. Хорольский Д.В., Клименко А.А., Першина Е.С., и др. Возможности прогнозирования интерстициального заболевания легких у больных системной склеродермией: результаты наблюдательного исследования. *Современная ревматология* 2023;17(4):57–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63
Khorolsky D.V., Klimentko A.A., Pershina E.S. et al. Ways to predict interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: results of an observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2023;17(4):57–63. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-57-63
7. Distler O., Assassi S., Cottin V. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020;55(5):1902026. DOI: 10.1183/13993003.02026-2019
8. Le Gouellec N., Duhamel A., Perez T. et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PloS One* 2017;12(8):e0181692. DOI: 10.1371/journal.pone.0181692
9. Vandecasteele E., De Pauw M., De Keyser F. et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;212:265–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.084
10. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737–47. DOI: 10.1002/art.38098
11. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014;44(6):1428–46. doi:10.1183/09031936.00150314
12. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(8):e70–e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
13. Wittram C., Mark E.J., McLoud T.C. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* 2003;23(5):1057–71. DOI: 10.1148/rg.235035702
14. Nihtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1625–35. DOI: 10.1002/art.38390
15. Savarino E., Bazzica M., Zentilin P. et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(5):408–13. DOI: 10.1164/rccm.200808-1359OC
16. Assassi S., Sharif R., Lasky R.E. et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5):R166. DOI: 10.1186/ar3125

Вклад авторов:

Д.В. Хорольский: сбор данных, написание текста статьи;
 А.А. Клименко: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.С. Першина: консультант по методологии;
 Н.М. Бабадаева, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак: анализ обзримых данных;
 Е.П. Михеева: сбор данных, работа с источниками;
 М.П. Мезенова: работа с источниками;
 Е.В. Жилиев: аналитика, сбор данных, написание текста статьи.

Contribution of the authors:

D.V. Khorolsky: data collection, writing the text of the article;
 A.A. Klimentko: review of publications on the topic of the article;
 E.S. Pershina: methodology consultant;
 N.M. Babadaeva, A.A. Kondrashov, N.A. Shostak: analysis of the reviewed data;
 E.P. Mikheeva: data collection, working with sources;
 M.P. Mezenova: working with sources;
 E.V. Zhilyaev: analytics, data collection, writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Хорольский / D.V. Khorolsky: <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>
 А.А. Клименко / A.A. Klimentko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Е.С. Першина / E.S. Pershina: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>
 Н.М. Бабадаева / N.M. Babadaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>
 А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Н.А. Шостак / N.A. Shost: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
Е.П. Михеева / E.P. Mikheeva: <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>
М.П. Мезенова / M.P. Mezenova: <https://orcid.org/0009-0008-9878-5753>
Е.В. Жилиев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

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

Финансирование. Статья написана без спонсорской поддержки.
Financing. The article was written without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования (от 27.01.2021 г.) одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Respect for patients' rights and bioethics rules

The protocol of the study (on 01.27.2021) was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

ТАФРО-СИНДРОМ, СОПРЯЖЕННЫЙ С СЗ-НЕФРОПАТИЕЙ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

И.В. Пожаров^{1,2}, А.О. Григорьевская¹, Г.Р. Сетдикова¹, Е.С. Столяревич³

¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»); Россия, 129110 Москва, Щепкина, 61/2, корпус 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997 Москва, Островитянова, 1;

³Межкрупной нефрологический центр ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123182 Москва, Пехотная, 3

Контакты: Иван Владимирович Пожаров pojarov@yandex.ru

Цель работы – представление клинического случая ТАФРО-синдрома, недавно описанного подтипа идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана неизвестной этиологии, который проявляется в виде тромбоцитопении (Т), анасарки (А), лихорадки (F), ретикулинового фиброза (R) костного мозга и/или почечной дисфункции, органомегалии (О) и ассоциирован с увеличением секреции интерлейкина-6 (IL-6) сыворотки.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение мужчины молодого возраста, демонстрирующий развитие типичных проявлений ТАФРО, сопряженных с развитием СЗ-нефропатии. Терапия пациента включала в себя глюкокортикоиды (ГК) (метилпреднизолон), колхицин, сарилумаб, ривароксабан, симптоматическое лечение.

Результаты. Обсуждаются особенности течения, ключевые аспекты диагностики и лечения ТАФРО-синдрома. Остается открытым вопрос возможности сочетанного течения двух редких патологий – подтипа идиопатической мультицентрической болезни Кастлемана и СЗ-нефропатии.

Заключение. Диагноз ТАФРО-синдрома может быть рассмотрен после исключения ряда инфекционных, паранеопластических, системных заболеваний соединительной ткани, синдрома POEMS (P – полинейропатия, O – органомегалия, E – эндокринопатия, M – наличие в крови M-протеина, S – изменения кожи), цирроза печени на фоне аутоиммунного гепатита, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, а также гемолитико-уремического синдрома. Поражение почек у данной категории пациентов в большинстве описанных клинических случаев морфологически представлено тромботической микроангиопатией или мезангиопролиферативным гломерулонефритом. СЗ-нефропатия у нашего пациента, вероятно, носит сопутствующий характер. В качестве терапии используют ГК в высоких и сверхвысоких дозах, циклоспорин, ингибиторы рецепторов IL-6, а также моноклональные анти-CD20-антитела.

Ключевые слова: ТАФРО-синдром, болезнь Кастлемана, СЗ-нефропатия, ретикулиновый фиброз костного мозга, ингибиторы рецепторов интерлейкина 6, сарилумаб, асцит, гломерулонефрит, тромбоцитопения

Для цитирования: И.В. Пожаров, А.О. Григорьевская, Г.Р. Сетдикова, Е.С. Столяревич. ТАФРО-синдром, сопряженный с СЗ-нефропатией (анализ клинического наблюдения). Клиницист 2023;17(3):42–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

TAFRO syndrome associated with C3 nephropathy (an analysis of clinical experience)

I. V. Pozharov^{1,2}, A. O. Grigorevskaya¹, G. R. Setdikova¹, E. S. Stolyarevich³

¹M. F. Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia

³Intercircular Nephrological Center of the Moscow “City Clinical Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health”; 52, 3/2 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Contacts: Ivan Vladimirovich Pozharov pojarov@yandex.ru

Aim. To present a clinical case of TAFRO syndrome – a recently described subtype of idiopathic multicentric Castleman disease of unknown etiology, characterized by thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis of the bone marrow and/or renal dysfunction, organomegaly associated with an increase in serum IL-6 secretion.

Materials and methods. Herein, we report a young patient diagnosed with TAFRO combined with C3 nephropathy. The patient was treated with glucocorticoids (methylprednisolone), colchicine, sarilumab, rivaroxaban, and symptomatic treatment.

Results. Key aspects of diagnosis, treatment and course of the syndrome were discussed. The possibility of the combined course of two rare pathologies – a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease and C3 nephropathy is still unclear.

Conclusion. The diagnosis of TAFRO syndrome can be considered after the exclusion of a number of infectious, paraneoplastic, systemic connective tissue diseases, POEMS syndrome, liver cirrhosis against the background of autoimmune hepatitis, autoimmune thrombocytopenic purpura, as well as hemolytic-uremic syndrome. Kidney damage in this category of patients, in most of the described clinical cases, is morphologically represented by thrombotic microangiopathy or mesangioproliferative glomerulonephritis. C3 nephropathy in that clinical case seems to be concomitant. Glucocorticoids in high and ultrahigh doses, cyclosporine, IL-6 type inhibitors, as well as anti-CD20 antibodies are used as therapy.

Keywords: TAFRO syndrome, Castleman disease, C3 glomerulopathy, bone marrow fibrosis, IL-6 inhibitors, sarilumab, ascites, glomerulonephritis, thrombocytopenia

For citation: Pozharov I.V., Grigorevskaya A.O., Setdikova G.R., Stolyarevich E.S. TAFRO syndrome associated with C3 nephropathy: an analysis of clinical experience. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):42–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K697>

Введение

Болезнь Кастлемана (Castleman) (БК), или ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, – неопухоловое лимфопролиферативное заболевание, впервые описанное в 1954 г. Б. Кастлеманом и соавт. [1]. Наиболее распространена (~70–80 %) уницентрическая форма БК (УБК), характеризующаяся изолированным поражением 1 лимфатического узла (ЛУ) или цепочки ЛУ 1 анатомической области (чаще вовлечены ЛУ грудной клетки или брюшной полости) с благоприятным прогнозом при своевременном хирургическом удалении ЛУ. В отличие от уницентрической мультицентрическая форма БК (МБК) со множественной лимфаденопатией встречается реже (примерно в 10–15 %), требует системной цитостатической терапии, отличается неблагоприятным течением (5-летняя выживаемость приблизительно 65 %), системными проявлениями, обусловленными действием избыточно продуцируемого интерлейкина 6 (IL-6) [2]. МБК может сочетаться с целым рядом патологических состояний, таких как лимфома Ходжкина, аутоиммунные заболевания, синдром POEMS (Р – полинейропатия, О – органомегалия, Е – эндокринопатия, М – наличие в крови М-протеина, S – изменения кожи) [2]. Важную роль в патогенезе БК играет вирус герпеса человека 8-го типа (Human Herpes Virus 8, HHV-8), который по результатам ряда исследований, латентно поражает трансформированные лимфоциты мантийной зоны ЛУ, что приводит к бесконтрольной выработке вирусного интерлейкина 6 (IL-6), который обуславливает яркую клиническую картину МБК [3, 4]. Морфологически выделяют несколько основных вариантов БК: гиалиново-васкулярный, плазмоклеточный и смешанно-клеточный [5]. В 2010 г. К. Takai и соавт. [6] описали

особый вариант МБК – HHV-8 негативной идиопатической МБК (иМБК) с рядом системных проявлений в виде тромбоцитопении, анасарки, фебрильной лихорадки, ретикулинового фиброза (по данным гистологического исследования костного мозга), органомегалии (TAFRO-синдром).

Цель работы – представление клинического случая TAFRO-синдрома, недавно описанного подтипа иМБК неизвестной этиологии.

Описание случая

Пациент Т., 41 год (отец – кореец), болен с июля 2016 г., когда впервые на фоне полного здоровья появились немотивированная слабость, острая боль в животе, грудной клетке, повышение температуры тела до фебрильных цифр. Результаты обследования по месту жительства: тромбоциты до $44 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 67 г/л, креатинин 234 мкмоль/л, NT-proBNP (N-концевой фрагмент активного нейрогормона) 3828 пг/мл, прокальцитонин 4,93 нг/мл. При компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия, асцит, двусторонний гидроторакс, увеличение внутригрудных ЛУ. Альфафетопrotein, простатический специфический антиген, раково-эмбриональный антиген, онкомаркер СА19–9 – в пределах нормы. При серологическом исследовании крови антитела к *Treponema pallidum* (суммарные), ВИЧ 1-го и 2-го типов и антиген p24, поверхностный антиген вирусного гепатита В, антитела к вирусу гепатита С – не обнаружены. *Plasmodium spp.*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* в мазках крови и толстой капле не найдены. Бактериологическое исследование крови, кала, мочи на патогенную флору (*Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*) отрицательны. Антитела к Vi-антигену

Salmonella typhi методом реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в крови не обнаружены. РПГА с иерсиниозным, псевдошигеллезным, сыпнотифозным антигенами отрицательные. Иммуноэлектрофорез белков сыворотки крови и мочи: гамма-глобулины в норме, М-градиент не выявлен. Признаков реактивации цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа не выявлено. Маркеры аутоиммунного гепатита AMA-M2, LKM-1, LC1, SLA/LP не обнаружены. Антитела к гладким мышцам — 1:160 (норма менее 1:40), тиреотропный гормон — 1,76 мкМЕ (норма 0,35–4,94 мкМЕ), Т4 свободный — 11,66 ммоль/л (норма 9–19,5 ммоль/л), IL-6 — 17,2 пг/мл (норма до 7 пг/мл). Антитела к *M. tuberculosis* суммарные не обнаружены. Иммуноквантифероновый тест отрицательный. Бактериологическое исследование крови: рост аэробных факультативно-анаэробных бактерий отсутствует. Уровень антигена ADAMTS-13 — 38 %. Волчаночный антикоагулянт, С3, С4-компоненты комплемента, антитела к двуспиральной ДНК, экстрагируемому нуклеарному антигену, бета-2-гликопротеину 1, кардиолипину не обнаружены. Антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 — 1:160. Пункция плевральной полости: атипичные клетки не обнаружены. Биопсия пахового ЛУ: саркоидоз? Трепанобиопсия: преобладание Т-лимфоцитов (около 80 %) за счет увеличения цитотоксических Т-лимфоцитов. Гетерогенная экспрессия Т-клеточного маркера CD5 и увеличение субпопуляции Т-клеточного рецептора позитивных клеток, поликлональная популяция В-лимфоцитов — 4 %. В биоптате слизистой оболочки прямой, тощей кишки, подкожно-жировой клетчатке — однократное выявление отложения амилоида, данных о болезни Уиппла не получено.

Пациенту Т. установлен диагноз: «Болезнь Стилла взрослых. Вторичный амилоидоз?». Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 750 мг) с последующим переходом на пероральный прием (40 мг/сут) с быстрым положительным эффектом, начата терапия колхицином (2 мг/сут).

Позитронно-эмиссионная томография: периферическая, медиастинальная, забрюшинная и внутрибрюшинная лимфаденопатия — без наличия активной специфической ткани. В верхних шейных, подчелюстных и подмышечных ЛУ с обеих сторон реактивные изменения. Также исключены криопиринопатии, TRAPS-синдром (мутации в гене *MVK* в экзонах 9, 11 и гене *TNFRSF1A* в экзонах 2–5 обнаружены не были). Выявлен полиморфизм генов тромбофилии: F2 GG, F5 GG, F7 GG, PAI-1 4G4G, MTHFR CT, FBG GG, F13 GG.

Выполнена открытая биопсия ЛУ аксиллярной области слева: картина более всего соответствует ангиофоликулярной гиперплазии — БК, смешанно-клеточному варианту. Данных о лимфопролиферативном заболевании, саркоидозе, метастатическом поражении не получено.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабильное. Результаты лабораторных анализов: эритроциты $3,98 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $125 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 6,5 мг/л.

В конце 2017 г. на фоне самостоятельной отмены терапии ГК наблюдалось стремительное ухудшение состояния: повышение температуры тела до 37,8 °С, рецидив асцита, эпизод потемнения мочи. Данные лабораторных анализов: гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП) 399 Ед/л, мочевины 7,8 ммоль/л, мочевая кислота 482 мкмоль/л, общий белок 59 г/л, альбумин 26 г/л, холестерин 2,63 ммоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 679 Ед/л, СРБ 160,6 мг/л, ферритин 605 мкг/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспарагинаминотрансфераза (АСТ) в пределах нормы; С3-компонент комплемента 109,00 мг/дл (норма 79–152 мг/дл), С4-компонент комплемента 36,70 мг/дл (норма 16–38 мг/дл).

Быстрый положительный клинический эффект дала и повторная пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарно 1500 мг) с переходом на пероральный прием в дозе 40 мг/сут. В дальнейшем на фоне лечения метилпреднизолоном (30 мг/сут) и колхицином — стабилизация клинических проявлений болезни со стойким сохранением повышения концентрации острофазовых показателей (СРБ 80–115 мг/л, СОЭ 9–21 мм/ч).

С учетом персистирующего повышения ГГТП и ЩФ (по данным лабораторных анализов) и с целью исключения холестатических заболеваний печени в 2018 г. выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография — патология не выявлена. По данным биопсии печени: гистологическая картина неспецифического гепатита, морфологические признаки аутоиммунного гепатита, амилоидоза и склерозирующего холангита отсутствуют, перипортальный и/или мостовидный некроз (2), некроз долей печени (0), портальное воспаление — 1 балл (Knodell 3 балла, Ishak 1 балл). Биопсия тонкой кишки: данных об амилоидозе не получено. В тот же период появился белок в моче (1,42 г/сут), уровень креатинина 58,3 мкмоль/л.

В июне 2019 г. состояние относительно удовлетворительное. Данные лабораторных анализов: гемоглобин 123 г/л, тромбоциты $129 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,8 \times 10^9/л$, СОЭ 18 мм/ч, альбумин 42 г/л, креатинин 81,4 мкмоль/л, СРБ 39 мг/л, фибриноген 7,25 г/л, С3- и С4-компоненты комплемента 118 мг/дл (норма 79–152 мг/дл) и 0,7 мг/дл (норма 16–138 мг/дл) соответственно, суточная протеинурия 0,21 г/л; ген HLA-B51 не обнаружен.

В октябре 2019 г. в процессе госпитализации в ревматологическом отделении ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» продолжен прием метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут, колхицина 2 мг/сут. Результаты лабораторных анализов: гемоглобин 149 г/л, тромбоциты $119 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,8 \times 10^9/л$, СОЭ 9 мм/ч, альбумин 48 г/л, АСТ 15 Ед/л, АЛТ 25 Ед/л, ЩФ 240 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 123 Ед/л, фибриноген 4,1 г/л. В анализе мочи по Нечипоренко: эритроциты 375 000 Ед/мл,

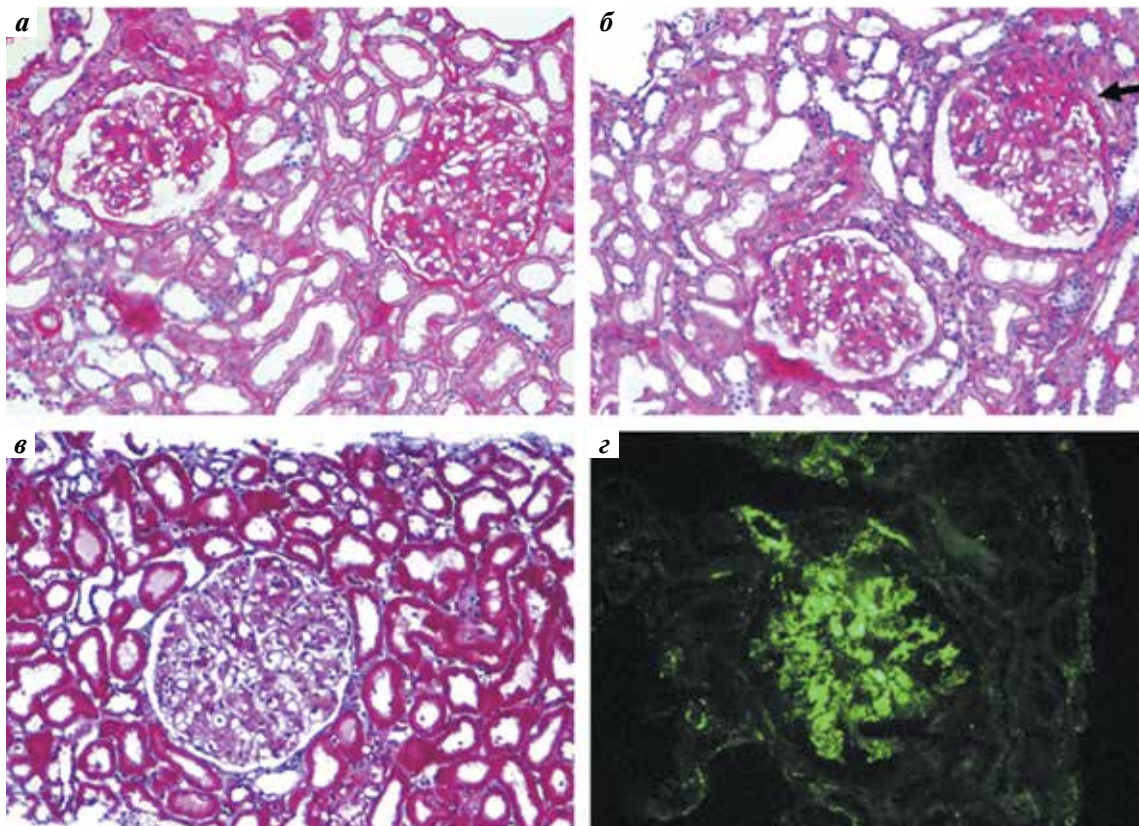


Рис. 1. Микрофотографии микропрепарата биопсии почки пациента Т.: клубочки с расширением мезангия и сопутствующей мезангиальной пролиферацией до 5–7 клеток на зону мезангия: очаговый сегментарный гломерулосклероз (стрелка); а и в — окрашивание PAS, $\times 200$; б — окрашивание трихромом по Массону, $\times 100$; г — гранулярное свечение C3-фрагмента комплемента в мезангии и стенке приносящей артериолы, гранулированное окрашивание C3 в мезангиальной области

Fig. 1. Micrographs of a micropreparation of a kidney biopsy of patient T.: glomerulus with mesangial expansion and concomitant mesangial proliferation (5–7 cells per zone): focal segmental glomerulosclerosis (arrow); а and в — PAS stain, $\times 200$; б — Masson trichrome stain, $\times 100$; г — granular staining of C3 in mesangial area

лейкоциты 3000 Ед/мл, цилиндры 0 Ед/мл; суточная протеинурия 1,42 г/л белка.

Биопсия почки: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фокальным глобальным и сегментарным гломерулосклерозом и преимущественным свечением C3-фрагмента комплемента (рис. 1). Продолжена терапия пероральными ГК, колхицином.

С 2020 по 2022 г. пациент Т. за медицинской помощью не обращался. Самостоятельно постепенно снизил дозу метилпреднизолона до полной отмены.

В 2022 г. при повторной госпитализации в ревматологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» пациент Т. жаловался на общую слабость, одышку, увеличение живота в объеме за счет скопления жидкости (асцит), тяжесть в правом подреберье, повышение температуры тела (преимущественно в вечерние часы) до 37–38 °C без озноба, появление выделений из носа с прожилками крови. Результаты лабораторных анализов: гемоглобин 73 г/л, тромбоциты 43×10^9 /л, лейкоциты $5,3 \times 10^9$ /л, альбумин 29 г/л, АЛТ 10 Ед/л, АСТ 7 Ед/л, ЛДГ 142 Ед/л, ЩФ 573 Ед/л, мочевиная кислота 791,1 мкмоль/л, СРБ 79,63 мг/л, СОЭ 72 мм/ч, фибриноген 8,47 г/л; суточная протеинурия 0,57 г/л; IL-6

сыворотки 16,31 пг/мл (норма менее 7,00 пг/мл). Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии не выявлен. ПЦР-тест ДНК: HHV-8 не обнаружен. Антитела к микросомам печени и почек (анти-LKM), антимитохондриальные антитела (AMA) не обнаружены.

Данные биоптата костного мозга: в костно-мозговых полостях красный (деятельный) костный мозг несколько преобладает над жировым с неравномерным распределением (рис. 2); эритроидный росток несколько расширен, омоложен, с частичным нарушением островковой организации; гранулоцитарный росток количественно в пределах нормы, представлен зрелыми и вызревающими генерациями примерно в равном соотношении (рис. 3); мегакариоцитарный росток расширен. Наряду с неизмененными присутствуют клетки с монобулярным ядром, микроформы, голоядерные и безъядерные, распределены интерстициально, разрозненно и группами по 2–3 шт. Эмприопольез. Синусы расширены, фиброзированы. Интерстициально — миелофиброз (MF-1) (рис. 4, 5). Реакция на амилоид отрицательная.

Таким образом, на основании проведенного клинко-лабораторного обследования, данных инструментальных, морфологических исследований установлен диагноз:

«Болезнь Кастлемана, смешанно-клеточный вариант; TAFRO-синдром умеренной степени активности (MHLW 2019, Grade 2: 5 баллов): полисерозит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия; поражение почек: мезангиопролиферативный гломерулонефрит с фокальным глобальным и сегментарным гломерулосклерозом, отложением С3-компонента комплемента, ХБП С1А1 (СКФ-ЕРІ 94 мл/мин/1,73 м²), гематологическими нарушениями (тромбоцитопения тяжелой степени, анемия тяжелой степени); ретикулиновый фиброз (MF-1), лихорадка, похудение».

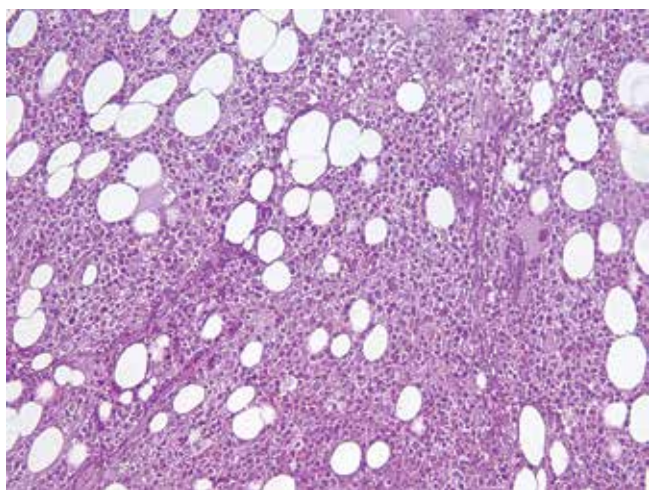


Рис. 2. Микрофотография гистологического препарата пациента Т.: костномозговая полость с несколько преобладающим деятельным костным мозгом (окраска гематоксилином и эозином, ×100)

Fig. 2. Micrograph of a histological preparation of a patient T.: bone marrow cavity with a somewhat predominant active bone marrow (hematoxylin and eosin stain, ×100)

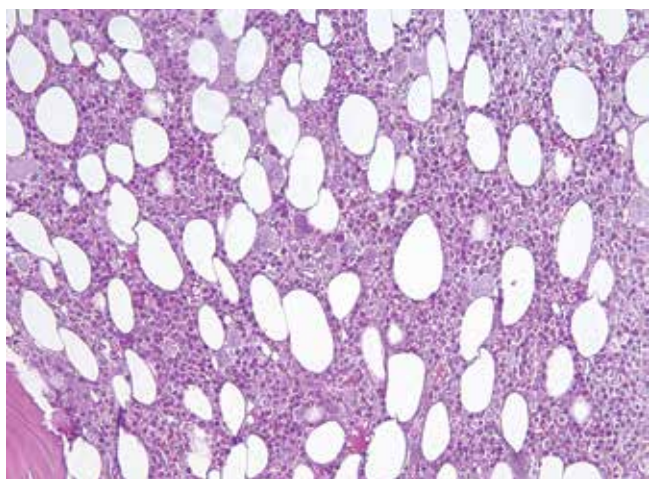


Рис. 3. Микрофотография гистологического препарата пациента Т.: костномозговая полость; гранулоцитарный росток количественно в пределах нормы, представлен зрелыми и вызревающими генерациями примерно в равном соотношении (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Fig. 3. Micrograph of a histological preparation of a patient T.: bone marrow cavity; the granulocytic germ is quantitatively within the normal range, represented by mature and maturing generations in approximately equal proportions (hematoxylin and eosin stain, ×200)

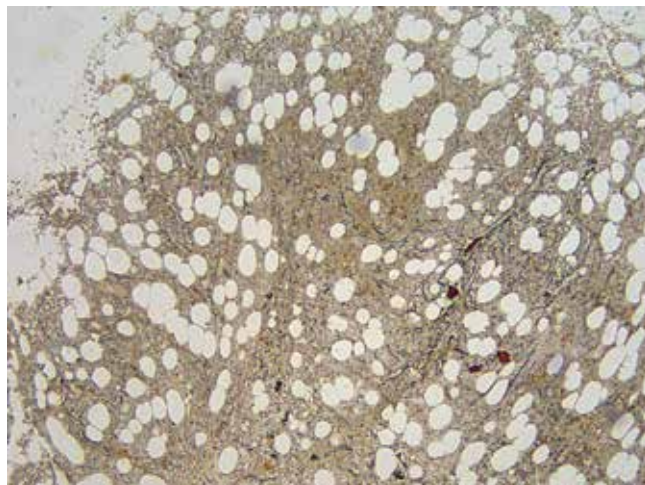


Рис. 4. Микрофотография гистологического препарата (трепанобиоптат костного мозга) пациента Т.: интерстициальный и ретикулиновый фиброз (импрегнация серебром, ×400)

Fig. 4. Micrograph of histological preparations (bone marrow trepanobiopate): interstitial and reticulin fibrosis (silver impregnation, ×400)

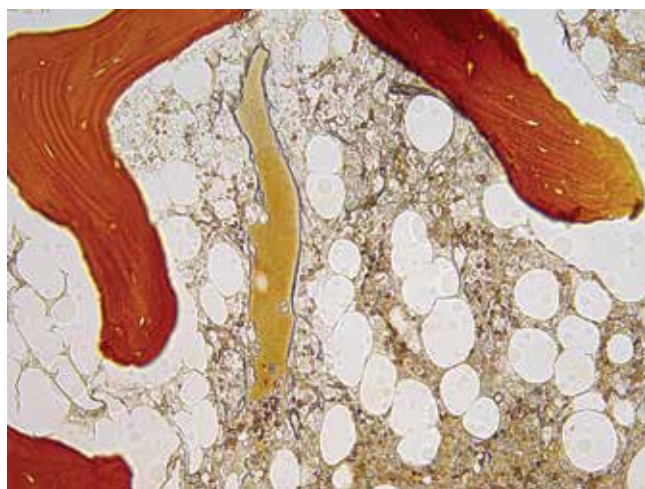


Рис. 5. Микрофотография гистологического препарата (трепанобиоптат костного мозга) пациента Т.: интерстициальный и ретикулиновый фиброз (импрегнация серебром, ×400)

Fig. 5. Micrograph of a histological preparation (bone marrow trepanobiopate) of the patient T.: interstitial and reticulin fibrosis (silver impregnation, ×400)

Продолжена терапия метилпреднизолоном внутрь (30 мг/сут). К терапии добавлен ингибитор рецепторов IL-6 сарилумаб в дозе 150 мг/мл 1 раз в неделю. В контрольных лабораторных анализах через 2 нед: гемоглобин 87 г/л, тромбоциты по Фонио 43×10^9 /л; лейкоциты $2,7 \times 10^9$ /л; альбумин 33 г/л, АЛТ 11 Ед/л, АСТ 7 Ед/л, ЛДГ 118 Ед/л, ЩФ 252 Ед/л, мочевая кислота 515 мкмоль/л, СРБ 5,18 мг/л, СОЭ 4 мм/ч.

В ходе обследования пациенту Т. проведено 10 биопсий, лишь в одном исследовании, результаты которого представляются сомнительными, выявлено отложение амилоида. Учитывая неоднозначность результатов гистологического исследования биоптата слизистой тонкой

кишки и подкожно-жировой клетчатки (2016 г.), приня-
то решение временно отменить терапию колхицином.

Для дальнейшего наблюдения пациент был направлен
в гематологическое отделение ГБУЗ МО «МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского».

Обсуждение

В 2015 г. Y. Masaki и соавт. опубликовали первые
диагностические критерии TAFRO-синдрома, которые
были пересмотрены и дополнены в 2019 г. и в соот-
ветствии с которыми диагноз TAFRO-синдром должен
удовлетворять 3 большим и по крайней мере 2 из 4
малых критериев (табл. 1) [7, 8]. У нашего пациента
отмечены все перечисленные критерии. Согласно дан-
ным литературы, повреждение почек у данной катего-
рии больных встречается относительно часто [9, 10].
Среди пациентов с установленным диагнозом, которым
была проведена биопсия почек, гистологическая кар-
тина чаще всего соответствовала изменениям, харак-
терным для тромботической микроангиопатии и мем-
бранопротрофиеративного гломерулонефрита [11, 12].
Насколько нам известно, это первый в России описан-
ный случай TAFRO-синдрома. Нам не удалось найти
в литературе наблюдений больных с сочетанием
TAFRO-синдрома и С3-нефропатии. Большей частью
течение С3-нефропатии носит неуклонно прогресси-
рующий характер и редко сочетается с системными
заболеваниями соединительной ткани, лимфопроли-
феративными заболеваниями [13]. Тем не менее в ли-
тературе описаны случаи С3-нефропатии у пациентов
с моноклональной гаммапатией, частота выявления
которой у пациентов старше 50 лет составляет от 60
до 83 %. Парапротеинемия в данном контексте рас-
сматривается как триггер, активирующий систему ком-
плементар у лиц с генетически обусловленным наруше-
нием регуляторных факторов. В результате отмечается
неконтролируемая активация системы комплемента
по альтернативному пути с образованием депозитов,
состоящих из С3-фрагмента комплемента, откладыва-
ющихся в мезангии и субэндотелиальном пространстве
клубочков. Другим известным комплемент-активиру-
ющим триггером является постинфекционный гломе-
рулонефрит, который у пациентов с соответствующей
предрасположенностью приобретает черты хрониче-
ского прогрессирующего процесса и продолжается уже
как С3-нефропатия. В описанном случае нельзя пол-
ностью исключить подобный механизм развития не-
фропатии, однако с учетом отсутствия данных о на-
личии инфекционного процесса и парапротеинемии
можно также предположить, что С3-нефропатия носит
сопутствующий характер и требует дальнейшего на-
блюдения.

На сегодняшний день не существует единых
стандартов терапии TAFRO-синдрома. В качестве те-
рапии первой линии, как правило, применяют высокие
дозы ГК. В большинстве случаев ответ на терапию ГК

Диагностические критерии TAFRO-синдрома*

Diagnostic criteria of TAFRO syndrome*

Критерий Criterion	Заболевание, состояние Disease, condition
Большие критерии Big criteria	Анасарка (гидроторакс, асцит). Anasarca (hydrothorax, ascites). Тромбоцитопения (количество тромбоцитов до начала терапии не более 100 000 кл/мкл). Thrombocytopenia (the number of platelets before the start of therapy is not more than 100,000 cells/ μ l). Системное воспаление: лихорадка более 37,5 °C неясного генеза и/или СРБ не менее 2 мг/л Systemic inflammation: fever of more than 37.5 °C of unknown origin and/or CRP of at least 2 mg/l
Малые критерии Small criteria	Изменения, характерные для болезни Кастлемана по данным биопсии лимфатиче- ских узлов. Changes characteristic of Castleman's disease according to lymph node biopsy data. Ретикулиновый фиброз и/или повышение содержания числа мегакариоцитов в костном мозге. Reticulin fibrosis and/or an increase in the number of megakaryocytes in the bone marrow. Органомегалия (гепато-, спленомегалия, лимфаденопатия). Organomegaly (hepatomegaly, splenomegaly, lymphadenopathy). Прогрессирующая почечная недостаточность Progressive renal failure
Критерии исключе- ния Exclusion criteria	Паранеопластические процессы. Paraneoplastic processes. Аутоиммунные заболевания (системная крас- ная волчанка, АНЦА-ассоциированный васкулит и т. д.). Autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, ANCA-associated vasculitis, etc.). Инфекционные заболевания. Infectious diseases. POEMS-синдром. POEMS is a syndrome. IgG4-ассоциированные заболевания. IgG4-associated diseases. Цирроз печени. Cirrhosis of the liver. Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Гемолитикоуремический синдром Hemolytic uremic syndrome

*Диагноз TAFRO-синдром должен удовлетворять 3 большим
и по крайней мере 2 из 4 малых критериев.

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, АНЦА – антите-
ла к цитоплазме нейтрофилов класса иммуноглобулина
А, POEMS – P – полинейропатия, O – органомега-
лия, E – эндокринопатия, M – наличие в крови M-про-
теина, S – изменения кожи, IgG4 – самый многочислен-
ный из 4 субклассов иммуноглобулина G.

*The diagnosis of TAFRO syndrome must satisfy 3 large and at least 2
of the 4 small criteria.

Note. CRP – C is a reactive protein, ANCA – antibodies to the cytoplasm
of neutrophils of the blood immunoglobulin A class, POEMS – P –
polyneuropathy, O – organomegaly, E – endocrinopathy, M – presence
of M-protein in the blood, S – skin changes, IgG4 – the smallest
of the 4 subclasses of immunoglobulin G.

остается удовлетворительным, но недостаточным для поддержания длительной ремиссии [7, 14]. У нашего пациента спустя 5 лет после манифестации заболевания вторичная неэффективность ГК не сформировалась.

С учетом основополагающей роли IL-6 в патогенезе заболевания ингибиторы рецепторов IL-6 рассматриваются в качестве препаратов выбора. В литературе описаны случаи успешного применения силтуксимаба (химерный моноклональный ингибитор IL-6; в РФ не зарегистрирован) и тоцилизумаба [14]. По данным разных авторов, у пациентов с иМБК на фоне терапии ингибиторами IL-6 в большинстве случаев удается добиться стойкого клинико-лабораторного контроля [7, 14, 15]. При поиске в литературе случаи применения сарилумаба не обнаружены. Однако встречаются описания случаев с недостаточной эффективностью ингибиторов IL-6. У ряда пациентов показало свою эффективность применение монокло-

нальных анти-CD20-антител (ритуксимаб), а значит, и возможную заинтересованность В-клеточного звена в патогенезе иМБК, что несомненно требует дальнейшего изучения [16, 17].

Заключение

Наше клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики и лечения TAFRO-синдрома. Данная патология требует пристального внимания со стороны медицинского сообщества, особенно в рамках малого числа публикаций, посвященных этой болезни. Отсутствие обширных клинических исследований пока не позволяет сформировать единый подход к терапии пациентов с иМБК. Однако среди описанных случаев в круг эффективных лекарственных препаратов входят ГК, ингибиторы IL-6, циклоспорин, в отдельных случаях – анти-CD20 анти-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castleman B., Iverson L., Menendez V.P. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9(4):822–30. DOI: 10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<822::aid-cnrcr2820090430>3.0.co;2-4
2. Dispenzieri A., Armitage J.O., Loe M.J. et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012;87(11):997–1002. DOI: 10.1002/ajh.23291
3. Neipel F., Albrecht J.C., Ensner A. et al. Human herpesvirus 8 encodes a homolog of interleukin-6. *J Virol* 1997;71(1):839–42. DOI: 10.1128/JVI.71.1.839-842.1997
4. Suthaus J., Stuhlmann-Laeisz C., Tompkins V.S. et al. HHV-8-encoded viral IL-6 collaborates with mouse IL-6 in the development of multicentric Castleman disease in mice. *Blood* 2012;119(22):5173–81. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377705
5. Cronin D.M., Warnke R.A. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009;16(4):236–46. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181a9d4d3
6. Takai K., Nikkuni K., Shibuya H., Hashidate H. Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly. *Rinsho Ketsueki* 2010;51(5):320–25. PMID: 20534952
7. Masaki Y., Kawabata H., Takai K. et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol* 2016;103(6):686–92. DOI: 10.1007/s12185-016-1979-1
8. Masaki Y., Kawabata H., Takai K. et al. 2019 Updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol* 2020;111(1):155–8. DOI: 10.1007/s12185-019-02780-1
9. Leurs A., Gnemmi V., Lionet A. et al. Renal pathologic findings in TAFRO syndrome: Is there a continuum between thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis? A case report and literature review. *Front Immunol* 2019;10:1489. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01489
10. Iwaki N., Fajgenbaum D.C., Nabel C.S. et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J Hematol* 2016;91(2):220–6. DOI: 10.1002/ajh.24242
11. Tu K.H., Fan P.Y., Chen T.D. et al. TAFRO syndrome with renal thrombotic microangiopathy: Insights into the molecular mechanism and treatment opportunities. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6286. DOI: 10.3390/ijms22126286
12. Nagayama Y., Yamano M., Yagame M. et al. TAFRO syndrome as a cause of glomerular microangiopathy: A case report and literature review. *BMC Nephrol* 2019;20(1):375. DOI: 10.1186/s12882-019-1574-9
13. Ravindran A., Fervenza F.C., Smith R.J.H. et al. C3 glomerulopathy: Ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2018;93(8):991–1008. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.05.019
14. Igawa T., Sato Y. TAFRO syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32(1):107–18. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.09.009
15. Akiyama M., Kaneko Y., Takeuchi T. Tocilizumab for the treatment of TAFRO syndrome: A systematic literature review. *Ann Hematol* 2020;99(11):2463–75. DOI: 10.1007/s00277-020-04275-0
16. Jain P., Verstovsek S., Loghavi S. et al. Durable remission with rituximab in a patient with an unusual variant of Castleman's disease with myelofibrosis-TAFRO syndrome. *Am J Hematol* 2015;90(11):1091–2. DOI: 10.1002/ajh.24015
17. Ide M., Kawachi Y., Izumi Y. et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol* 2006;76(2):119–23. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00570.x

Вклад авторов:

Все авторы: сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования.
И.В. Пожаров, Г.Р. Сетдикова, А.О. Григорьевская: анализ и интерпретация данных;
И.В. Пожаров, А.О. Григорьевская: подготовка рукописи;
И.В. Пожаров: окончательное одобрение рукописи.

Contribution of the authors:

All authors: data collection and processing, provision of research materials.
I.V. Pozharov, G.R. Setdikova, A.O. Grigorievskaya: data analysis and interpretation;
I.V. Pozharov, A.O. Grigorievskaya: preparation of the manuscript;
I.V. Pozharov: final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>
А.О. Григорьевская / A.O. Grigorievskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6225-5856>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Информации об информированном согласии не требуется. Права человека и животных соблюдены.

Respect for the rights of patients and the rules of bioethics. Information about informed consent is not required. Human and animal rights are respected.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K693>

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ПАЦИЕНТА С МИКСОМОЙ СЕРДЦА И ТРОМБОФИЛИЕЙ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА

В.Г. Окоороков¹, О.В. Евсина¹, В.А. Фомина², К.А. Ткаченко², Н.В. Дубова², Р.М. Хашумов²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

²ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» Минздрава Рязанской области; Россия, 390026 Рязань, ул. Стройкова, 96

Контакты: Ольга Валерьевна Евсина ov.evsina@gmail.com

Цель работы – представление клинического случая молодого пациента с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) с миксомой сердца и тромбофилией смешанного генеза, которому проведено оперативное лечение.

Материалы и методы. Больной 3., 24 года, поступил в отделение кардиологии с жалобами на кашель с выделением мокроты, возникающий при физической нагрузке, в том числе с прожилками крови, одышку при небольшой физической нагрузке, пастозность голеней и стоп, общую слабость и головокружение. Проведено комплексное обследование больного 3.: электрокардиография, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочной артерии, эхокардиография (ЭхоКГ), чреспищеводная ЭхоКГ, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, скрининг на коагулопатии.

Результаты. На основании данных клинической картины, анамнеза и результатов лабораторно-инструментальных методов исследований установлен диагноз: «Миксома правого предсердия. Открытое овальное окно. Тромбофилия смешанного генеза: наследственная – гетерозиготная мутация гена протромбина (фактора 2), приобретенная – гипергомоцистеинемия. Посттромботическая болезнь глубоких вен левой нижней конечности. Рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (последний рецидив от 19.10.2022 г.). ХТЭЛГ III функциональный класс (по классификации Всемирной организации здравоохранения), умеренный риск. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса правого желудочка, III функциональный класс (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени». Пациенту выполнено оперативное вмешательство: тромбэндартерэктомия из правой легочной артерии в условиях циркуляторного ареста и глубокой гипотермии, удаление миксомы правого предсердия в условиях искусственного кровообращения и кровяной холодовой кардиоплегии: пластика трикуспидального клапана по Де Вега (N. DeVega).

Заключение. Изложены особенности диагностики, лечения пациента, страдающего ХТЭЛГ и миксомой сердца. Проведенная тромбэктомия из легочной артерии и удаление миксомы сердца могут улучшить состояние пациента с ХТЭЛГ и миксомой левого предсердия.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, миксома, тромбоэмболия, тромбофилия, чреспищеводная эхокардиография, тромболитическая терапия, мультиспиральная компьютерная томография, ангиография, гетерозиготная мутация гена протромбина (фактора 2), гипергомоцистеинемия

Для цитирования: Окоороков В.Г., Евсина О.В., Фомина В.А. и др. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у пациента с миксомой сердца и тромбофилией смешанного генеза. Клиницист 2023;17(3):50–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K693>

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient with myxoma of the heart and thrombophilia of mixed genesis

V.G. Okorokov¹, O.V. Evsina¹, V.A. Fomina², K.A. Tkachenko², N.V. Dubova², R.M. Khashumov²

¹Acad. I. P. Pavlova Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

²Regional Clinical Cardiologist Dispensary of the Ministry of Health of the Ryazan region; 96 Stroykova St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Olga Valeryevna Evsina ov.evsina@gmail.com

Objective. To describe the clinical case of a young patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with heart myxoma and thrombophilia of mixed origin, who underwent surgical treatment.

Materials and methods. Patient Z., 24 years old, was admitted to the cardiology department with cough with sputum production that occurs during physical activity, including streaks of blood, shortness of breath with slight physical exertion, legs and feet edema, weakness and dizziness. The examination was carried out: electrocardiography; multislice computed tomography pulmonary angiography; echocardiography (EchoCG); transesophageal EchoCG; magnetic resonance imaging of the heart with contrast; screening for coagulopathy.

Results. Based on clinical data, medical history, laboratory, instrumental diagnostic, we have put the diagnosis: Myxoma of the right atrium. Patent foramen ovale. Thrombophilia of mixed origin: hereditary – heterozygous mutation of the prothrombin gene (factor 2), acquired – hyperhomocysteinemia. Postthrombotic deep vein disease of the left lower limb. Recurrent pulmonary embolism (last relapse dated October 19, 2022). CTEPH functional class III (World Health Organization), moderate risk. Congestive heart failure with reduced right ventricular ejection fraction, functional class III (by the New York Heart Association). Relative tricuspid valve regurgitation grade 3. The patient underwent surgery: thromboendarterectomy from the right pulmonary artery under conditions of circulatory arrest and deep hypothermia, removal of a right atrium myxoma under conditions of artificial circulation and blood cold cardioplegia: tricuspid valve plasty according to De Vega. After surgery patient's condition was significantly improved.

Conclusion. The features of diagnosis and treatment of a patient suffering from CTEPH and cardiac myxoma are outlined. Surgery: Pulmonary thrombectomy and cardiac myxoma removal may improve the patient's condition with CTEPH and left atrial myxoma.

Keywords: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, myxoma, thromboembolism, thrombophilia, transesophageal echocardiography, thrombolytic therapy, multispiral computed tomography, angiography, heterozygous mutation of the prothrombin gene (factor 2), hyperhomocysteinemia

For citation: Okorokov V.G., Evsina O.V., Fomina V.A. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient with myxoma of the heart and thrombophilia of mixed genesis. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):50–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K693>

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — редкая тяжелая форма легочной гипертензии (ЛГ) вследствие тромботической/эмболической обструкции легочных артерий, которая обычно является поздним осложнением острой тромбоэмболии в систему легочной артерии (ТЭЛА) [1, 2]. Считается, что ежегодная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 5 случаев на миллион взрослого населения [3–6].

Формированию ХТЭЛГ весьма способствуют сопутствующие протромботические заболевания и состояния: вентрикуло-венозные шунты, хроническая инфекция, ассоциированная с внутривенными катетерами или электродами имплантируемых устройств, наличие маркеров наследственной тромбофилии, спленэктомия в анамнезе, онкологические и хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника), высокодозовая заместительная гормональная терапия гипотиреоза [2, 3, 7]. В редких случаях причиной ХТЭЛГ могут быть эмболы в результате фрагментации миксом или других объемных образований [1]. По данным С.Л. Врусе, частота миксомы сердца составляет 0,5–1,0 случая на миллион населения в год [8], а риск эмболии определяется в большей степени морфологией опухоли и ее размерами [9].

В связи с редкостью выявления миксомы сердца и ХТЭЛГ у пациента молодого возраста с тромбофилией приводим собственное клиническое наблюдение.

Описание случая

Больной З., 24 года, поступил в ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (ОККД) Минздрава Рязанской области 25.02.2023 с жалобами на кашель с выделением мокроты, возникающий при физической нагрузке, в том числе с прожилками крови, одышку при небольшой физической нагрузке, пастозность нижней трети голеней и стоп, общую слабость и головокружение.

Из анамнеза заболевания известно, что в 15 лет (2014 г.) на фоне полного благополучия впервые отметил появление выраженного отека, изменение окраски кожи левой нижней конечности до багрово-синюшного цвета. Проводилось дуплексное сканирование вен нижней конечности, выявлен тромбоз глубоких вен. Через год (2015) аналогичные симптомы повторились.

Одышка смешанного характера впервые внезапно возникла 31.12.2018, 3.01.2019 пациент был экстренно госпитализирован в ОККД с нестабильной гемодинамикой, где была диагностирована ТЭЛА с объемом поражения не менее 75 % по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием. Проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) стрептокиназой. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) — значительная ЛГ (систолическое давление в легочной артерии 80 мм рт. ст.) (табл. 1). По данным дуплексного сканирования вен нижних конечностей признаков тромбоза нет, выявлены признаки посттромбофлебитического синдрома слева. Выписан из стационара в стабильном состоянии с рекомендациями приема оральных антикоагулянтов.

Таблица 1. Показатели эхокардиографии больного З. в динамике

Table 1. Echocardiography parameters of patient Z. in dynamics

Параметр Parameter	Показатели эхокардиографии по датам Echocardiography indicators by date				Норма Norm
	04.01.2019	19.10.2022	20.02.2023	05.06.2023	
ФВ (метод Симпсона), % EF (Simpson's method), %	64	52	58	47	≥55
Передне-задний размер ПЖ, см Anteroposterior dimension of the right ventricular, cm	3,2	2,88	3,8	2,5	До 2,9
Правое предсердие, см Right atrium, cm	4,9	4,4	4,6	4,0	2,9–4,5
СДЛА, мм рт. ст. PASP, mmHg	80	80	92	20	<30
Регургитация на трикуспидальном клапане, степень Regurgitation on the tricuspid valve, degree	3	3–4	3	1	0–1
НПВ, см/коллабирование, % IVC, cm/collapsibility, %	1,6/<50	2,0/<50	2,0/<50	1,5/>50	<1,7/>50
Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, мм TAPSE, mm	19	—	—	11	≥17

Примечание. ФВ — фракция выброса сердца, ПЖ — правый желудочек; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; НПВ — нижняя полая вена,

Note. EF — the ejection fraction of the heart, RV — right ventricle; SDLA — systolic pressure in the pulmonary artery; NIP — inferior vena cava, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion.

С начала 2021 г. больной З. прекратил принимать антикоагулянты (ривароксабан). В октябре 2022 г. у него значительно ухудшилось состояние: стал отмечать эпизоды выраженной одышки при незначительной физической нагрузке и сильное сердцебиение, пастозность голеней и стоп, что явилось причиной повторной госпитализации в ОККД. Результаты МСКТ-ангиографии показали двустороннюю ТЭЛА с объемом поражения сосудистого русла 70 % (рис. 1), дополнительное образование (тромб?) в правом предсердии размером 1,3 × 1,9 см. По данным ЭхоКГ (см. табл. 1) определено умеренное снижение сократимости миокарда левого желудочка, дилатация камер сердца, высокая ЛГ, дополнительное образование в полости правого предсердия, открытое овальное окно. Проведена ТЛТ алтеплазой, назначены антикоагулянты (эноксапарин с переводом на ривароксабан). Отмечалось улучшение клинической симптоматики (уменьшение одышки). Выписан 8.11.2022 г.

В течение 3 мес отметил усиление одышки и снижение переносимости физической нагрузки. Настоящая госпитализация обусловлена необходимостью решения вопроса по дальнейшей тактике лечения.

Из анамнеза жизни известно, что у отца был тромбоз вен нижних конечностей. При объективном обследовании общее состояние удовлетворительное. Гиперстеник (рост 165 см, вес 85 кг, индекс массы тела 31,2 кг/м²). Кожные покровы обычной окраски. Гиперпигментация и индурация кожи левой голени. Пастозность нижней

трети голеней и стоп, больше слева. Над всеми легочными полями перкуторно звук легочный, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, акцент 2-го тона над легочной артерией, систолический шум в области мечевидного отростка. Частота сердечных сокращений — 78 в минуту. Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги, безболезненная при пальпации. Проведен тест 6-мин ходьбы — 420 м.



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиопульмонография пациента З.

Fig. 1. Multispiral computed tomography angiopulmonography of patient Z.

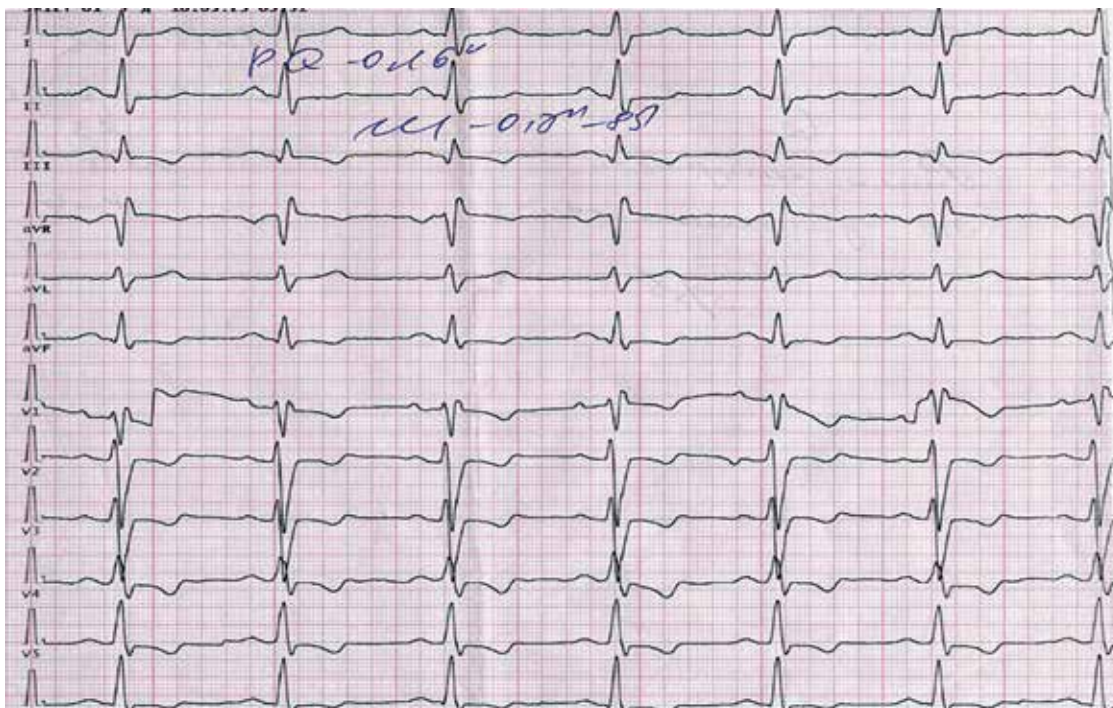


Рис. 2. Электрокардиограмма больного З. при поступлении в стационар: вольтаж 10 мм/мВ, скорость 50 мм/с; синусовый ритм с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса и диффузными нарушениями процессов реполяризации
Fig. 2. Electrocardiogram of patient Z. upon admission to the hospital: voltage of 10 mm/mV, speed of 50 mm/s; sinus rhythm with incomplete blockade of the right leg of the His beam and diffuse violations of repolarization processes

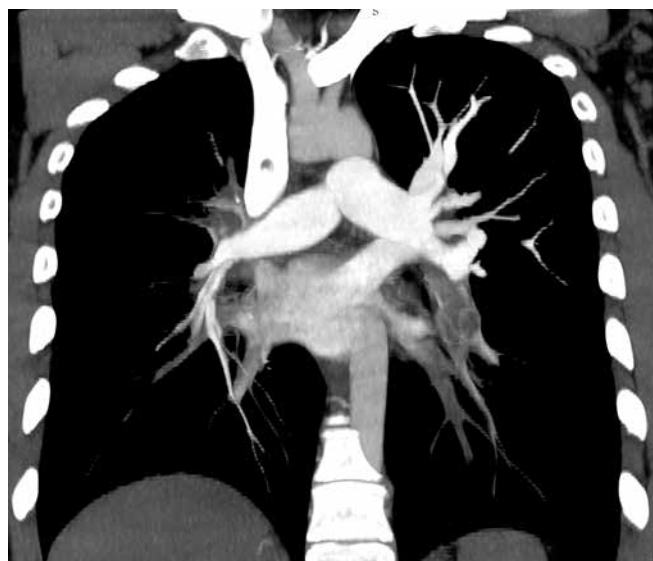


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиопульмонография пациента З. (повторная)
Fig. 3. Multispiral computed tomography angiopulmonography of patient Z. (repeated)

При анализе результатов лабораторных методов обследования обращает на себя внимание повышение количества эритроцитов ($5,5 \times 10^{12}/л$) и уровня гемоглобина (181 г/л) в клиническом анализе крови. По данным общего анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы значимых отклонений от нормы не выявлено. Электрокардиограмма представлена на рис. 2.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей: слева — ствол большой подкожной вены оперативно удален, культя длинная, в ее дистальном отделе — варикозный узел; на голени притоки неравномерно умеренно реканализированы; малая подкожная вена в средней и нижней трети окклюзирована, в верхней трети неравномерно реканализирована; общая подвздошная вена, внутренняя подвздошная вена проходимы, неравномерная слабая реканализация наружной подвздошной вены. Общая бедренная вена, глубокая вена бедра и поверхностная бедренная вена умеренно реканализированы; в малоберцовой вене кровоток удовлетворительный.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки с контрастированием в системе левой легочной артерии выявлено уменьшение распространенности и объема тромбов, остаточный объем поражения сосудистого русла составил примерно 30 % (рис. 3). Данные ЭхоКГ — без существенной динамики (см. табл. 1 и рис. 4).

Пациенту выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастом (рис. 5), выявлена дилатация полостей, образование в правом предсердии (дифференциальная диагностика между тромбом и миксомой), невыраженная циркулярная гипертрофия миокарда левого желудочка, признаки дефекта межпредсердной перегородки.

При проведении чреспищеводной ЭхоКГ (рис. 6) в полости правого предсердия визуализируется подвижное гиперэхогенное образование овальной формы с четкими

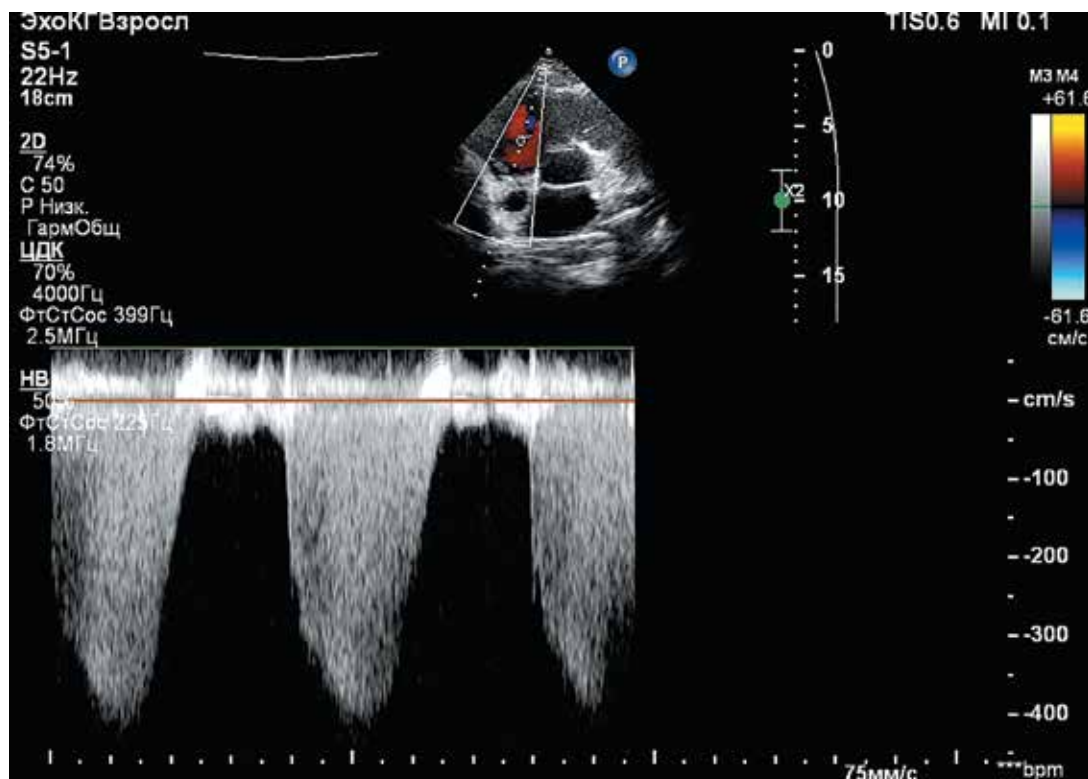


Рис. 4. Трансторакальная эхокардиограмма: апикулярная позиция, регургитация на трикуспидальном клапане (режим CW), систолическое давление в легочной артерии 80 мм рт. ст

Fig. 4. Transthoracic echocardiogram: apical position, tricuspid valve regurgitation (CW mode), systolic pressure in the pulmonary artery 80 mm Hg

контурами $3,2 \times 2,5$ см (миксома?) на тонкой ножке, которая крепится к задней стенке правого предсердия около устья нижней полой вены. Открытое овальное окно.

С учетом молодого возраста, наличия в анамнезе тромбоза глубоких вен, эпизодов рецидивирующей тромбоэмболии легочной артерии проведен скрининг на коагулопатии. Выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготная мутация гена протромбина (фактора 2) и приобретенная гипергомоцистеинемия.

На основании проведенного обследования пациенту поставлен следующий диагноз.

Основное заболевание — миксома правого предсердия, открытое овальное окно. Фоновое заболевание — тромбофилия смешанного генеза: наследственная — гетерозиготная мутация гена протромбина (фактора 2), приобретенная — гипергомоцистеинемия. Посттромботическая болезнь глубоких вен левой нижней конечности.

Осложнения: рецидивирующая ТЭЛА (последний рецидив от 19.10.2022). ХТЭЛГ, III функциональный класс (по классификации Всемирной организации здравоохранения), умеренный риск. Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса правого желудочка, III функциональный класс (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени.

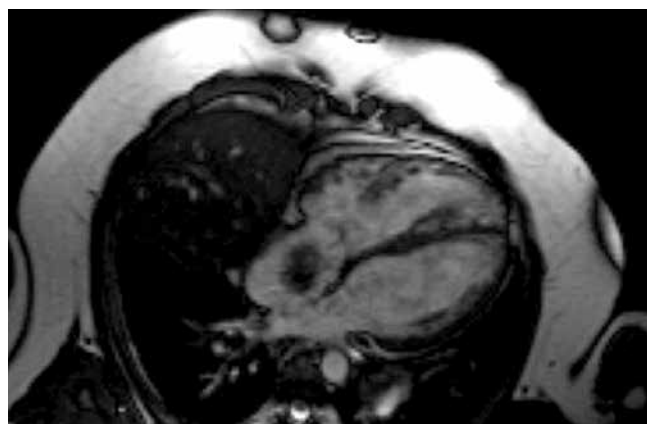


Рис. 5. Магниторезонансная томограмма сердца с отсроченным контрастированием гадолинием пациента З., T2ВИ, кинорежим, четырехкамерное сечение

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the heart with delayed gadolinium contrast of patient Z., T2WI, movie mode, four-chamber section

Сопутствующий диагноз: ожирение I степени.

В целях подтверждения диагноза ХТЭЛГ и решения вопроса об оптимальных методах лечения в апреле 2023 г. пациент З. госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, где 21.04.2023 ему успешно выполнены тромбэндартерэктомия из правой легочной артерии в условиях



Рис. 6. Чреспищеводная эхокардиография пациента З.
Fig. 6. Transesophageal echocardiography of patient Z.

циркуляторного ареста и глубокой гипотермии и удаление миксомы правого предсердия в условиях искусственного кровообращения и кровяной холодовой кардиopleгии: пластика трикуспидального клапана по Де Вега.

Патогистологическое исследование операционного материала показало крупный ($3,0 \times 2,0 \times 1,3$ см) гипоцеллюлярный пролиферат с миксоматозной морфологией, выраженными реактивными (кистозно-дегенеративными, сосудистыми, воспалительными, тромботическими) изменениями различных сроков давности.

Заключение по результатам МСКТ-ангиографии легочной артерии и ее ветвей (в сравнении с данными КТ от марта 2023 г.): дефект наполнения в правом предсердии и артериальном русле правой легочной артерии не определяется, за исключением субсегментарного линейного дефекта в районе позвонка L5; сохраняются в прежнем объеме признаки тромбоэмболии в левой нижней доле артерии с распространением в сегментарные ветви базальной пирамиды.

ЭхоКГ после выписки: данных о новообразовании в полости правого предсердия не выявлено и отсутствуют признаки ЛГ (см. табл. 1)

На настоящий момент состояние пациента удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует формирование ХТЭЛГ у пациента молодого возраста после рецидивирующей ТЭЛА. В представленном клиническом случае диагноз ХТЭЛГ был верифицирован спустя 4 года после перенесенного острого эпизода ТЭЛА. Согласно данным L. Guérin и соавт. [10], после перенесенного острого эпизода ТЭЛА частота ХТЭЛГ за 26 мес наблюдения не превышает 1,5 %, при этом время с мо-

мента появления первых симптомов до верификации диагноза обычно составляет несколько лет [11], что приводит к задержке специализированного лечения.

Сложности ранней диагностики связаны с неспецифическими клиническими проявлениями на начальных стадиях болезни, недостаточной настороженностью врачей.

ХТЭЛГ формируется, как правило, после рецидивирующей ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей и гиперкоагуляции с последующим обструктивным ремоделированием легочной артерии и развитием ЛГ [1, 3]. В нашем случае пусковым механизмом развития и прогрессирования ХТЭЛГ явилась ТЭЛА. Причем источником ТЭЛА могли быть эмболы — частички миксомы правого предсердия [12]. Так, по данным Y. Zhang с соавт., клинические проявления эмболии наблюдаются у 10 % пациентов с миксомой правого предсердия [13–15].

Следует отметить, что предикторами формирования ХТЭЛГ у данного пациента стали:

- сохранение и прогрессирование одышки и плохая переносимость физической нагрузки после перенесенной рецидивирующей ТЭЛА,
- стабильно высокие показатели расчетного систолического давления в легочной артерии и признаки изолированной правожелудочковой сердечной недостаточности по результатам ЭхоКГ,
- наличие остаточной обструкции легочных сосудов (по данным КТ легких).

Также у пациента имеются дополнительные predisposing факторы развития ТЭЛА и ХТЭЛГ: молодой возраст, тромбофилия смешанного генеза, тромбоз глубоких вен, отягощенный семейный тромботический анамнез, ожирение [16, 17].

Важно подчеркнуть, что единственным методом лечения миксомы правого предсердия считается срочное хирургическое удаление опухоли, которое должно быть выполнено как можно раньше, так как очень высок риск эмболизации. Основным методом лечения ХТЭЛГ принято считать тромбэктомию из легочной артерии [2, 3].

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует: редкий случай формирования у молодого пациента ХТЭЛГ как осложнение миксомы правого предсердия и рецидивирующей ТЭЛА на фоне генетически обусловленной тромбофилии, сложность этиологической диагностики ЛГ, а также положительный клинический эффект оперативного лечения (удаление миксомы правого предсердия и тромбэндартерэктомия из правой легочной артерии).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал 2021;(1):6–43. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal = Eurasian Heart Journal 2021;(1):6–43. (In Russ.). DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. и др. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019. Российский кардиологический журнал 2020;25(8):3848. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848
Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(8):3848. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3848
3. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). Eur Heart J 2022; 43(38):3618–731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
4. Leber L., Beaudet A., Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. Pulm Circ 2021;11(1): 2045894020977300. DOI: 10.1177/2045894020977300
5. Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2021;57(6):2002828. DOI: 10.1183/13993003.2002828-2020
6. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. Терапевтический архив 2019;91(9):77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343.
Chazova I.E., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N. et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive 2019;91(9): 77–87. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343
7. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53(1):180191572. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018
8. Bruce C.J. Cardiac tumours: Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart 2011;97(2):151–60. DOI: 10.1136/hrt.2009.186320.
9. Wang Z., Chen S., Zhu M. et al. Risk prediction for emboli and recurrence of primary cardiac myxomas after resection. J Cardiothorac Surg 2016;11:22. DOI: 10.1186/s13019-016-0420-4
10. Guérin L., Couturaud F., Parent F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014;112(3):598–605. DOI: 10.1160/TH13-07-0538
11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив 2018;90(9):101–9. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109
Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive 2018;90(9):101–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109
12. Захарова В.П., Руденко Е.В., Галахин К.А. и др. Миксомы сердца (морфологические аспекты). Киев: Книга плюс, 2003.
Zakharova V.P., Rudenko E.V., Galakhin K.A. Myxomas of the heart (morphological aspects). Kyiv: Kniga Plus; 2003. (In Russ.).
13. Zhang Y., Ye Z., Fu Y. et al. Characterizations of ischemic stroke complications in cardiac myxoma patients at a Single Institution in Eastern China. Neuropsychiatr Dis Treat 2021;17:33–40. DOI: 10.2147/NDT.S280641
14. Li H., Guo H., Xiong H. et al. Clinical features and surgical results of right atrial myxoma. J Card Surg 2016;31(1):15–7. DOI: 10.1111/jocs.12663
15. Raith E. Heart: cardiac myxoma. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 2009-03-01. Available at: <http://atlasgeneticsoncology.org/solid-tumor/5661/heart-cardiac-myxoma>
16. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Тереховская Ю.В. Клинические проявления и диагностика тромбоэмболии легочной артерии в рутинной клинической практике (данные Регионального сосудистого центра Рязанской области). Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2022;30(1):51–62. DOI: 10.17816/PAVLOVJ85405
Yakushin S.S., Nikulina N.N., Terekhovskaya Y.V. Clinical Manifestations and Diagnosis of Pulmonary Embolism in Routine Clinical Practice (Data from the Ryazan Regional Vascular Center). Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2022;30(1):51–62. (In Russ.). DOI: 10.17816/PAVLOVJ85405
17. Леонченко С.В. Генетические факторы венозного тромбоза в свете персонализированного подхода к лечению пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020;8(1):116–23. (In Russ.). DOI: 10.23888/hmj202081116-123
Leonchenko S.V. Genetic factors of venous thrombosis in the light of a personalized approach to the treatment of patients with venous thromboembolic complications. Nauka molody'x = Young Science (Eruditio Juvenium) 2020;8(1):116–23. (In Russ.). DOI: 10.23888/hmj202081116-123.

Благодарности:

Авторы выражают благодарность Д.И. Сучкову, врачу-рентгенологу МРТ комплексного диагностического центра Медицинского института им. Березина Сергея, за предоставление данных МРТ, а также Д.Н. Дойникову, заведующему отделением сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, за верификацию диагноза и оперативное лечение пациента.

Gratitude:

The authors express their gratitude to D.I. Suchkov, an MRI radiologist at the Integrated Diagnostic Center of the Sergey Berezin Medical Institute for providing MRI data, as well as D.N. Doynikov, head of the Department of Cardiovascular Surgery of the A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Emergency Situations of Russia, for verifying the diagnosis and surgical treatment of the patient.

Вклад авторов

В.Г. Окорочков, О.В. Евсина: консультирование пациента во время госпитализаций, подготовка текста статьи; редактирование и утверждение окончательного текста статьи;

В.А. Фомина, К.А. Ткаченко: ведение пациента; сбор и анализ источников литературы;

Н.В. Дубова и Р.М. Хашумов – инструментальное исследование данного пациента; подготовка текста статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства рекомендациям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Contribution of the authors

V.G. Okorokov, O.V. Evsina: patient counseling during hospitalizations, preparation of the text of the article; editing and approval of the final text of the article;

V.A. Fomina, K.A. Tkachenko: patient management; collection and analysis of literature sources;

Dubova N.V. and Khashumov R.M. – instrumental study of this patient; preparation of the text of the article.

All authors confirm that their authorship complies with the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

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

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Г. Окорочков / V.G. Okorokov: <https://orcid.org/0000-0003-3603-5160>

О.В. Евсина / O.V. Evsina: <https://orcid.org/0000-0002-6739-2817>

В.А. Фомина / V.A. Fomina: <https://orcid.org/0000-0003-1887-2715>

К.А. Ткаченко / K.A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0003-4488-9553>

Н.В. Дубова / N.V. Dubova: <https://orcid.org/0009-0005-9838-1853>

Р.М. Хашумов / R.M. Khashumov: <https://orcid.org/0000-0002-9900-0363>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Информированное согласие пациента на публикацию получено.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The patient's informed consent to the publication has been received.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K692>

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11

Контакты: Дина Хамитовна Хайбуллина dina.khaibullina@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности комбинированной терапии боли в нижней части спины (БНЧС), ассоциированной с остеоартритом (ОА) позвоночника, с использованием симптом-модифицирующего препарата замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA) Амбене® Био.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов с БНЧС, ассоциированной с ОА позвоночника, в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты получали препарат Амбене® Био по 2,0 мл внутримышечно через день общим курсом 10 инъекций. Часть пациентов с выраженным болевым синдромом продолжала получать ранее назначенные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После окончания курса лечения препаратом Амбене® Био оценивались общий эффект от проведенной терапии, изменение индивидуальной потребности в НПВП и наличие нежелательных явлений. Для определения состояния пациентов использовались различные шкалы и опросники.

Результаты. Все пациенты обратились за медицинской помощью в связи с обострением хронической БНЧС. По данным рентгенологического исследования пояснично-крестцового отдела позвоночника дегенеративно-дистрофические изменения выявлены в позвоночно-двигательных сегментах поясничного отдела позвоночника у всех пациентов и в крестцово-подвздошных суставах у части из них. Результаты проведенного лечения показали положительную динамику у 27 (90 %) пациентов в виде уменьшения болевого синдрома не только в нижней части спины, но и в периферических суставах. Из 13 пациентов, изначально получавших НПВП, 7 (53,8 %) уменьшили суточную дозу препарата, а 3 (23,1 %) смогли отказаться от приема НПВП. В 3 (23,1 %) случаях первоначальная дозировка НПВП осталась неизменной. Монотерапию препаратом Амбене® Био получали 17 (56,7 %) больных. Удовлетворенность лечением выразили все пациенты, из них 18 (60 %) человек оценили результат на «отлично», 7 (23,4 %) — на «хорошо» и 5 (16,6 %) — на «удовлетворительно».

Заключение. У всех пациентов терапия препаратом Амбене® Био как в монорежиме, так и в комбинации с НПВП дала положительный эффект, что выражалось в уменьшении интенсивности БНЧС по визуальной аналоговой шкале и улучшении функции периферических суставов. У 7 (23,3 %) пациентов уменьшение боли наблюдалось уже после 2-й инъекции препарата («эффект первой дозы»). В остальных случаях боль регрессировала позднее, но также в рамках курса лечения. Все пациенты показали высокую приверженность терапии, что объяснялось быстрым наступлением эффекта. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Амбене® Био для лечения БНЧС, ассоциированной с ОА позвоночника и в рамках генерализованного ОА, в том числе пациентам с коморбидными заболеваниями.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, скелетно-мышечная боль, пояснично-крестцовый отдел позвоночника, позвоночно-двигательный сегмент, остеоартрит позвоночника, генерализованный остеоартрит, периферический остеоартрит, лечение, SYSADOA, Амбене® Био

Для цитирования: Д.Х. Хайбуллина, Ю.Н. Максимов. Современные возможности терапии неспецифической боли в нижней части спины. Клиницист 2023;17(3):58–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K692>

Modern possibilities of therapy of nonspecific pain in the lower back

D.H. Khaibullina, Yu.N. Maksimov

Kazan State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Dina Khamitovna Khaibullina dina.khaibullina@mail.ru

Aim. To evaluate the effectiveness of combination therapy for low back pain (LBP) associated with spinal osteoarthritis (OA) using the Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) group drug Ambene® Bio.

Materials and methods. The study included 30 patients with LBP aged 40 to 65 years. Various scales and questionnaires were used to assess the patients' condition. All patients received Ambene® Bio 2.0 ml intramuscularly every other day for a total course of 10 injections. Some patients with severe pain continued to receive previously prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). After completing the course of treatment with Ambene® Bio, the overall effect of the therapy, changes in individual need for NSAIDs and the presence of adverse events were assessed.

Results. All patients sought medical care due to exacerbation of chronic LBP. X-ray examination of the lumbosacral spine revealed degenerative-dystrophic changes in the vertebral-motor segments of the lumbar spine in all patients and in some patients – in the sacroiliac joints. The treatment showed positive dynamics in 27 (90 %) patients in the form of pain reduction not only in the lower back but also in peripheral joints. Of the 13 patients initially receiving NSAIDs, 7 (53.8 %) reduced the daily dose of the drug, and 3 (23.1 %) were able to stop taking NSAIDs. In 3 (23.1 %) cases, the initial NSAID dosage remained unchanged. Monotherapy with Ambene® Bio was received by 17 (56.7 %) patients. All patients expressed satisfaction with the treatment, of which 18 (60 %) rated the result as "excellent", 7 (23.4 %) as "good" and 5 (16.6 %) as "satisfactory".

Conclusion. In all patients, therapy with Ambene® Bio, both in mono mode and in combination with NSAIDs, had a positive effect, which was expressed in the reduction of the intensity of LBP on visual analog scale, improvement of peripheral joint function. In 7 (23.3 %) patients pain reduction was observed after the second injection of the drug ("the effect of the first dose"). In other cases the pain regressed later, but also within the course of treatment. All patients showed high adherence to therapy, which was explained by the rapid onset of the effect. The results of the study allow us to recommend Ambene® Bio for the treatment of LBP associated with spinal OA and within generalized OA, including patients with comorbid conditions.

Keywords: low back pain, musculoskeletal pain, lumbosacral spine, vertebral-motor segment, spinal osteoarthritis, generalized osteoarthritis, peripheral osteoarthritis, treatment, SYSADOA, Ambene® Bio

For citation: Khaibullina D.H., Maksimov Yu.N. Modern possibilities of therapy of nonspecific pain in the lower back. Klinitsist = Clinician 2023;17(3):58–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-3-K692>

Введение

Актуальность боли в нижней части спины (БНЧС) обусловлена ее широкой распространенностью, а также медицинским, социальным и экономическим значением [1–9]. Для БНЧС показатель YLDs (Years Lived with Disability – годы, прожитые с ограничением жизнедеятельности) за период с 1995–2015 гг. возрос на 54 % [10–12]. Среди неспецифической (ноцицептивной) скелетно-мышечной боли на долю БНЧС, согласно различным исследованиям, приходится от 63 до 88 % [13–15]. Ноцицептивная боль может носить как острый, так и хронический (свыше 12 нед) характер [3, 13, 14, 16, 17]. Причиной ее возникновения может быть повреждение различных структур опорно-двигательного аппарата [4, 6, 17–22], вызываемое в том числе различными фенотипическими вариантами остеоартрита (ОА), включая ОА позвоночника [23, 24]. Известно, что генерализованный ОА преобладает у женщин, а его частота увеличивается с возрастом, что подтверждается эпидемиологическими исследованиями [25, 26]. Большое социально-экономическое значение ОА обусловлено ранней утратой трудоспособности, затруднением самообслуживания и значительным снижением качества жизни [27]. Также ОА относят к фактору риска развития коморбидных состояний [28–30].

Лечение неспецифической БНЧС, ассоциированной с дегенеративным поражением позвоночника, должно основываться на принципе комбинированной

терапии с учетом имеющихся коморбидных состояний. Отечественные и европейские рекомендации содержат назначение НПВП и симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) [30–32]. К данной группе относятся препараты, включающие гиалуроновую кислоту, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения сои и авокадо. В нескольких клинических исследованиях доказано противовоспалительное и хондропротективное действие SYSADOA при хорошем профиле безопасности [33, 34].

Цель исследования – оценка эффективности комбинированной терапии БНЧС, ассоциированной с ОА позвоночника, с использованием препарата группы SYSADOA Амбене® Био.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов с БНЧС в возрасте от 40 до 65 лет, из них 12 (40 %) мужчин и 18 (60 %) женщин; средний возраст составил 50 [43,5; 55] лет (табл. 1).

Кодировка диагноза осуществлялась по рубрике M54.5 «Боль внизу спины» МКБ-10.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 65 лет, наличие боли в спине на момент обращения, выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 40 мм. Критерии невключения в исследование: возраст до

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General characteristics of patients

Показатель Indicator	Значение Meaning
Пол, мужской/женский, n (%) Gender, male/female, n (%)	12 (40)/18 (60)
Возраст, лет (Me [Q2–Q3]) Age, years (Me [Q2–Q3])	50 [43,5; 55]
Индекс массы тела, кг/м ² (Me [Q2–Q3]) Body mass index, kg/m ² (Me [Q2–Q3])	24,8 [22,25; 26,65]
Длительность боли в спине, лет (Me [Q2–Q3]) Duration of back pain, years (Me [Q2 – Q3])	4 [2; 6]

40 и более 65 лет, применение препаратов SYSADOA в течение трех последних месяцев, наличие гиперчувствительности к компонентам препарата в анамнезе, беременность или лактация, соматическая патология в стадии декомпенсации.

На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включавшая данные анамнеза, антропометрии, физикального осмотра, данные шкал и опросников. Оценка выраженности БНЧС проводилась с использованием 100-миллиметровой ВАШ боли, субъективное состояние здоровья – по ВАШ здоровья, влияние БНЧС на повседневную активность – с помощью опросника Роланда–Морриса [12], качество жизни пациентов – по Европейскому опроснику оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Наличие дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночно-двигательных сегментах (ПДС) поясничного отдела позвоночника (ПОП) и в крестцово-подвздошных суставах (КПС) выявлялось посредством стандартного рентгенологического исследования.

Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением и получали препарат группы SYSADOA Амбене® Био по 2,0 мл внутримышечно через день общим курсом 10 инъекций. Также часть пациентов в период исследования продолжала получать ранее назначенную комбинированную терапию в связи с высокой (более 70 мм по ВАШ на момент начала исследования) интенсивностью боли, включавшую НПВП, витамины группы В и миорелаксанты. Препарат Амбене® Био назначался в соответствии с инструкцией компании-производителя (показания, противопоказания, дозировка, продолжительность терапии, возрастная категория пациентов). В проведенном исследовании не предусмотрена контрольная группа пациентов, так как оно было наблюдательным. Кроме того, пациенты с коморбидными заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца) продолжали получать ранее назначенную терапию сопутствующей патологии. Контроль

динамики симптомов и функции суставов осуществлялся через 7–10 дней после окончания курса терапии препаратом Амбене® Био. По окончании курса лечения врач оценивал общий эффект от проведенной терапии, изменение индивидуальной потребности в НПВП и наличие нежелательных явлений.

Для анализа мощности исследования был применен программный пакет Statistica, необходимый объем выборки составил 30 пациентов для получения статистически значимого результата при мощности 0,80 и p , равном 0,05. Статистическая обработка полученных результатов также проводилась с использованием программного пакета Statistica 12.0 и Excel. Проверка на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Описательный анализ включал определение медианы и квартилей (Me [Q2–Q3]) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ связанных групп основывался на определении значимости разницы показателей T-критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05 [35].

Результаты

Из 30 пациентов с БНЧС, принявших участие в исследовании, мужчин было 12 (40 %), женщин – 18 (60 %). Средний возраст пациентов равнялся 50 [43,5; 55] годам. Среди обследуемых у 15 (50 %) пациентов выявлен генерализованный ОА с поражением периферических суставов. При этом ОА коленных суставов диагностирован у 10 (33,3 %) пациентов, плечевых – у 9 (30 %), а ОА тазобедренных суставов и суставов кистей встречался с одинаковой частотой – по 5 (16,7 %) случаев. Частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов с БНЧС представлена в табл. 2.

Таблица 2. Частота встречаемости сопутствующей патологии

Table 2. Frequency of occurrence of concomitant pathology

Нозологическая форма Nosological form	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease	5 (16,7)
Гипертоническая болезнь Hypertension	10 (33,3)
Метаболический синдром Metabolic syndrome	6 (20,0)
Сахарный диабет Diabetes mellitus	8 (20,0)

Все пациенты обратились к врачу в связи с обострением хронической БНЧС. Средняя продолжительность БНЧС составила 4 [2;6] года, средняя длительность последнего обострения – 14 ± 3 дня. Боль носила

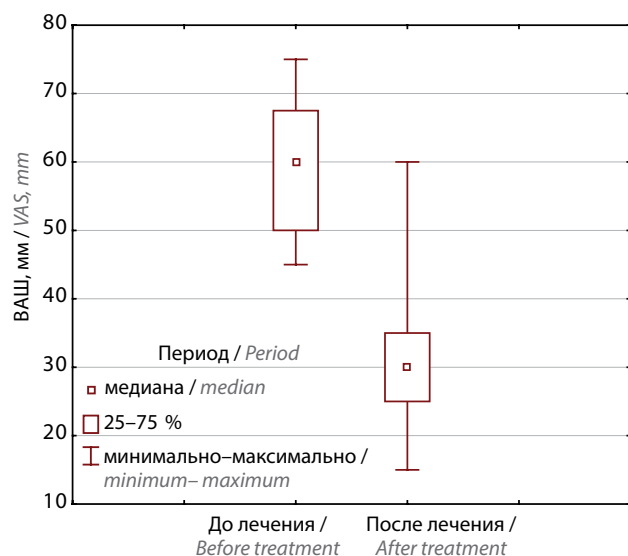


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)
Fig. 1. Dynamics of pain syndrome on a visual-analog scale (VAS)

ноцицептивный характер и на момент обращения ее интенсивность оценивалась в 60 [50; 67,5] мм по ВАШ. Обострение БНЧС во всех случаях провоцировалось физической нагрузкой, движениями (преимущественно наклонами вперед и ротацией туловища). У всех пациентов при выполнении глобальных тестов на подвижность позвоночника наблюдалось ограничение флексии и латерофлексии в гетеролатеральном по отношению к боли направлении. Болезненность при пальпации в ПДС ПОП отмечена во всех случаях, в КПС – у 18 (60 %) пациентов.

Проведенное рентгенологическое исследование выявило наличие начальных или умеренно выраженных дегенеративно-дистрофических изменений в межпоз-

воноквых дисках, телах позвонков, дугоотростчатых суставах ПОП и у части пациентов в КПС.

На фоне проводимой терапии у подавляющего большинства (27 пациентов, или 90 %) наблюдалась положительная клиническая динамика. Главным образом это касалось интенсивности болевого синдрома (ВАШ боли), которая статистически значимо ($p = 0,00002$) снизилась к концу курса лечения (рис. 1). Необходимо отметить, что в группе больных с генерализованным ОА уменьшение выраженности боли наблюдалось не только в нижней части спины, но и в периферических суставах.

Объективный осмотр после окончания курса терапии показал восстановление объема движений в ПОП и значительное уменьшение болезненности в ПДС ПОП и КПС при пальпации. Субъективная оценка динамики состояния здоровья и качества жизни самим пациентом проводилась с использованием ВАШ здоровья, опросников Роланда–Морриса и EQ-5D (табл. 3, рис. 2–4).

Из 13 пациентов, изначально получавших НПВП, 7 (53,8 %) отметили уменьшение суточной дозы препарата, а 3 (23,1 %) смогли отказаться от приема НПВП. Еще у 3 (23,1 %) больных первоначальная дозировка НПВП осталась неизменной. На рис. 5 отражена потребность в НПВП на фоне терапии Амбене® Био.

Значимое снижение болевого синдрома в течение курса лечения отметили 27 (90 %) пациентов, при том что 17 (56,7 %) из них получали в качестве медикаментозной терапии лишь препарат Амбене® Био. «Эффект первой дозы» наблюдался у 7 (23,3 %) пациентов после 2-й инъекции препарата. В 5 (16,7 %) случаях положительный эффект от терапии наблюдался после 5-й инъекции, в 9 (30 %) – после 8-й инъекции и в 6 (20 %) – после проведения полного курса (10-й инъекции).

Таблица 3. Динамика состояния здоровья и качества жизни пациентов
Table 3. Dynamics of health status and quality of life of patients

Шкала Scale	Показатель, Ме [Q2–Q3] Indicator, Me [Q2–Q3]		Значение p Value p
	до лечения before treatment	после лечения before treatment	
ВАШ боли, мм VAS of pain, mm	60 [50; 67,5]	30 [25; 35]	0,00002
ВАШ здоровья, мм VAS of health, mm	25 [20; 55]	70 [55; 80]	
EQ-5D, баллы EQ-5D, points	8 [5; 9,5]	2 [1; 4]	
Шкала Роланда–Морриса, баллы Roland–Morris scale, points	10 [7; 12]	2 [1; 4]	0,00007

Примечание. EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) – Европейский опросник оценки качества жизни, ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

Note. EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire, VAS – visual-analog scale.

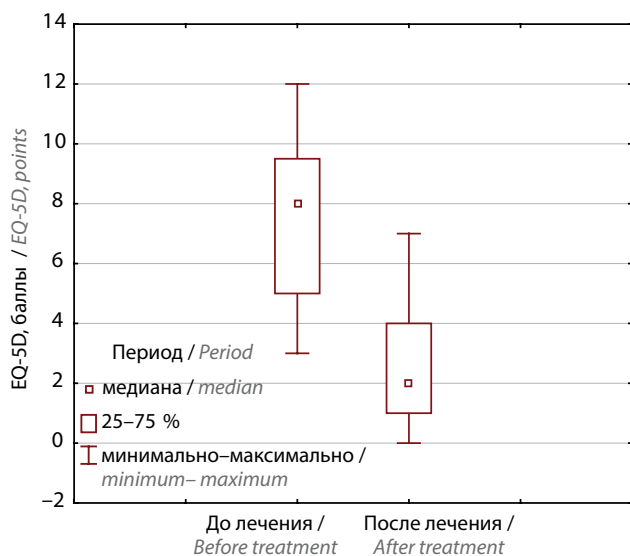


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни по Европейскому опроснику оценки качества жизни (EQ-5D)

Fig. 2. Dynamics of quality of life indicators according to the European Quality of Life Assessment Questionnaire (EQ-5D)

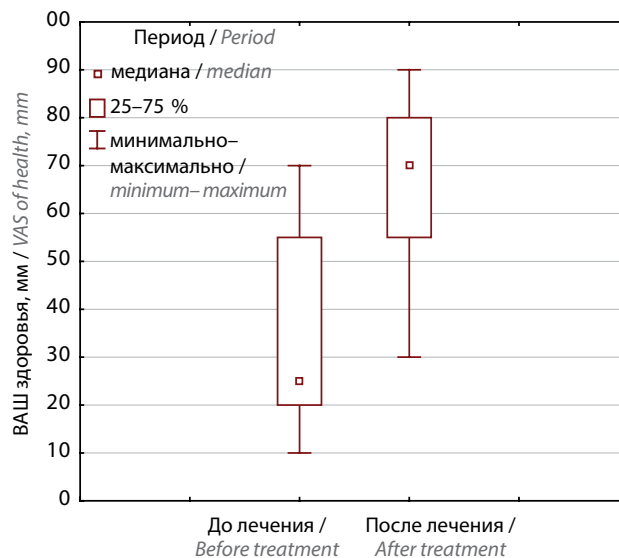


Рис. 4. Динамика субъективного состояния здоровья по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) здоровья

Fig. 4. Dynamics of the subjective state of health according to the visual-analog scale (VAS) of health

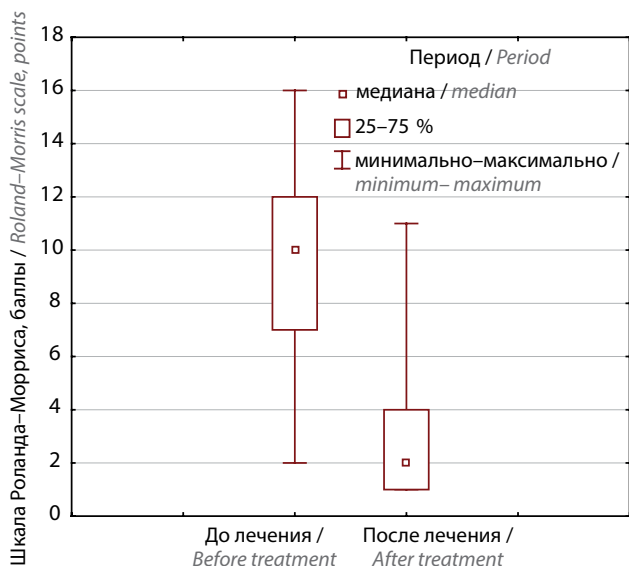


Рис. 3. Динамика влияния БНЧС на повседневную активность по шкале Роланда—Морриса на фоне терапии

Fig. 3. Dynamics of the influence of BNHS on daily activity on the Roland-Morris scale on the background of therapy

Приверженность к терапии проявили все включенные в исследование пациенты. Удовлетворенность лечением выразили также все пациенты, из них оценили результат как «отличный» 18 (60 %), «хороший» — 7 (23,4 %) и «удовлетворительный» — 5 (16,6 %) (рис. 6).

Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Обсуждение

БНЧС — одна из наиболее часто встречающихся причин, заставляющих обращаться за медицинской

помощью. Степень выраженности клинических проявлений обычно нарастает пропорционально длительности заболевания и возрасту пациента, достигая максимума в старших возрастных группах. В большинстве случаев БНЧС представлена неспецифической ноцицептивной болью, лечение которой регламентируется соответствующими клиническими рекомендациями. Традиционно в схему лечения включаются НПВП, миорелаксанты, комбинированные препараты витаминов группы В. При БНЧС, связанной с ОА позвоночника, КПС и тазобедренных суставов, актуально применение препаратов группы SYSADOA. У пациентов старших возрастных групп назначение НПВП ограничено наличием коморбидных состояний, что обосновывает применение препаратов с лучшим профилем безопасности.

Препарат Амбене® Био — это современный отечественный инъекционным хондропротектор, в составе которого комплекс полипептидов с молекулярной массой 300–600 Да (цитомедины, обладающие тканеспецифичной анальгетической и хондропротективной активностью [36]), мукополисахаридов, аминокислот, микро- и макроэлементов. Сырьем для производства препарата служит мелкая морская рыба. Технологии биоэкстракции, а также нано- и ультрафильтрация, используемые при производстве, позволяют получать высококачественный, очищенный от посторонних примесей препарат с фиксированным количеством действующего вещества (100 мг/мл), точным pH и определенным размером пептидов. Благодаря этому Амбене® Био обладает не только высокой эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности [37]. Последние исследования Амбене® Био показали,

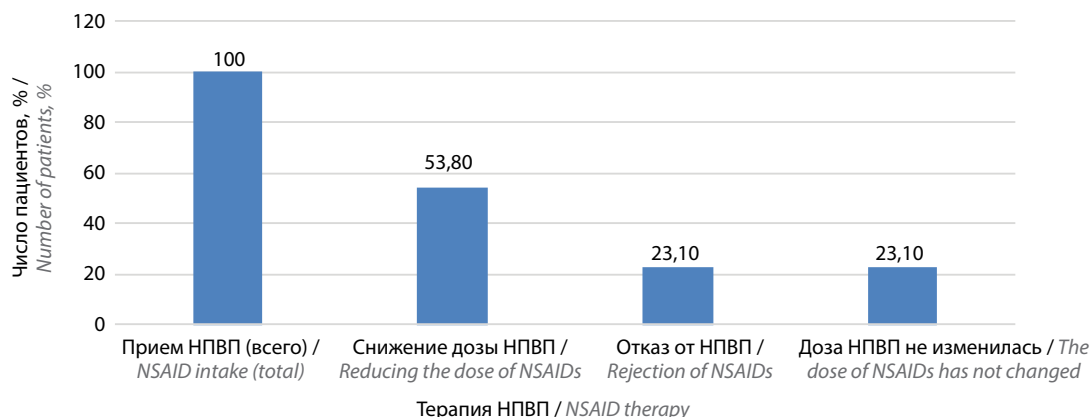


Рис. 5. Динамика потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) на фоне терапии Амбене® Био
Fig. 5. Dynamics of the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) against the background of Ambene® Bio therapy

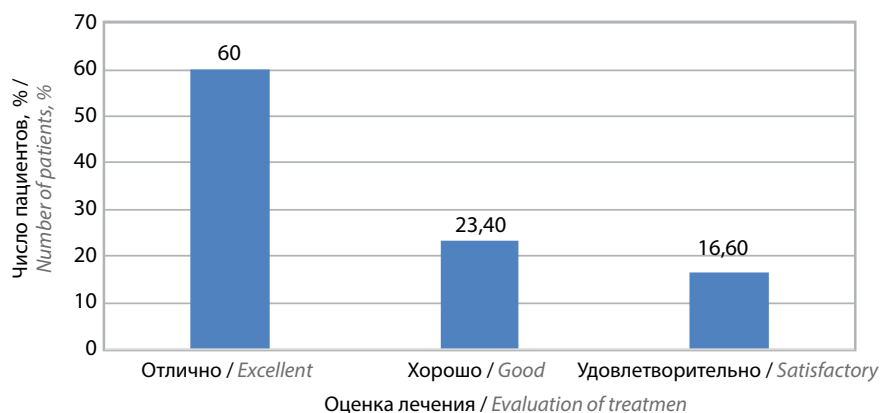


Рис. 6. Удовлетворенность пациентов лечением
Fig. 6. Patient satisfaction with treatment

что препарат не только уменьшает боль, но и способствует восстановлению нарушенных функций, оказывая патогенетическое действие на суставы, пораженные ОА [27]. Обезболивающий эффект препарата связан с угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией синтеза гиалуроновой кислоты, что в совокупности активирует репаративные процессы в хрящевой ткани.

В нашем исследовании препарат Амбене® Био использовался в рамках рутинной клинической практики в лечении пациентов с БНЧС, ассоциированной с ОА позвоночника. У всех пациентов проведенная терапия дала положительный эффект, что выражалось в купировании или уменьшении боли, улучшении функции ПДС ПОП и периферических суставов. У 7 (23,3 %) пациентов положительный клинический эффект наблюдался уже после 2-й инъекции препарата («эффект первой дозы»). В остальных случаях регресс боли наступал позднее, но также в рамках проводимого курса лечения. Среди пациентов, получавших НПВП в составе комбинированной терапии до начала курса лечения Амбене® Био, 23,1 % смогли прекратить дальнейший прием НПВП,

53,8 % уменьшили суточную дозу препарата, что свидетельствует о достаточно высоком противовоспалительном и обезболивающем эффекте Амбене® Био. У 3 (23,1 %) пациентов первоначальная дозировка НПВП не изменилась. Случаев увеличения дозы НПВП или необходимости перехода на другой противовоспалительный препарат не наблюдалось. Важно, что все пациенты продемонстрировали высокую приверженность терапии, что объяснялось быстрым наступлением эффекта и непродолжительным курсом лечения.

Ограничение данной работы — отсутствие контрольной группы, так как исследование носило наблюдательный характер.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую эффективность препарата Амбене® Био при хорошем профиле безопасности и переносимости, что делает возможным его применение в лечении БНЧС, ассоциированной с ОА позвоночника, в том числе у пациентов с коморбидными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Неспецифическая лумбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2015;7(4):101–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-101-109
Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Nonspecific low back pain: Causes, clinical picture, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2015;7(4):101–109. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-101-9
- Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
Podchufarova E.V., Yakhno N.N. Back pain. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (In Russ.).
- Bardin L.D., King P., Maher C.G. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care. *Med J Aust* 2017;206(6):268–73. DOI: 10.5694/mja16.00828
- Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боли в поясничной области. М.: МЕДпресс-информ, 2018.
Parfenov V.A., Isaikin A.I. Pain in the lumbar region. Moscow: MEDpress-inform, 2018. (In Russ.).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4
- Hartvigsen J., Hancock M.J., Kongsted A. et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet* 2018;391(10137):2356–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X
- Hurwitz E.L., Randhawa K., Yu H. et al. The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J* 2018;27(Suppl. 6):796–801. DOI: 10.1007/s00586-017-5432-9
- Clark S., Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet* 2018;391(10137):2302. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30725-6
- Buchbinder R., van Tulder M., Oberg B. et al. Low back pain: a call for action. *Lancet* 2018;391(10137):2384–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30488-4
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Давыдов О.С. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли* 2015;40(3–4):11–8.
Davydov O.S. The prevalence of pain syndromes and their impact on quality of life in the world and Russia according to the data of the Global Burden of Disease Study in the period 1990 to 2013. *Rossiyskiy Zhurnal Boli* = *Russian Journal of Pain* 2015;40(3–4):11–8. (In Russ.).
- Бахтадзе М.А., Лусникова И.В., Канаев С.П., Расстригин С.Н. Боль в нижней части спины: какие шкалы и опросники выбирать? *Российский журнал боли* 2020;18(1):22–8. DOI: 10.17116/pain20201801122
Bakhtadze M.A., Lusnikova I.V., Kanaev S.P., Rasstrigin S.N. Low back pain: which scales and questionnaires are preferable? *Rossiyskiy zhurnal boli* = *Russian Journal of Pain* 2020;18(1):22–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain20201801122
- Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* 2018;27(11):2791–803. DOI: 10.1007/s00586-018-5673-2
- Heuch I., Foss I.S. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother* 2013;59(2):127. DOI: 10.1016/S1836-9553(13)70166-8
- Исайкин А.И., Исайкина О.Ю. Боли в спине и остеопороз. *РМЖ*. 2019;9:33–9.
Isaykin A.I., Isaykina O.Yu. Back pain and osteoporosis. *Rossiyskiy Medicinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2019;9:33–9. (In Russ.).
- Парфенов В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью. *Медицинский совет* 2019;(1):40–5. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45
Parfenov V.A. Management of patients with chronic nonspecific lumbar pain. *Meditsinskiy Sovet* = *Medical Council* 2019;(1):40–5. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-1-40-45
- Koes B.W., van Tulder M., Lin C.W. et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2010;19(12):2075–94. DOI: 10.1007/s00586-010-1502-y
- Urits I., Burshtein A., Sharma M. et al. Low back pain, a comprehensive review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Curr Pain Headache Rep* 2019;23(3):23. DOI: 10.1007/s11916-019-0757-1
- Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med* 2001;344(5):363–70. DOI: 10.1056/NEJM20010210213440508
- Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet* 2017;389(10070):736–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30970-9
- Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики. *Практическая медицина* 2014;(2):17–20.
Akhmetov B.Kh., Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Gubeev B.E. Pain in the lower back: diagnostic nuances. *Prakticheskaya medicina* = *Practical medicine* 2014;(2):17–20. (In Russ.).
- Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Ахметов Б.Х., Губеев Б.Э. Роль функциональной патологии крестцово-подвздошного сустава в структуре боли в нижней части спины. *Российский журнал боли* 2015;1(46):66.
Maksimov Yu.N., Khaibullina D.Kh., Akhmetov B.Kh., Gubeev B.E. The role of functional pathology of the sacroiliac joint in the structure of pain in the low back. *Rossiyskiy zhurnal boli* = *Russian Journal of Pain* 2015;1(46):66. (In Russ.).
- Пизова Н.В. Принципы терапии спондилогенной дорсалгии с учетом коморбидности. *Ремедиум* 2015;(3):44–9.
Pizova N.V. Principles of therapy for spondylogenic dorsalgia, taking into account comorbidity. *Remedium* 2015;(3):44–9. (In Russ.).
- Мендель О.И., Никифоров А.С. Дегенеративные заболевания позвоночника, их осложнения и лечение. *РМЖ* 2006;14(4):34–9.
Mendel O.I., Nikiforov A.S. Degenerative diseases of the spine, their complications and treatment. *Rossiyskiy Medicinskiy Zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2006;14(4):34–9. (In Russ.).
- Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(10):580–92. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136
- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21(1):16–21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012
- Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2022;6(3):126–32. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132
Feklistov A.Yu., Vorobieva L.D., Alekseeva O.G. et al. Results of a non-interventional study «Colibri» to evaluate the efficacy

- and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. Rossijskij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal 2022;6(3):126–32 (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132
28. Kadam U.T., Jordan K., Croft P.R. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. Ann Rheum Dis 2004;63(4): 408–14. DOI: 10.1136/ard.2003.007526
 29. Чичасова Н.В. Остеоартроз и коморбидность: проблема выбора нестероидных противовоспалительных препаратов. Фарматека 2015;19(312):7–13. Chichasova N.V. Osteoarthritis and comorbidity: the problem of choosing non-steroidal anti-inflammatory drugs. Farmateka = Pharmateka 2015;19(312):7–13. (In Russ.).
 30. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension 2005;46(2):273–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000172753.96583.e1
 31. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):247–65. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265 Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):247–65 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
 32. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2019;49(3):337–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
 33. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология 2013;51(5):532–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1545
 - Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. Multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptoms and structure-modifying effects of the drug alflutop in patients with osteoarthritis of the knee joints. Message 1 — assessment of the symptom-modifying effect of the drug. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical Rheumatol 2013;51(5): 532–38. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1545
 34. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. Современная ревматология 2020;14(1):67–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73 Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: Evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2020;14(1):67–73 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-67-73
 35. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. С. Гланц. М.: Практика, 1998. Glants S. Medico-biological statistics: translated from English by S. Glants. Moscow: Praktika, 1998. (In Russ.).
 36. Денисов Л.Н., Платова А.И., Меншикова И.В., Лиля А.М. Остеоартрит — аспекты фармакотерапии. Современная ревматология 2018;12(2):97–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-97-102 Denisov L.N., Platova A.I., Menshikova I.V., Lila A.M. Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2018;12(2): 97–102. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-97-102.
 37. Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ®-Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. СПб., 2016. Report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of AMBENE®Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation. Saint Petersburg, 2016.

Вклад авторов

Оба автора принимали участие в сборе, анализе и интерпретации данных, разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия одобрена авторами, и они несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Д.Х. Хайбуллина: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, поиск, анализ, интерпретация данных литературы, написание первоначального варианта статьи, оформление статьи в соответствии с правилами журнала; Ю.Н. Максимов: получение, анализ и интерпретация данных литературы, редактирование статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

Authors' contributions

Both authors participated in the collection, analysis and interpretation of data, in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version is approved by the authors, and they are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to print; D.H. Khaibullina: the main contribution to the concept and design of the study is the search, analysis, interpretation of literature data, writing the initial version of the article, the design of the article in accordance with the rules of the journal; Yu.N. Maksimov: obtaining, analyzing and interpreting literature data, editing the article, final approval of the version for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Д.Х. Хайбуллина / D.H. Khaibullina: <https://orcid.org/0000-0001-6883-7649>
Ю.Н. Максимов / Y.N. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1430-9741>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Публикация статьи поддержана компанией «Промомед», что не повлияло на мнение авторов.

Financing. The publication of the article was supported by Promomed, which did not influence the opinion of the authors.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол наблюдательного исследования (№ 1а от 07.12.2022) одобрен локальным этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The protocol of the observational study (No. 1a dated 07.12.2022) was approved by the Local Ethics Committee of the Kazan State Medical Academy, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. All patients signed an informed consent to participate in the observational study.

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 подрисочными 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 подрисочной 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.