

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

TOM 19
VOL 19

No

1

2025

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ

ТРУДНОЛЕЧИМЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

НАРУШЕНИЯ РИТМА И ОБСТРУКТИВНОЕ АПНОЭ СНА

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

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

№ 1 ^{ТОМ 19} '25

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

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

Редакторы: Н.И. Андреева, Н.В. Жукова
Корректоры: А.Д. Жукова
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. 2025. Том 19.
№ 1. 1–88.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025
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 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными 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 подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

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

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

No 1 VOL. 19
'25

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

Founder: PH "ABV-Press"

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

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

Editors: N.I. Andreeva,

N.V. Zhukova

Proofreaders: A.D. Zhukova

Designer: E. V. Stepanova

Maker-up: O. V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

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

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

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

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

Periodicity: 4 issues per year.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Klinitsist. 2025. Vol. 19.

№ 1, 1–88.

© Design, layout
PH "ABV-Press", 2025

10,000 copies.

Free distribution.

Printed at the printing house
"LIDER PRINT"

26 St. Sverdlova, Podolsk,
Moscow region 142104

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITORS

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- В.С. Васенина, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина, А.А. Клименко*
Патогенетические особенности легочной гипертензии при системной склеродермии12

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- М.А. Громова, В.В. Цурко, К.Р. Микава*
Фенотипы пациентов с бессимптомной гиперурикемией, проживающих
в Российской Федерации21
- Ю.Д. Вайсман, А.М. Баймуханов, А.А. Евмененко, И.А. Булавина, М.В. Юняева,
Е.И. Котляревская, И.Л. Ильич, С.А. Термосесов*
Брадисистолические нарушения ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна29
- И.В. Пожаров, Е.В. Жилев, А.А. Клименко*
Возможности применения ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с труднолечимым
ревматоидным артритом (результаты ретроспективного исследования)39

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- И.В. Девальд, Е.А. Ходус, М.С. Бельснер, О.Л. Минакина, Д.С. Сташкевич*
Клинический случай и особенности течения дерматомиозита с антителами к Mi-247

ЛЕКЦИЯ

- Н.Г. Правдюк*
Ранний остеоартрит — современное состояние проблемы54

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Х.Д. Монгуш, А.В. Кыргыс, А.А. Донгак, М.Г. Жестикова*
Применение нейропротективной терапии при нетравматическом внутримозговом
кровоизлиянии: результаты открытого рандомизированного исследования62
- О.С. Левин, З.К. Гехаева*
Нейродегенеративные заболевания и деменция — роль дисфункции гематоэнцефалического
барьера (по материалам последних лет)74

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Тезисы докладов победителей конкурса молодых ученых и студентов
Всероссийского конгресса с международным участием «XIII Нестеровские чтения»85

CONTENTS

REVIEW

- V.S. Vassenina, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov, D. Yu. Andriyashkina, A.A. Klimenko*
Pathogenetic features of pulmonary hypertension in systemic sclerosis.12

ORIGINAL INVESTIGATION

- M.A. Gromova, V.V. Tsurko, K.R. Mikava*
Phenotypes of patients with asymptomatic hyperuricemia living in the Russian Federation.21
- Yu.D. Weissman, A.M. Baymukanov, A.A. Evmenenko, I.A. Bulavina, M.V. Yunyaeva, E.I. Kotlyarevskaya, I.L. Ilyich, S.A. Termosesov*
Bradyarrhythmias in patients with obstructive sleep apnea29
- I.V. Pozharov, E.V. Zhilyaev, A.A. Klimenko*
Therapeutic potential of interleukin 6 inhibitors in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis (results of a retrospective study)39

CASE REPORT

- I.V. Devald, E.A. Khodus, M.S. Belsner, O.L. Minakina, D.S. Stashkevich*
Clinical case and features of progression of dermatomyositis with anti-Mi2 antibodies.47

LECTION

- N.G. Pravdyuk*
Early osteoarthritis – current state of the art.54

PHARMACOTHERAPY

- Kh.D. Mongush, A.V. Kyrgys, A.A. Dongak, M.G. Zhestikova*
Use of neuroprotective therapy in nontraumatic intracranial hemorrhage: results of open-label randomized trial62
- O.S. Levin, Z.K. Gekhaeva*
Neurodegenerative diseases and dementia: the role of blood-brain barrier dysfunction (based on recent evidence)74

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Abstracts of the reports of the winners of the competition of young scientists, doctors and students of the All-Russian scientific and practical conference “XIII Nesterov readings”**85

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

В.С. Васенина¹, Н.А. Демидова^{1,2}, А.А. Кондрашов¹, Д.Ю. Андрияшкина¹, А.А. Клименко^{1,2}

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

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский пр-кт, 8

Контакты: Вера Сергеевна Васенина vasenina_ru@mail.ru

Системные заболевания соединительной ткани могут быть связаны с различными формами легочной гипертензии (ЛГ). Распространенность ЛГ варьируется среди различных системных заболеваний соединительной ткани, при этом системная склеродермия (ССД) имеет самый высокий показатель и составляет от 8 до 12 %. При ССД ЛГ является одним из тяжелых и жизнеугрожающих проявлений, что обуславливает необходимость изучения данной проблемы. Патогенез ЛГ при ССД различен и зависит от преимущественного поражения органов. ЛГ может быть представлена легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) (1-я группа) при изолированном поражении легочных сосудов или при более редких состояниях, таких как веноокклюзионная болезнь, портопультональная гипертензия, или при лекарственной токсичности. При поражениях левых камер сердца, таких как фиброз миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка или патология клапанов, развивается венозная ЛГ (2-я группа). При интерстициальных заболеваниях легких, таких как неспецифическая и обычная интерстициальная пневмония, может возникать ЛГ, связанная с поражением легких (3-я группа). Пациенты с ССД подвержены развитию тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии в связи с образованием антифосфолипидных антител, что может привести к хронической тромбоэмболической ЛГ (4-я группа). Характерным для ССД является сочетание у одного пациента нескольких причин формирования ЛГ. Многообразие патогенетических вариантов ЛГ при ССД требует индивидуального и комплексного диагностического подхода к каждому пациенту. Именно от варианта и патогенеза ЛГ зависят дальнейшая тактика ведения больного и определение показаний к назначению ЛАГ-специфической терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, легочная артерия, интерстициальное заболевание легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, среднее давление в легочной артерии, веноокклюзионная болезнь, антифосфолипидные антитела, ЛАГ-специфическая терапия

Для цитирования: Васенина В.С., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. и др. Патогенетические особенности легочной гипертензии при системной склеродермии. Клиницист 2025;19(1):12–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

Pathogenetic features of pulmonary hypertension in systemic sclerosis

V.S. Vasenina¹, N.A. Demidova^{1,2}, A.A. Kondrashov¹, D. Yu. Andriyashkina¹, A.A. Klimenko^{1,2}

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Prospekt, Moscow 117049, Russia

Contacts: Vera Sergeevna Vasenina vasenina_ru@mail.ru

Systemic connective tissue diseases may be associated with various forms of pulmonary hypertension (PH). The prevalence of PH varies among different systemic connective tissue diseases, with systemic scleroderma (SSc) having the highest rate, ranging from 8 to 12 %. With SSc, PH is one of the severe and life-threatening manifestations, which necessitates the study of this problem. The pathogenesis of PH in SSc varies and depends on the predominant organ damage. PH can be represented by pulmonary arterial hypertension (PAH) (group 1) with isolated damage to the pulmonary vessels, or with more rare conditions such as veno-occlusive disease, portopulmonary hypertension, or drug toxicity. Venous PH can also develop due to damage to the left chambers of the heart, such as myocardial fibrosis, diastolic dysfunction of the left ventricle, or valve pathology (group 2). PH associated with lung damage may develop due to interstitial lung

diseases, such as nonspecific and usual interstitial pneumonia (group 3). Patients with SSc are more susceptible to thrombosis and pulmonary embolism due to formation of antiphospholipid antibodies, which can lead to the development of chronic thromboembolic PH (group 4). A characteristic feature of SSc is that one patient may have several reasons for PH development. The variety of pathogenetic variants of PH in SSc requires personalized and comprehensive diagnostic approaches to each patient. Management of the patient and determination of indications for appointment of PAH-specific therapy depend on the variant and pathogenesis of PH.

Keywords: systemic sclerosis, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary artery, interstitial lung disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, catheterization of the right heart, pulmonary artery pressure, veno-occlusive disease, antiphospholipid antibodies, PAH-specific therapy

For citation: Vasenina V.S., Demidova N.A., Kondrashov A.A. et al. Pathogenetic features of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Klinitsist = The Clinician 2025;19(1):12–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K740>

Введение

Системная склеродермия (ССД) — это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением кожи и внутренних органов. Распространенность ССД в мире составляет примерно 176 случаев на миллион с ежегодной заболеваемостью 14 случаев на миллион населения [1]. При ССД в патологический процесс вовлекаются микроциркуляторное русло, кожа, легкие, сердце, органы желудочно-кишечного тракта, почки. По данным исследования когорты European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR), включившей 5850 пациентов с ССД, причиной смерти, непосредственно связанной с ССД, в 35 % случаев был легочный фиброз и в 26 % — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [2]. Легочная гипертензия (ЛГ) при ССД может быть обусловлена различными причинами. В данной статье сделан акцент на вариантах ЛГ при ССД.

Легочная гипертензия при системной склеродермии

Легочная гипертензия часто является поздним проявлением ССД и выявляется в течение 10–15 лет после установления диагноза [3]. Она определяется и классифицируется на основе гемодинамических профилей, полученных с помощью катетеризации правых отделов сердца, и характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст. [4]. Необходимо принимать во внимание значения давления заклинивания легочных капилляров (в норме <15 мм рт. ст.) и легочного сосудистого сопротивления (в норме <2 Ед Вуда).

Выделяют 5 групп ЛГ [5]:

- 1-я — ЛАГ;
- 2-я — ЛГ вследствие заболевания левых отделов сердца;
- 3-я — ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии;
- 4-я — ЛГ вследствие обструкции легочной артерии;
- 5-я — ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами.

Легочная гипертензия при ССД может относиться к четырем группам (рис. 1) [6].

У части больных ССД имеется поражение мелких легочных артериол и венул, что приводит к повышению давления в легочной артерии и прекапиллярной ЛГ. В этом случае ЛГ относится к 1-й группе. При ССД может поражаться сердце, фиброз миокарда и дисфункция левого желудочка могут приводить к ЛГ 2-й группы (вследствие патологии левых отделов сердца). При наличии интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) ЛГ может относиться к 3-й группе (вследствие хронического заболевания легких и/или гипоксии). При ССД повышен риск венозных тромбоэмболических осложнений, прежде всего вследствие образования антифосфолипидных антител. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее последствия при ССД в редких случаях могут приводить к хронической тромбоэмболической ЛГ, относящейся к 4-й группе [6]. Характерным для ССД является сочетание у одного пациента нескольких причин формирования ЛГ, что требует индивидуального подхода к каждому пациенту для выбора правильной тактики диагностики и лечения.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

Наиболее частой формой ЛГ при ССД является ЛАГ. Распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет от 6,4 до 9 % [7, 8]. В метаанализе, включившем 3818 пациентов с ССД с подтвержденной ЛГ, по данным катетеризации правых отделов сердца ЛАГ наблюдалась в 63 % случаев [7]. Частота ЛАГ, ассоциированной с ССД (ССД–ЛАГ), у пациентов с лимитированной и диффузной формами составляет 0,4 и 1,25 случая на 100 пациенто-лет соответственно [9]. Смертность, связанная с ЛАГ при ССД, остается высокой, несмотря на доступность ЛАГ-специфической терапии. В метаанализе G. Lefèvre и соавт. 1- и 3-летняя выживаемость больных составила 81 и 52 % соответственно [10].

Гистологически ССД–ЛАГ имеет много общих характеристик с идиопатической ЛАГ, в частности гиперплазию интимы, гипертрофию меди и ангиопролиферативные поражения [11]. Патологический

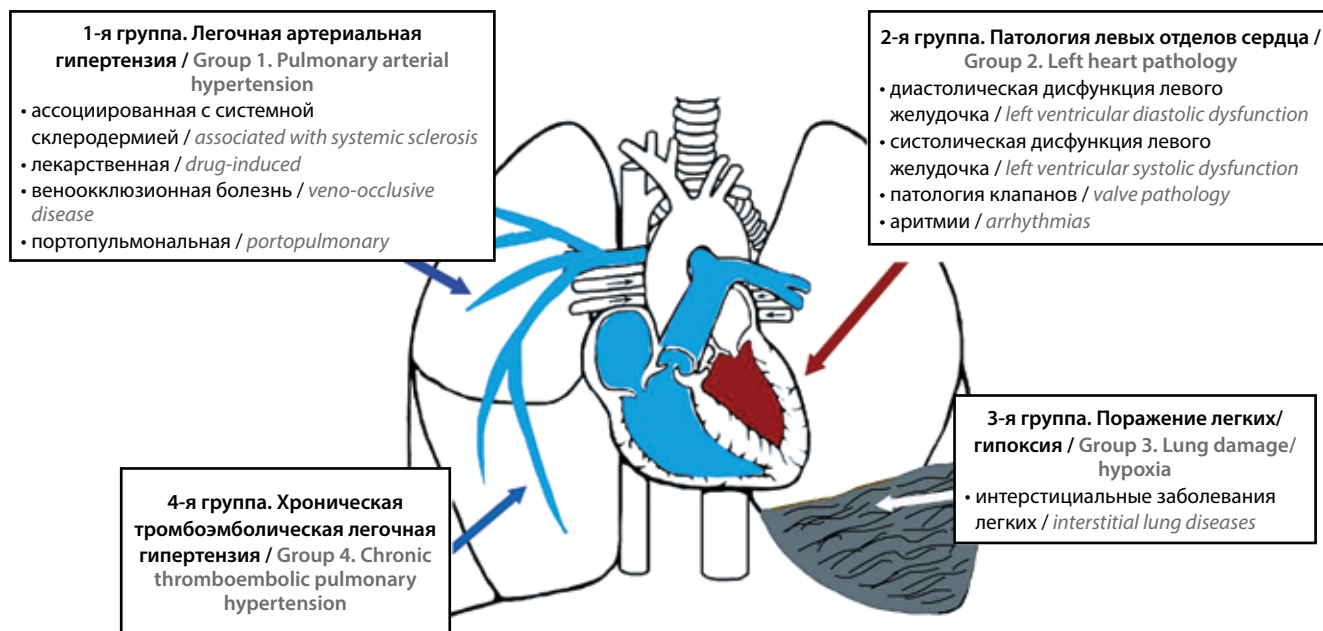


Рис. 1. Группы легочной гипертензии при системной склеродермии (воспроизводится с изменениями из [6] согласно лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>)

Fig. 1. Pulmonary hypertension groups in systemic scleroderma (reproduced with modifications from [6] under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>)

процесс характеризуется плексиформной перестройкой артерий, пролиферацией в их стенке гладкомышечных, эндотелиальных клеток, фибробластов, миофибробластов и перицитов, редуцированием прекапиллярных артерий и повышенной периваскулярной инфильтрацией воспалительными клетками (В- и Т-лимфоцитами, тучными, дендритными клетками, макрофагами) [12]. Вместе с тем ССД–ЛАГ и идиопатическая ЛАГ имеют и некоторые отличия в патогенезе, гистологических, гемодинамических и клинических характеристиках. Примечательно, что при ССД–ЛАГ в легочной артерии наблюдается меньше плексиформных поражений и больше распространен фиброз интимы артерий, чем при идиопатической ЛАГ [13], а также более характерно поражение легочных вен и венул, что может напоминать гистологическую картину веноокклюзионной болезни легких (ВОБЛ) [14, 15].

При ССД–ЛАГ возрастает роль провоспалительных медиаторов в развитии ремоделирования сосудов. Это происходит за счет локального воспаления и нарушения ангиогенеза в ткани легкого. К эндотелиальной дисфункции при ССД приводят такие факторы, как эндотелин 1, вызывающий вазоконстрикцию, и фактор роста эндотелия сосудов, влияющий на ангиогенез и стимулирующий фиброз. В работе Y. Shirai и соавт. установлено, что у пациентов с ССД воздействие высоких концентраций пентраксина 3 может подавлять васкулогенез и способствовать таким сосудистым проявлениям, как язвы пальцев кистей и ЛАГ [16]. Повышенная экспрессия эндотелиальными клетками МРС-1 (monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный

хемоаттрактантный белок 1) и VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1) стимулирует дифференцировку лейкоцитов и усиливает воспаление [17]. Обструктивное ремоделирование легочного сосудистого русла приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с последующим развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Для пациентов с ССД–ЛАГ характерны более выраженное снижение сократительной способности правого желудочка и повышение уровня N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида, чем у пациентов с идиопатической ЛАГ, что отражается в сниженной способности правого желудочка компенсировать возрастающее давление в легочной артерии [18–20]. Причиной более выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ССД–ЛАГ может быть и формирование воспалительного инфильтрата и фиброза, часто обнаруживаемых в эндомиокарде при исследовании секционных и гистологических препаратов ткани правого желудочка [18, 21].

Легочная артериальная гипертензия, связанная с применением лекарственных препаратов при системной склеродермии

Легочная артериальная гипертензия при ССД может развиваться в результате воздействия лекарственных препаратов. Данная форма относится к 1-й группе в классификации ЛГ. Препаратом, возможно влияющим на развитие ЛАГ, является циклофосфамид,

который часто используется в лечении ССД при быстро прогрессирующем течении с вовлечением легких и сердца [22]. Известно, что алкилирующие агенты, особенно циклофосфамид, повышают риск развития ВОБЛ [23], однако точный механизм развития ЛАГ при применении циклофосфамида еще обсуждается. В исследованиях на крысах введение циклофосфамида вызывало гипертрофию меди артериол, трансмуральную инфильтрацию воспалительными клетками, утолщение стенок венул по данным гистологических срезов и увеличение соотношения массы правого желудочка к массе тела [24]. Развитие ЛАГ вследствие применения циклофосфамида подтверждается данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца, причем в ряде случаев отмечается возможность обратного развития ЛАГ после отмены терапии циклофосфамидом [25, 26].

Имеются данные о развитии ЛАГ на фоне применения ритуксимаба [13, 27], однако незначительное количество описанных клинических случаев в литературе позволяет предположить, что такое действие ритуксимаба встречается крайне редко. Стоит отметить, что в представленных случаях циклофосфамид и ритуксимаб назначались пациентам в связи с онкологическими заболеваниями. Роль этих препаратов в развитии ЛГ у пациентов с ССД на данный момент не определена.

Портопультмональная легочная артериальная гипертензия

Портопультмональная ЛАГ развивается на фоне портальной гипертензии: повышение давления в портальной вене распространяется на нижнюю полую вену, а затем на правые отделы сердца и легочную артерию. Портальная гипертензия может как развиваться вследствие различных заболеваний печени, так и быть самостоятельной патологией. При ССД возможно возникновение портальной гипертензии, не связанной с циррозом печени. Имеется достаточное количество сообщений о развитии идиопатической портальной гипертензии у пациентов с ССД [28–30].

При ССД, как и при идиопатической портальной гипертензии, отмечено повышение уровня TGF- β (transforming growth factor β , трансформирующий фактор β) и фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови. Они также обнаруживаются в пораженных фиброзом коже и портальных трактах [31, 32].

Другими причинами портальной гипертензии при ССД могут стать аутоиммунные заболевания печени, такие как первичный билиарный холангит, реже — первичный склерозирующий холангит. Первичный билиарный холангит является самым распространенным ассоциированным заболеванием печени при ССД [33]. В работе G. Lepri и соавт. наличие первичного билиарного холангита не ассоциировалось с повышением частоты ЛАГ у пациентов с ССД [34]. Однако в иссле-

дованиях T. Ikawa и соавт., H. T. Meitei и соавт. оценивалась роль в развитии ЛАГ маркера активного воспаления, связанного с миграцией клеток CCR6+ и коррелирующего с тяжестью аутоиммунных заболеваний (C-C motif ligand 20, CCL20). Уровень CCL20 у пациентов с ССД положительно коррелировал со значением систолического давления в легочной артерии, а также значимо повышался при наличии антимитохондриальных антител M2, характерных для первичного билиарного холангита [35, 36]. Эта ассоциация может указывать на иммунологическую взаимосвязь первичного билиарного холангита и ЛАГ при ССД.

Веноокклюзионная болезнь легких

Веноокклюзионная болезнь легких — редкая форма ЛГ со значительным вовлечением легочных венул и вен. Заболеваемость ВОБЛ составляет 0,5 случая на миллион населения в год [37]. Эта патология является генетически-опосредованным заболеванием, связанным с мутацией в гене *EIF2AK4* [38]. Воздействие алкилирующих химиотерапевтических агентов или органических растворителей — серьезный фактор риска развития этого заболевания [39]. Также была признана связь ВОБЛ с ССД [40]. Гистологически заболевание характеризуется утолщением интимы, дилатацией альвеолярных капилляров и развитием окклюзионного венозного фиброза. В большинстве случаев присутствуют ангиопролиферативные проявления, идентичные тем, которые наблюдаются при гемангиоматозе легочных капилляров. Также может наблюдаться поражение легочной артерии в виде фиброза интимы и гипертрофии меди. Плексиформные поражения при ВОБЛ не отмечаются [41]. Диагноз может быть заподозрен на основании результатов функциональных легочных тестов (часто наблюдается выраженное снижение диффузионной способности легких: <50 % от должных значений), анализа газов артериальной крови (тяжелая гипоксемия) и компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением (характерны ретикулярные и центрилобулярные изменения по типу «матового стекла», узелки и увеличение лимфатических узлов средостения). В исследовании S. Günther и соавт. оценивались изображения компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением у 26 пациентов с ССД и прекапиллярной ЛГ. Ретикулярные изменения наблюдались у 89 % пациентов, центрилобулярные изменения по типу «матового стекла» — у 46 %, медиастинальная лимфаденопатия — у 58 %. Наличие ≥ 2 вышеперечисленных рентгенологических признаков ассоциировалось с последующим отеком легких после начала ЛАГ-специфической терапии [42]. В работе P. Dorfmueller и соавт. сравнивали образцы легочной ткани 8 пациентов с ССД–ЛАГ и 29 пациентов с идиопатической ЛАГ. Обструктивные поражения легочных вен и венул присутствовали у 75 % пациентов с ССД–ЛАГ

и только у 17 % в группе идиопатической ЛАГ [14]. Поражение легочных вен/капилляров связано с неблагоприятным прогнозом, ограниченным ответом на терапию ЛАГ и риском отека легких при назначении ЛАГ-специфических препаратов [43]. Таким образом, следует рассмотреть возможность наличия компонента ВОБЛ в случае возникновения клинического ухудшения после начала ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ССД. В связи с низкой выживаемостью при ВОБЛ рекомендуется раннее направление на трансплантацию легких [44].

Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца

Легочная гипертензия, связанная с патологией левых отделов сердца, возникает на фоне высокого давления в левом предсердии, что приводит к ретроградному повышению давления в легочных венах, и представляет собой легочную венозную гипертензию [45]. Среди всех пациентов с выявленной ЛГ этот тип является наиболее распространенным (до 80 %) [46].

Причинами, приводящими к венозной ЛГ при ССД, могут быть сердечная недостаточность вследствие поражения миокарда с развитием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, патология проводящей системы сердца или клапанного аппарата [47, 48]. При ССД наблюдается высокая распространенность сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [49]. Специфичное для ССД микроваскулярное повреждение приводит к диффузному мелкоочаговому ишемическому поражению миокарда. Впоследствии формируются очаги некроза и фиброза, что приводит к диастолической дисфункции желудочков, выявляемой при ЭхоКГ. Частота поражения сердца при ССД составляет 15–35 % [2, 47], при этом частота развития ЛГ 2-й группы на фоне ССД достоверно неизвестна. В крупных метаанализах показано, что у пациентов с ССД–ЛАГ может недооцениваться посткапиллярный компонент ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, поскольку последняя может быть скрытой [50, 51]. Для выявления скрытой диастолической дисфункции при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. могут использоваться нагрузочные тесты или тест с жидкостной провокацией. По данным некоторых авторов, быстрая инфузия (в течение 5–10 мин) 500 мл (7–10 мл/кг) физиологического раствора приводит к увеличению давления заклинивания в легочной артерии ≥ 18 мм рт. ст. при наличии диастолической дисфункции левого желудочка, что указывает на скрытую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, хотя необходимы валидация и долгосрочная оценка этого метода [52]. С помощью теста с жидкостной провокацией в исследовании B.D. Fox и соавт. 11 % пациентов с ССД–ЛАГ было переквалифицировано во 2-ю группу ЛГ [51]. При оценке регистра PHAROS M.R. Lammi

и соавт. отметили, что у 30 % ($n = 120$) пациентов при повторной катетеризации правых отделов сердца диагноз ЛАГ был изменен на ЛГ 2-й группы [53]. Последние данные свидетельствуют о том, что пассивное поднятие нижних конечностей пациента во время катетеризации правых отделов сердца также может помочь распознать скрытую сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса [54]. Таким образом, дифференциальная диагностика между ССД–ЛАГ и ССД с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, должна проводиться с учетом факторов риска (артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет), данных электрокардиографии, размера левого предсердия и маркеров диастолической дисфункции при ЭхоКГ. В сомнительных случаях можно использовать дополнительные методы диагностики.

Наличие у пациента с ССД повышения давления в легочной артерии и дисфункции левого или обоих желудочков сердца может потребовать дальнейших инструментальных исследований, таких как магнитно-резонансная томография или скintiграфия сердца, для уточнения природы поражения сердца и ЛГ [55, 56].

Легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких

К заболеваниям легких, ассоциированным с развитием ЛГ 3-й группы, относятся хроническая обструктивная болезнь легких, ИЗЛ, обструктивное апноэ сна, бронхиальная астма и муковисцидоз [45]. У пациентов с ССД ЛГ 3-й группы в подавляющем большинстве случаев является следствием ИЗЛ. По разным данным, рентгенологические признаки ИЗЛ имеются на момент обследования или обнаруживаются в ходе заболевания у 65–80 % пациентов [57, 58]. У большинства пациентов с ИЗЛ значимое поражение легочной ткани и повышение давления в легочной артерии не возникают, однако при прогрессирующей ССД с ИЗЛ часто выявляется ЛГ, что значительно ухудшает прогноз заболевания [59]. Предполагается несколько возможных путей развития ЛГ вследствие ИЗЛ. Один из них связан с гипоксической вазоконстрикцией в ответ на гипоксемию. Изначально этот механизм является адаптивным и улучшает оксигенацию венозной крови за счет перераспределения кровотока в легочных сосудах в более вентилируемые области. Со временем процесс переходит в фазу патологического ремоделирования сосудов гипervентилируемых областей и гиперперфузии в пораженных участках легкого, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения. Также предполагается участие провоспалительных медиаторов в развитии ремоделирования сосудов за счет локального воспаления и нарушения ангиогенеза в ткани легкого. При данной форме ЛГ давление в легочной артерии и правом желудочке повышается

в ответ на увеличение легочного сосудистого сопротивления, т. е. ЛГ является прекапиллярной [60].

В нескольких исследованиях сообщалось о более низкой выживаемости пациентов с ССД и ЛГ, связанной с ИЗЛ (ССД–ИЗЛ–ЛГ), по сравнению с больными ССД–ЛАГ [61–63]. В метаанализе 2013 г. 3-летняя выживаемость составила 56 % в группе пациентов с ССД–ЛАГ и 35 % в группе ССД–ИЗЛ–ЛГ [10]. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза при ССД–ИЗЛ–ЛГ являются наличие диффузной формы ССД, повышение легочного сосудистого сопротивления, снижение диффузионной способности легких, хроническая болезнь почек и меньшая дистанция в тесте 6-минутной ходьбы [61, 64].

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия при системной склеродермии

Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (4-я группа ЛГ) возникает в результате стойкой обструкции легочных артерий из-за не полностью разрешившейся острой легочной эмболии. Такая ЛГ может развиваться без предшествующего венозного тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что создает сложности в ее диагностике [65]. Обструкция легочных артерий или артериол тромботическими массами приводит к постепенному развитию прекапиллярной ЛГ. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ ESC (European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологии) и ERS (European Respiratory Society, Европейское респираторное общество) 2022 г. у всех больных с персистирующей или впервые возникшей одышкой или ограничением физической нагрузки после ТЭЛА рекомендуется дальнейшее диагностическое обследование для оценки хронической тромбоэмболической ЛГ [66]. Пациентам с симптомами и дефектами перфузии легких после 3 мес адекватной антикоагулянтной терапии по поводу острой ТЭЛА рекомендуется выполнить ЭхоКГ, оценить уровень N-терминального фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида и обратиться в экспертный центр легочной гипертензии [22, 67, 68].

При ССД хроническая тромбоэмболическая ЛГ развивается крайне редко и прежде всего связана

с наличием антифосфолипидных антител, повышающих риск тромбоза глубоких вен, обычно являющегося источником ТЭЛА. Антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину) встречаются примерно у 6–14 % пациентов с ССД [69]. Проводилось несколько популяционных исследований, в которых оценивался риск тромбоэмболических осложнений при ССД в сравнении с общей популяцией. В Канаде среди 1245 человек с ССД показатели заболеваемости ТЭЛА и тромбозом глубоких вен составили 3,47 и 3,48 на 1000 человеко-лет соответственно, тогда как эти показатели в группе без ССД составили 0,78 и 0,76 на 1000 человеко-лет среди 12670 человек [70]. В Тайване наблюдали 1895 пациентов с ССД и 7580 пациентов контрольной группы в течение 10 128 и 46488 человеко-лет соответственно. После поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания риски тромбоза глубоких вен и ТЭЛА среди пациентов с ССД были в 10,5 и 7,0 раз выше, чем у пациентов контрольной группы. Вероятность развития тромбоза глубоких вен и ТЭЛА увеличивалась в течение нескольких лет после установления диагноза ССД [71]. Имеются данные о взаимосвязи между наличием антифосфолипидных антител и повышением систолического давления в легочной артерии по результатам ЭхоКГ у больных ССД [72].

Заключение

Легочная гипертензия входит в группу тяжелых проявлений ССД с неблагоприятным прогнозом, что обуславливает активное изучение этой проблемы в настоящее время. ЛГ при ССД может не только относиться к ЛАГ, но и быть следствием поражения сердца, легких, хронической ТЭЛА или более редких состояний, таких как портальная гипертензия, ВОБЛ, лекарственная токсичность. При наличии у пациента с ССД одышки и/или повышения систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ следует провести комплексное обследование для определения группы и гемодинамического класса ЛГ. Именно выяснение причины и механизма развития ЛГ при ССД позволит определить правильную тактику лечения, увеличить выживаемость пациентов и улучшить прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bairkdar M., Rossides M., Westerlind H. et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(7):3121–33. DOI: 10.1093/rheumatology/keab190
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. Bahi M., Li C., Wang G., Korman B.D. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to bench and back again. *IJMS* 2024;25(9):4728. DOI: 10.3390/ijms25094728
4. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал* 2024;29(11):6161. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161

- Avdeev S.N., Barbarash O.L., Valieva Z.S. et al. 2024 Clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2024;29(11):6161. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6161
5. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
 6. Haque A., Kiely D.G., Kovacs G. et al. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2021;30(161):210053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2021
 7. Avouac J., Aïrò P., Meune C. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37(11):2290–8. DOI: 10.3899/jrheum.100245
 8. Rubio-Rivas M., Homs N.A., Cuartero D., Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(1):102713. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102713
 9. Hachulla E., De Groote P., Gressin V. et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1831–9. DOI: 10.1002/art.24525
 10. Lefèvre G., Dauchet L., Hachulla E. et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65(9):2412–23. DOI: 10.1002/art.38029
 11. Hassoun P.M. The right ventricle in scleroderma (2013 Grover Conference Series). *Pulm Circ* 2015;5(1):3–14. DOI: 10.1086/679607
 12. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019;53(1):1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018
 13. Montrone D., Correale M., Franzese M.G. et al. Pulmonary arterial hypertension in a chronic lymphocytic leukemia patient in treatment with rituximab. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16 Suppl 1:S65. DOI: 10.2459/JCM.0b013e3283621adf
 14. Dorfmueller P., Humbert M., Perros F. et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Human Pathol* 2007;38(6):893–902. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.022
 15. Dorfmueller P., Montani D., Humbert M. Beyond arterial remodelling: pulmonary venous and cardiac involvement in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010;35(1):6–8. DOI: 10.1183/09031936.00081009
 16. Shirai Y., Okazaki Y., Inoue Y. et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(2):498–507. DOI: 10.1002/art.38953
 17. Atzeni F., Gerardi M.C., Barilaro G. et al. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14(1):69–82. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1411190
 18. Overbeek M.J., Mouchaers K.T., Niessen H.M. et al. Characteristics of interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in right ventricles of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 2010;2010:604615. DOI: 10.1155/2010/604615
 19. Tedford R.J., Mudd J.O., Girgis R.E. et al. Right ventricular dysfunction in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Circ Heart Fail* 2013;6(5):953–63. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000008
 20. Mathai S.C., Bueso M., Hummers L.K. et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35(1):95–104. DOI: 10.1183/09031936.00074309
 21. Hsu S., Kokkonen-Simon K.M., Kirk J.A. et al. Right ventricular myofilament functional differences in humans with systemic sclerosis-associated *versus* idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2018;137(22):2360–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033147
 22. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M. et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61(1):2200879. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022
 23. McGee M., Whitehead N., Martin J., Collins N. Drug-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56(9):801–9. DOI: 10.1080/15563650.2018.1447119
 24. Ranchoux B., Günther S., Quarek R. et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 2015;185(2):356–71. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.10.021
 25. Javed A., Medina Y., Bux A. et al. Rare case of reversible pulmonary arterial hypertension secondary to cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy. *Cureus* 2022;14(6):e26207. DOI: 10.7759/cureus.26207
 26. Suzuki T., Tsujino I., Harabayashi W. et al. Pulmonary arterial hypertension in an 80-year-old man with long-term use of cyclophosphamide. *Respir Med Case Rep* 2023;44:101867. DOI: 10.1016/j.rmcr.2023.101867
 27. Plosker G.L., Figgitt D.P. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003;63(8):803–43. DOI: 10.2165/00003495-200363080-00005
 28. Colaci M., Aprile M.L., Sambataro D. et al. Systemic sclerosis and idiopathic portal hypertension: report of a case and review of the literature. *Life (Basel)* 2022;12(11):1781. DOI: 10.3390/life12111781
 29. Saigusa R., Toyama T., Ichimura Y. et al. A case of systemic sclerosis complicated with portal hypertension. *J Clin Rheumatol* 2021;27(8S):S668–9. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001633
 30. Yamamoto A., Matsuda H., Hiramatsu K. et al. A case of idiopathic portal hypertension accompanying multiple hepatic nodular regenerative hyperplasia in a patient with systemic sclerosis. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(3):820–6. DOI: 10.1007/s12328-021-01348-z
 31. Tsuneyama K., Kouda W., Nakanuma Y. Portal and parenchymal alterations of the liver in idiopathic portal hypertension: a histological and immunochemical study. *Pathol Res Pract* 2002;198(9):597–603. DOI: 10.1078/0344-0338-00308
 32. Igarashi A., Nashiro K., Kikuchi K. et al. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1995;105(2):280–4. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12318465
 33. Lepri G., Bellando Randone S., Matucci Cerinic M., Allatore Y. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: an overlapping entity? *J Scleroderma Relat Disord* 2019;4(2):111–7. DOI: 10.1177/2397198318802763
 34. Lepri G., Aïrò P., Distler O. et al. Systemic sclerosis and primary biliary cholangitis: longitudinal data to determine the outcomes. *J Scleroderma Relat Disord* 2023;8(3):210–20. DOI: 10.1177/23971983231155948
 35. Ikawa T., Miyagawa T., Fukui Y. et al. Association of serum CCL20 levels with pulmonary vascular involvement and primary biliary cholangitis in patients with systemic sclerosis. *Int J of Rheum Dis* 2021;24(5):711–8. DOI: 10.1111/1756-185X.14103
 36. Meitei H.T., Jadhav N., Lal G. CCR6-CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2021;20(7):102846. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102846
 37. Montani D., Lau E.M., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2016;47(5):1518–34. DOI: 10.1183/13993003.00026-2016
 38. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary

- hypertension. *Nat Genet* 2014;46(1):65–9. DOI: 10.1038/ng.2844
39. Montani D., Lau E.M., Descatha A. et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2015;46(6):1721–31. DOI: 10.1183/13993003.00814-2015
40. Johnson S.R., Patsios D., Hwang D.M., Granton J.T. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2006;33(11):2347–50. PMID: 16981286
41. Lantuéjoul S., Sheppard M.N., Corrin B. et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):850–7. DOI: 10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5
42. Günther S., Jais X., Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501
43. Montani D., Girerd B., Jais X. et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):125–34. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30438-6
44. Hadinnapola C., Bleda M., Haimel M. et al. Phenotypic characterization of *EIF2AK4* mutation carriers in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017;136(21):2022–33. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028351
45. Rose-Jones L.J., McLaughlin V.V. Pulmonary Hypertension: Types and Treatments. *Clin Cancer Res* 2014;11(1):73–9. DOI: 10.2174/1573403x09666131117164122
46. Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R. et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37(12):942–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv512
47. Desai C.S., Lee D.C., Shah S.J. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):545–54. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834b8975
48. Champion H.C. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(1):181–90. DOI: 10.1016/j.rdc.2007.12.002
49. Fontes Oliveira M., Rei A.L., Oliveira M.I. et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure with preserved ejection fraction in systemic sclerosis. *Future Cardiol* 2022;18(1):17–25. DOI: 10.2217/fca-2020-0238
50. Bourji K.I., Kelemen B.W., Mathai S.C. et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Pulm Circ* 2017;7(2):409–20. DOI: 10.1177/2045893217700438
51. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42(4):1083–91. DOI: 10.1183/09031936.00091212
52. D'Alto M., Romeo E., Argiento P. et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest* 2017;151(1):119–26. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1439
53. Lammi M.R., Saketkoo L.A., Gordon J.K., Steen V.D. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort. *Pulm Circ* 2018;8(2):1–7. DOI: 10.1177/2045893218757404
54. Van de Bovenkamp A.A., Wijkstra N., Oosterveer F.P.T. et al. The value of passive leg raise during right heart catheterization in diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2022;15(4):e008935. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008935
55. Ramjug S., Hussain N., Hurdman J. et al. Idiopathic and systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2017;152(1):92–102. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.010
56. Papagoras C., Achenbach K., Tsifetaki N. et al. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014;33(8):1105–11. DOI: 10.1007/s10067-014-2666-3
57. Young A., Vummidi D., Visovatti S. et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(8):1339–49. DOI: 10.1002/art.40862
58. Mira-Avendano I., Abril A., Burger C.D. et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94(2):309–25. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.002
59. Sangani R.A., Lui J.K., Gillmeyer K.R. et al. Clinical characteristics and outcomes in pulmonary manifestations of systemic sclerosis: contribution from pulmonary hypertension and interstitial lung disease severity. *Pulm Circ* 2022;12(4):e12117. DOI: 10.1002/pul2.12117
60. Haynes Z.A., Chandel A., King C.S. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: updates in disease, diagnosis, and therapeutics. *Cells* 2023;12(19):2394. DOI: 10.3390/cells12192394
61. Chauvelot L., Gamondes D., Berthiller J. et al. Hemodynamic response to treatment and outcomes in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease *versus* pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: data from a study identifying prognostic factors in pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(2):295–304. DOI: 10.1002/art.41512
62. Launay D., Humbert M., Berezne A. et al. Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease. *Chest* 2011;140(4):1016–24. DOI: 10.1378/chest.10-2473
63. Mathai S.C., Hummers L.K., Champion H.C. et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):569–77. DOI: 10.1002/art.24267
64. Launay D., Montani D., Hassoun P.M. et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS One* 2018;13(5):e0197112. DOI: 10.1371/journal.pone.0197112
65. Yang J., Madani M.M., Mahmud E., Kim N.H. Evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2023;164(2):490–502. DOI: 10.1016/j.chest.2023.03.029
66. 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). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
67. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1248–55. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x
68. Boon G.J.A.M., Ende-Verhaar Y.M., Bavalia R. et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76(10):1002–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216324
69. Sobanski V., Lemaire-Olivier A., Giovannelli J. et al. Prevalence and clinical associations of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis: new data from a french cross-sectional study, systematic review, and meta-analysis. *Front Immunol* 2018;9:2457. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02457
70. Schoenfeld S.R., Choi H.K., Sayre E.C., Aviña-Zubieta J.A. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(2):246–53. DOI: 10.1002/acr.22673
71. Chung W.S., Lin C.L., Sung F.C. et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(9):1639–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keu133
72. Marie I., Jouen F., Hellot M.F., Levesque H. Anticardiolipin and anti- β_2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008;158(1):141–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08309.x

Вклад авторов

В.С. Васенина: поиск источников литературы, написание текста статьи;
Н.А. Демидова: дизайн статьи, написание и редактирование текста;
А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина: научная консультация, редактирование статьи;
А.А. Клименко: окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

V.S. Vasenina: search for literary sources, article writing;
N.A. Demidova: article design, article writing and editing;
A.A. Kondrashov, D.Yu. Andriyashkina: scientific advising, article editing;
A.A. Klimenko: final approval of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Васенина / V.S. Vasenina: <https://orcid.org/0000-0003-3757-2152>
Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>
А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

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

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

ФЕНОТИПЫ ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М.А. Громова, В.В. Цурко, К.Р. Микава

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

Контакты: Маргарита Александровна Громова margarita-gromov@mail.ru

Цель исследования – выделение фенотипов пациентов с бессимптомной гиперурикемией (ГУ) в РФ при анализе демографических и клинико-лабораторных показателей в амбулаторной практике.

Материал и методы. Представлены данные, полученные в рамках неинтервенционной многоцентровой программы «Оценка эпидемиологических данных по выявлению уровня сывороточной мочевой кислоты у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болью в суставах», проводившейся на территории РФ. Всех участников программы обследовали по единому протоколу.

Результаты. Бессимптомная ГУ была выявлена у каждого 10-го пациента, преобладала у женщин. Каждый 2-й пациент работал, 1/3 лиц имели высшее образование, большинство – семью. Среди сопутствующих заболеваний преобладали артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, остеоартрит. При ГУ риск АГ повышался более чем в 2 раза, фибрилляции предсердий (ФП) – в 3, остеоартрита – в 2. Установлена прямая связь ГУ с возрастом ($p = 0,004$; $r = 0,17$), женским полом ($p = 0,001$; $r = 0,76$), статусом пенсионера ($p = 0,002$; $r = 0,19$), АГ ($p = 0,018$; $r = 0,18$), ФП ($p = 0,007$; $r = 0,16$), остеоартритом ($p = 0,032$; $r = 0,13$). Подтверждена ассоциация ГУ с возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,04; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,07; $p = 0,002$), статусом пенсионера (ОШ 2,59; 95 % ДИ 1,35–3,77; $p = 0,002$), АГ (ОШ 2,27; 95 % ДИ 1,13–4,53; $p = 0,021$), ФП (ОШ 3,07; 95 % ДИ 1,31–7,20; $p = 0,010$), остеоартритом (ОШ 1,90; 95 % ДИ 1,05–3,43; $p = 0,033$).

Заключение. Определены фенотипы пациентов с бессимптомной ГУ, проживающих в РФ. Установлена ассоциация ГУ с рядом социально-демографических показателей, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеоартритом.

Ключевые слова: мочевая кислота, бессимптомная гиперурикемия, распространенность, коморбидность, хроническое неинфекционное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание, фенотип, остеоартрит, артериальная гипертензия, подагра

Для цитирования: Громова М.А., Цурко В.В., Микава К.Р. Фенотипы пациентов с бессимптомной гиперурикемией, проживающих в Российской Федерации. Клиницист 2025;19(1):21–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K735>

Phenotypes of patients with asymptomatic hyperuricemia living in the Russian Federation

M.A. Gromova, V.V. Tsurko, K.R. Mikava

N.I. Pirogov National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Margarita Aleksandrovna Gromova margarita-gromov@mail.ru

Aim. To identify the phenotypes of patients with asymptomatic hyperuricemia (HU) in the Russian Federation by analyzing demographic and clinical and laboratory parameters in outpatient practice.

Material and methods. The data obtained in the framework of the non-interventional multicenter program “Assessment of epidemiological data on the detection of serum uric acid levels in patients with arterial hypertension, combined with metabolic syndrome, diabetes mellitus, and joint pain”, conducted in the Russian Federation, are presented. All study participants were examined according to the same single protocol.

Results. Asymptomatic HU was detected in every 10th patient, predominantly in women, every 2nd person worked, 1/3 of the persons had a higher education, the majority had a family. Among comorbidities, the most common were arterial

hypertension (AH), coronary heart disease, osteoarthritis. In HU, the risk of AH was elevated more than 2-fold, atrial fibrillation (AF) – 3-fold, osteoarthritis – 2-fold. A direct correlation of HU with age ($p = 0.004$; $r = 0.17$), female sex ($p = 0.001$; $r = 0.76$), retired status ($p = 0.002$; $r = 0.19$), AH ($p = 0.018$; $r = 0.18$), AF ($p = 0.007$; $r = 0.16$), osteoarthritis ($p = 0.032$; $r = 0.13$) was determined. Association of HU with age (odds ratio (OR) 1.04; 95 % confidence interval (CI) 1.02–1.07; $p = 0.002$), retired status (OR 2.59; 95 % CI 1.35–3.77; $p = 0.002$), AH (OR 2.27; 95 % CI 1.13–4.53; $p = 0.021$), AF (OR 3.07; 95 % CI 1.31–7.20; $p = 0.010$), osteoarthritis (OR 1.90; 95 % CI 1.05–3.43; $p = 0.033$) was confirmed.

Conclusion. The phenotypes of patients with asymptomatic HU living in the Russian Federation were determined. An association of HU with a number of socio-demographic indicators, concomitant cardiovascular diseases, and osteoarthritis has been established.

Keywords: uric acid, asymptomatic hyperuricemia, prevalence, comorbidity, chronic non-communicable disease, cardiovascular disease, phenotype, osteoarthritis, arterial hypertension, gout

For citation: Gromova M.A., Tsurko V.V., Mikava K.R. Phenotypes of patients with asymptomatic hyperuricemia living in the Russian Federation. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):21–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K735>

Введение

В соответствии с общепринятой терминологией, гиперурикемия (ГУ) представляет собой повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (сМК) >7 мг/дл у мужчин и >6 мг/дл у женщин. По данным Международной классификации болезней 10-го пересмотра, бессимптомная ГУ определяется как повышенное содержание сМК без признаков воспалительного артрита и подагрических тофусов [1, 2].

Исторически бессимптомная ГУ считалась доброкачественной лабораторной аномалией с небольшой клинической значимостью. И хотя в настоящее время общепризнанным последствием ГУ является повышенный риск подагры и образования камней в почках, по рекомендациям различных мировых и отечественных ревматологических сообществ лечение бессимптомной ГУ не рассматривается [3–5].

Тем не менее люди с бессимптомной ГУ также подвержены риску развития ряда других состояний, включая артериальную гипертензию (АГ), острое и хроническое заболевание почек, ожирение, метаболический синдром, неалкогольную жировую болезнь печени и сахарный диабет. Хотя часто считалось, что ГУ развивается вторично по отношению к этим состояниям, в большинстве исследований показано, что ГУ предшествует им [6]. Действительно, результаты недавнего исследования японской популяции показали, что наличие ГУ у здоровых людей с нормальными массой тела и артериальным давлением по-прежнему сопряжено с повышенным риском кардиометаболических заболеваний [7]. Междисциплинарный консенсус врачей эндокринологов и нефрологов, а также европейское и отечественное сообщества кардиологов признали высокий уровень сМК независимым фактором сердечно-сосудистого риска, обозначив необходимость назначения уратснижающей терапии [8–10].

По данным исследования ЭССЕ-РФ 2014 г., приблизительно 16,8 % населения РФ в возрасте 25–64 лет, среди которых 25,3 % мужчин и 11,3 % женщин, страдали бессимптомной ГУ, при этом частота также

зависела от региона [11]. Тем не менее на сегодняшний день не существует точной характеристики фенотипа пациентов с повышенным уровнем сМК, проживающих на территории РФ.

Цель исследования — выделение различных фенотипов бессимптомной ГУ по результатам анализа демографических и клинико-лабораторных данных в амбулаторной практике в РФ.

Материал и методы

Среди городского населения в Ангарске, Благовещенске, Брянске, Владивостоке, Волгограде, Волжском, Воронеже, Видном, Дзержинске, Егорьевске, Екатеринбурге, Ессентуках, Железнодорожном, Жуковском, Ижевске, Иркутске, Казани, Калуге, Кисловодске, Краснодаре, Липецке, Минеральных водах, Москве, Новосибирске, Оренбурге, Омске, Перми, Раменском, Ростове-на-Дону, Санкт-Петербурге, Саратове, Севастополе, Тимашевске, Томске, Тюмени провели неинтервенционное многоцентровое исследование «Оценка эпидемиологических данных по выявлению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у больных с артериальной гипертензией, сочетающейся с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и болью в суставах», что позволило оценить ситуацию с изучаемыми показателями в разных регионах РФ.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 30 до 80 лет;
- наличие бессимптомной ГУ без уратснижающей терапии;
- неизменность привычных для больного окружения и обстановки в течение периода наблюдения;
- наличие подписанного информированного согласия пациента на участие.

Критерии исключения:

- установленный диагноз первичной или вторичной подагры с применением уратснижающей терапии;
- наличие физических недостатков, препятствующих выполнению пациентом требований программы;

- наличие сопутствующих (дополнительных) тяжелых или нестабильных соматических заболеваний, угрожающих жизни или значимо снижающих физическую, умственную и социальную активность в течение периода наблюдения, приводящих к смерти;
- хронический алкоголизм или зависимость от применения наркотических и психотропных препаратов;
- беременность и лактация;
- участие в других клинико-фармакологических исследованиях и программах.

Данное исследование является одномоментным, в ходе него участников обследовали однократно по единому протоколу, а всю информацию о пациенте собирали за один визит с учетом анализа амбулаторных карт. Исследование одобрено независимым этическим комитетом Региональной общественной организации инвалидов «Здоровье человека», протокол № 3 от 16.03.2017. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами оценивали демографические данные пациентов: социальный статус, образование, семейное положение; краткий анамнез сопутствующих заболеваний: АГ, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий (ФП) или других нарушений ритма, нарушений мозгового кровообращения, болезней почек, остеоартрита с невыраженным суставным синдромом (отсутствием боли при движениях в суставе, пальпации, осмотре, полным объемом движений в суставе; ранее установленным диагнозом остеоартрита). Учитывали информацию о курении, уровень артериального давления на момент осмотра, антропометрические данные с расчетом индекса массы тела. Фиксировали сопутствующую лекарственную терапию на момент включения в исследование: прием статинов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, антиагрегантов или антикоагулянтов. В рамках рутинного обследования определяли уровень креатинина, удельный вес мочи, уровень белка в моче, уровень сМК, выполняли расчет скорости клубочковой фильтрации, электрокардиографию.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Взаимосвязь между непрерывными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Ассоциацию между ГУ и изучаемыми дихотомическими параметрами исследовали с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа с определением отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты

В исследование включены 276 (10,1 %) пациентов с бессимптомно повышенным уровнем сМК, удовлет-

воряющих критериям программы, всего обследован 2731 пациент.

В табл. 1 представлена общая характеристика выборки. Возраст больных варьировал от 30 до 80 лет, основную часть группы составляли пожилые люди 60–69 лет ($n = 101$; 36,4 %). Среди анализируемой группы преобладали лица женского пола ($n = 145$; 52,5 %). Большая часть больных относилась к работающему населению ($n = 134$, 48,5 %) и пенсионерам ($n = 104$, 37,7 %), 113 (40,9 %) человек имели высшее образование. Большинство пациентов были женаты или замужем ($n = 236$; 85,5 %).

Был проведен анализ коморбидных заболеваний у больных с ГУ. У 218 (78,9 %) лиц диагностирована АГ. Диагноз гипертонической болезни и АГ устанавливали с учетом Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ (2018) [12]. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 98 (35,5 %) больных с ГУ на основании Европейских рекомендаций по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (2019) [13]. Диагноз ФП установлен 24 (8,7 %) пациентам в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии по диагностике и ведению пациентов с ФП (2020) [14]. В анамнезе инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения перенесли 19 (6,9 %) и 14 (5,1 %) больных соответственно. Объединенный показатель, отражающий наличие любой из 2 патологий почек — хронической болезни почек или мочекаменной болезни — показал, что она имеет место у каждого 5-го: у 58 (21 %) из 276 пациентов. Из ревматических заболеваний у пациентов часто встречался остеоартрит — 197 (71,4 %) случаев. Диагноз подагры был исключен в соответствии с критериями, одобренными в 2015 г. Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой [15, 16].

Для лечения сопутствующей патологии использовали дезагреганты у 110 (39,8 %), статины у 128 (46,4 %) пациентов. Применялись антигипертензивные препараты следующих классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — у 122 (44,2 %), блокаторы кальциевых каналов — у 78 (28,3 %), бета-адреноблокаторы — у 128 (46,4 %), диуретики — у 105 (38 %) человек.

Преобладающим среди женщин был диапазон значений сМК 421–600 мкмоль/л — у 100 (68,9 %) больных, среднее значение $510,4 \pm 99,9$ мкмоль/л. Среди мужчин — диапазон 401–500 мкмоль/л — у 81 (61,8 %) пациента, среднее значение $482,3 \pm 58,8$ мкмоль/л.

Мы провели оценку взаимосвязи ГУ с различными характеристиками больных. Анализ корреляций по Спирмену подтвердил прямую связь ГУ с возрастом ($p = 0,004$; $r = 0,17$), женским полом ($p = 0,001$; $r = 0,76$), статусом пенсионера ($p = 0,002$; $r = 0,19$), АГ ($p = 0,018$; $r = 0,18$), ФП ($p = 0,007$; $r = 0,16$), остеоартритом ($p = 0,032$; $r = 0,13$).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с бессимптомной гиперурикемией ($n = 276$)**Table 1.** General characteristics of the patients with asymptomatic hyperuricemia ($n = 276$)

Показатель Characteristic	n (%)
Пол: Gender:	
мужской male	131 (47,5)
женский female	145 (52,5)
Возраст, лет: Age, years:	
30–39	12 (4,3)
40–49	35 (12,8)
50–59	76 (27,6)
60–69	101 (36,4)
70–80	52 (8,9)
Образование: Education:	
высшее higher	113 (40,9)
среднее специальное secondary specialized	95 (34,4)
общее basic	68 (24,7)
Вид занятости: Type of employment:	
работающие employed	134 (48,5)
не работающие not employed	24 (8,7)
пенсионеры retired	104 (37,7)
инвалиды disabled	14 (5,1)
Семейное положение: Marital status:	
женат/замужем married	236 (85,5)
холост/не замужем single	40 (14,5)
Коморбидность и сочетанная патология: Comorbidity and combined pathology:	
артериальная гипертензия arterial hypertension	218 (78,9)
ишемическая болезнь сердца ischemic heart disease	98 (35,5)
перенесенный инфаркт миокарда previous myocardial infarction	19 (6,9)
хроническая сердечная недостаточность chronic heart failure	24 (8,7)
нарушение мозгового кровообращения cerebral circulatory failure	14 (5,1)
фибрилляция предсердий atrial fibrillation	24 (8,7)
патология почек* kidney pathology*	58 (21,0)
остеоартрит с невыраженным суставным синдромом osteoarthritis with unexpressed joint syndrome	197 (71,4)

Лекарственная терапия коморбидной патологии: Drug therapy of comorbid pathology:	
ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента angiotensin-converting enzyme inhibitors	122 (44,2)
бета-блокаторы beta blockers	128 (46,4)
статины statins	128 (46,4)
деагреганты disaggregants	110 (39,8)
диуретики diuretics	105 (38,0)
блокаторы кальциевых каналов calcium channel blockers	78 (28,3)
Диапазон содержания мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин, мкмоль/л: Range of serum uric acid levels in women, $\mu\text{mol/l}$:	
350–420	33 (22,8)
421–600	100 (68,9)
>600	12 (8,3)
Диапазон содержания мочевой кислоты в сыворотке крови у мужчин, мкмоль/л: Range of serum uric acid levels in men, $\mu\text{mol/l}$:	
<400	9 (6,9)
401–500	81 (61,8)
501–600	30 (22,9)
>600	11 (8,4)

*Хроническая болезнь почек, мочекаменная болезнь.

*Chronic kidney disease, urolithiasis.

Также по результатам регрессионного анализа подтверждена ассоциация ГУ с возрастом (ОШ 1,04; 95 % ДИ 1,02–1,07; $p = 0,002$), статусом пенсионера (ОШ 2,59; 95 % ДИ 1,35–3,77; $p = 0,002$), АГ (ОШ 2,27; 95 % ДИ 1,13–4,53; $p = 0,021$), ФП (ОШ 3,07; 95 % ДИ 1,31–7,20; $p = 0,010$), остеоартритом (ОШ 1,90; 95 % ДИ 1,05–3,43; $p = 0,033$).

Данные результаты позволили сгруппировать признаки и выделить следующие фенотипы больных ГУ: фенотип с поражением сердечно-сосудистой системы (пол, возраст, наличие сердечно-сосудистого заболевания), фенотип с поражением опорно-двигательного аппарата (пол, возраст, наличие остеоартрита), возраст-ассоциированный фенотип (пол, возраст, вид занятости). Фенотип с поражением сердечно-сосудистой системы выявлен у 87,3 % участников, с поражением опорно-двигательного аппарата – у 71,4 %, возраст-ассоциированный фенотип – у 42,8 %. Статистически значимой разницы в преобладании фенотипов у мужчин и женщин не выявлено.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что среди пациентов каждый 10-й страдал бессимптомной ГУ, преобладал женский пол, каждый 2-й человек работал, 1/3 лиц имели высшее образование, большинство – семью. Среди сопутствующих заболеваний преобладали АГ, ишемическая болезнь сердца,

остеоартрит. При ГУ риск АГ повышался более чем в 2, при ФП — в 3, при остеоартрите — в 2.

Важно отметить АГ, поскольку она часто выявляется у взрослого населения РФ. Решающее значение при этом имеют старение населения и связанное с ним накопление в популяции сердечно-сосудистых заболеваний. Возрастной вектор направлен в сторону увеличения распространенности ГУ — от 14,7 % среди молодых людей до 29,5 % среди людей 55–64 лет [11]. ГУ, как неоднократно сообщалось, является независимым фактором риска развития АГ, особенно в женской популяции [17, 18]. Метаанализ с участием 55 607 пациентов продемонстрировал дозозависимую взаимосвязь между уровнем сМК и АГ. При увеличении концентрации сМК на 1 мг/дл относительный риск возникновения АГ увеличивался на 1,13 после коррекции возможных искажающих факторов [19]. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, взаимосвязь между уровнем сМК и развитием АГ имеет пороговое значение: только при концентрации сМК в 3-м и 4-м квартилях от базового уровня повышается риск развития АГ [20].

Бессимптомная ГУ связана с риском развития ишемической болезни сердца. Большой метаанализ (16 проспективных исследований, 164 542 пациента) выявил, что частота возникновения ишемической болезни сердца повышена у лиц с ГУ по сравнению с контрольной группой (ОШ 1,13) [21]. При наличии ишемической болезни сердца бессимптомная ГУ является предиктором более тяжелого исхода заболевания. По данным метаанализа (6 исследований, 5686 человек), при остром инфаркте миокарда пациенты с ГУ имели большую вероятность тяжелых неблагоприятных сердечных событий (относительный риск 3,44) и внутрибольничной смерти (относительный риск 2,1) [22].

Гиперурикемия тесно связана и с ФП [23]. Представленные в литературе результаты исследований показали, что повышенный уровень сМК достоверно увеличивает риск развития ФП. ГУ участвует в процессе ремоделирования предсердий, поэтому рассматривается как потенциальный механизм, лежащий в основе повышенного риска развития аритмии [24, 25]. АГ и ФП — одни из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма — часто сосуществуют, при этом у пациентов с ФП в сочетании с повышенным систолическим артериальным давлением возрастает количество неблагоприятных событий (выше риск тромбоэмболий и комбинированной конечной точки смерти от всех причин) [26, 27].

Стоит отметить, что вопрос ассоциации ГУ с остеоартритом остается неясным и требует дальнейшего изучения, но количество информации по этой проблеме постепенно увеличивается. Данные Третьего национального исследования здоровья и питания в США (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III) продемонстрировали, что

рентгенологический остеоартрит (II стадии и выше по Келлгрэну–Лоуренсу) встречался в 44 % случаев при ГУ и в 36,3 % случаев при нормоурикемии ($p = 0,056$). В многофакторном анализе авторы подтвердили, что при увеличении коэффициента распространенности ГУ почти в 1,7 раза повышается коэффициент распространенности остеоартрита у больных, не страдающих ожирением (коэффициент распространенности 1,66; 95 % ДИ 1,02–2,71) [28]. В исследовании, включившем 4685 человек, X. Ding и соавт. отметили связь ГУ с наличием остеофитов коленных суставов (ОШ 1,43; 95 % ДИ 1,01–2,03; $p = 0,05$) [29]. Важно отметить, что в крупном популяционном исследовании AGES-Reykjavik Study ГУ у пожилых женщин часто была причиной периодических болей в определенных суставах, и это поднимает вопрос о целесообразности лечения бессимптомной ГУ, что, возможно, замедлит прогрессирование остеоартрита [30].

В недавнем российском исследовании также проводился анализ взаимосвязи между ГУ и рядом заболеваний в практике врача стационарного звена [31]. Накопленные данные позволяют говорить о необходимости выделения различных фенотипов больных с бессимптомной ГУ для ранжированного подхода к дальнейшей тактике ведения пациентов. В отечественных публикациях обсуждается важный вопрос о недостаточности назначения уратснижающей терапии при отсутствии титрования дозы препарата по уровню сМК и без назначения симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия, а также немедикаментозной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска [32, 33]. В рамках экспертного совета с участием ведущих терапевтов, кардиологов, нефрологов, ревматологов и эндокринологов РФ достигнут консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной ГУ в общетерапевтической практике. Эксперты разработали алгоритм ведения и маршрутизации пациентов с АГ и ГУ, высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезнью почек, остеоартритом для врачей первичного звена здравоохранения [34].

Ограничения исследования. Данное исследование является одномоментным, что не позволяет определить причинно-следственные связи между повышением уровня сМК и ассоциированными с этим состоянием факторами. Кроме того, проведение более полного анализа с включением большего числа факторов, возможно, расширит представления об ассоциациях ГУ в нашей популяции.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлена связь ГУ с рядом социально-демографических показателей и сопутствующими заболеваниями, что позволило определить различные фенотипы пациентов с бессимптомной ГУ, проживающих в РФ:

фенотип с поражением сердечно-сосудистой системы, фенотип с поражением опорно-двигательного аппарата, возраст-ассоциированный фенотип. Значение бессимптомной ГУ продолжает обсуждаться. Следует отметить, что ГУ является довольно неблагоприятным состоянием, связанным с прогрессированием сердечно-сосудистых, метаболических и почечных комор-

бидных состояний, заболеваний суставов. У лиц старших возрастных категорий вероятность появления данных заболеваний увеличивается. Ассоциация АГ, ишемической болезни сердца, остеоартрита с бессимптомной ГУ свидетельствует о необходимости оценки последней для планирования лечебно-профилактических мероприятий.

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

1. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Тер-Вартаньян С.Х. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения. Научно-практическая ревматология 2020;58(6):725–33. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-725-733
Golovach I.Yu., Egudina E.D., Ter-Vartan'yans S.Kh. Asymptomatic hyperuricemia: hidden relationships, invisible effects and potential complications. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2020;58(6):725–33. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-725-733
2. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2016;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
3. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the management of gout. Rheumatology (Oxford) 2017;56(7):e1–20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156
4. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: urate-lowering therapy. Joint Bone Spine 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002
5. Fitzgerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of gout. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180
6. Waheed Y., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. Korean J Intern Med 2021;36(6):1281–93. DOI: 10.3904/kjim.2020.340
7. Kuwabara M., Niwa K., Hisatome I. et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases. Hypertension 2017;69(6):1036–44. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998
8. Valsaraj R., Singh A.K., Gangopadhyay K.K. et al. Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. Diabetes Metab Syndr 2020;14(2):93–100. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.007
9. Borghi C., Domienik-Karłowicz J., Tykarski A. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. Cardiol J 2021;28(1):1–14. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001
10. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии 2022;19(1):5–22. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on the description of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2022. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2022;19(1):5–22. (In Russ.). DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(2):153–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of the ESSE-RF epidemiological study). Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2014;10(2):153–9. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
12. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
14. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
15. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L. et al. Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(9):1304–15. DOI: 10.1002/acr.22585
16. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2015;74(10):1789–98. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
17. Амиров Н.Б., Наумова А.Я., Фатыхов Р.Г., Амирова Р.Н. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии. Вестник современной клинической медицины 2022;15(1):95–106. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106
Amirov N.B., Naumova A.Ya., Fatykhov R.G., Amirova R.N. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Modern Clinical Medicine 2022;15(1):95–106 (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106
18. Perez-Ruiz F., Marimon E., Chinchilla S.P. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. Ther Adv Musculoskeletal Dis 2015;7(6):225–33. DOI: 10.1177/1759720X15599734
19. Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(1):102–10. DOI: 10.1002/acr.20344
20. Cicero A.F., Salvi P., D'Addato S. et al. Brisighella Heart Study Group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. J Hypertens 2014;32(1):57–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328365b916

21. Wheeler J.G., Juzwishin K.D., Eiriksdottir G. et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med* 2005;2(3):e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020076
22. Yan L., Liu Z., Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* 2014;70(3):1597–601. DOI: 10.1007/s12013-014-0101-7
23. Chen Y., Xia Y., Han X. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a cross-sectional community-based study in China. *BMJ Open* 2017;7(12):e019037. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019037
24. Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина* 2020;23(2):102–8. DOI: 10.17116/profmed202023021102
25. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine* 2020;23(2):102–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023021102
26. Mantovani A., Rigolon R., Civettini A. et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest* 2018;41(2):223–31. DOI: 10.1007/s40618-017-0729-4
27. Hidru T.H., Tang Y., Liu F. et al. Does serum uric acid status influence the association between left atrium diameter and atrial fibrillation in hypertension patients? *Front Cardiovasc Med* 2020;7:594788. DOI: 10.3389/fcvm.2020.594788
28. Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А., Курбат М.Н. и др. Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2022;20(2):187–96. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196
29. Borysenko T.L., Snezhitskiy V.A., Kurbat M.N. et al. The correlation between hyperuricemia and structural and functional cardiac parameters in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2022;20(2):187–96. (In Russ.). DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-187-196
30. Wang S., Pillinger M.H., Krasnokutsky S., Barbour K.E. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(9):1301–8. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.013
31. Ding X., Zeng C., Wei J. et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2016;36(4):567–73. DOI: 10.1007/s00296-015-3418-7
32. Jonsson H., Aspelund T., Eiriksdottir G. et al. Hyperuricemia is associated with intermittent hand joint pain in a cross sectional study of elderly females: The AGES-Reykjavik Study. *PLoS One* 2019;14(8):e0221474. DOI: 10.1371/journal.pone.0221474
33. Руденко И.Б., Пашкина Е.О., Каримова Г.А. Гиперурикемия в практике врача стационарного звена. *Терапия* 2025;(S2):164–5. Rudenko I.B., Pashkina E.O., Karimova G.A. Hyperuricemia in the practice of a hospital physician. *Terapiya = Therapy* 2025;(S2):164–5. (In Russ.).
34. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможностью ее коррекции. *РМЖ* 2021;(7):24–30. Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Gaydukova I.Z. Fonturenko A.Yu. The impact of asymptomatic hyperuricemia on the course of comorbid pathology in patients with osteoarthritis and the possibilities of its correction. *RMZH = RMJ* 2021;(7):24–30. (In Russ.).
35. Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Инамова О.В. и др. Терапия остеоартрита в сочетании с бессимптомной гиперурикемией: результаты пилотного исследования. *Терапия* 2023;9(1):132–44. DOI: 10.18565/therapy.2023.1.132-144
36. Mazurov V.I., Bashkinov R.A., Inamova O.V. et al. Treatment of osteoarthritis associated with asymptomatic hyperuricemia: results of a pilot study. *Terapiya = Therapy* 2023;9(1):132–44. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2023.1.132-144
37. Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2024;23(1):3737. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3737
38. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. Consensus for physicians on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2024;23(1):3737. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3737

Вклад авторов

М.А. Громова: обсуждение результатов, написание статьи;
В.В. Цурко: участие в сборе данных, обсуждение результатов, редактирование статьи;
К.Р. Микава: статистический анализ, редактирование статьи.

Authors' contributions

M.A. Gromova: discussion of results, article writing;
V.V. Tsurko: participation in data collection, discussion of results, article editing;
K.R. Mikava: statistical analysis, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Громова / M.A. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>
В.В. Цурко / V.V. Tsurko: <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>
К.Р. Микава / K.R. Mikava: <https://orcid.org/0000-0002-0248-3814>

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

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено независимым этическим комитетом Региональной общественной организации инвалидов «Здоровье человека», протокол № 3 от 16.03.2017.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the independent Ethics Committee of the Regional Public Organization of Disabled People "Human Health", protocol No. 3 dated 16.03.2017.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.02.2025. Принята к публикации: 26.05.2025. Опубликовано онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 12.02.2025. Accepted for publication: 26.05.2025. Published online: 27.06.2025.

БРАДИСИСТОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА

Ю.Д. Вайсман^{1,2}, А.М. Баймуханов¹, А.А. Евмененко^{1,3}, И.А. Булавина^{1,3}, М.В. Юняева¹, Е.И. Котляревская⁴, И.Л. Ильич¹, С.А. Термосесов^{1,4}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115516 Москва, ул. Бакинская, 26;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. акад. И.И. Дедова» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;

⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Юлия Дмитриевна Вайсман judy50@mail.ru

Цель исследования – сравнить клинико-демографические характеристики пациентов, страдающих брадиаритмиями, с обструктивным апноэ сна (ОАС) и без него, и пациентов без ОАС; изучить предикторные возможности опросников в скрининге ОАС.

Материал и методы. В исследование включены 134 пациента с брадиаритмиями, госпитализированные для решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора или для замены его источника питания. Медиана возраста пациентов составила 67,5 года (межквартильный размах от 59 до 72 лет). Предварительно проведен скрининг на апноэ сна с использованием Берлинского опросника, шкалы риска апноэ сна STOP-BANG и шкалы сонливости Эпворта. Всем пациентам проводился забор крови, выполнялись инструментальные обследования (респираторный мониторинг и эхокардиография).

Результаты. Пациенты с ОАС были старше (68 лет против 64 лет; $p = 0,032$), имели большую окружность талии (116 см против 108 см; $p = 0,044$) и индекс массы тела ($33,7 \text{ кг/м}^2$ против $31,03 \text{ кг/м}^2$; $p = 0,016$), чем пациенты без него. Берлинский опросник (площадь под кривой (area under the curve, AUC) 0,79; чувствительность 92 %, специфичность 38 %; $p < 0,0001$) и шкала риска STOP-BANG (AUC 0,75; чувствительность 82 %, специфичность 23 %; $p < 0,0001$) обладали высокой предикторной способностью выявления ОАС, шкала сонливости Эпворта – низкой (AUC 0,463; чувствительность 12 %, специфичность 85 %). По лабораторным и инструментальным данным у пациентов с ОАС был выше уровень С-реактивного белка ($7,17 \text{ мг/л}$ против $1,73 \text{ мг/л}$; $p = 0,012$), гипертрофия межжелудочковой перегородки была наиболее выражена (12 мм против 10 мм; $p = 0,02$) и статистически значимо была более распространена (17,91 % против 5,97 %; отношение шансов 0,363; 95 % доверительный интервал 0,131–1,001; $p = 0,045$). У пациентов с ОАС постоянная эндокардиальная стимуляция >5 лет встречалась чаще (11,94 % против 4,48 %; отношение шансов 0,35; 95 % доверительный интервал 0,116–1,054; $p = 0,049$).

Заключение. Продemonстрировано, что ОАС часто выявляется у пациентов с брадисистолическими нарушениями ритма сердца. Скрининг с использованием Берлинского опросника и шкалы STOP-BANG подтвердил их высокую чувствительность в выявлении ОАС. Повышенные уровни С-реактивного белка и гипертрофия межжелудочковой перегородки подчеркивают значимость раннего выявления и лечения ОАС для улучшения прогноза.

Ключевые слова: брадиаритмия, постоянная эндокардиальная стимуляция, обструктивное апноэ сна, эпидемиология, Берлинский опросник, шкала риска апноэ сна STOP-BANG, шкала сонливости Эпворта, скрининг

Для цитирования: Вайсман Ю.Д., Баймуханов А.М., Евмененко А.А. и др. Брадисистолические нарушения ритма у пациентов с обструктивным апноэ сна. Клиницист 2025;19(1):29–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K731>

Bradyarrhythmias in patients with obstructive sleep apnea

Yu. D. Weissman^{1,2}, A. M. Baymukanov¹, A. A. Evmenenko^{1,3}, I. A. Bulavina^{1,3}, M. V. Yunyaeva¹, E. I. Kotlyarevskaya⁴, I. L. Pyich¹, S. A. Termosesov^{1,4}

¹V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 26 Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia;

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

³National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia; 11 Dmitriya Ulianova St., Moscow 117292, Russia;

⁴Yu. E. Vel'tischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Contacts: Yuliya Dmitrievna Weissman judy50@mail.ru

Aim. To compare patients with bradyarrhythmias and obstructive sleep apnea (OSA) and patients without OSA; to study the predictive capabilities of questionnaires in OSA screening.

Material and methods. The study included 134 patients with bradyarrhythmias hospitalized for pacemaker implantation or pacemaker replacement. The median age was 67.5 years (interquartile range 59 to 72 years). Sleep apnea screening was performed using the Berlin questionnaire, the STOP-BANG sleep apnea risk scale, and the Epworth sleepiness scale. All patients underwent blood tests and instrumental examinations (respiratory monitoring and echocardiography).

Results. Patients with OSA were older (68 years *versus* 64 years; $p = 0.032$), had a larger waist circumference (116 cm *versus* 108 cm; $p = 0.044$), and body mass index (33.7 kg/m^2 *versus* 31.03 kg/m^2 ; $p = 0.016$) compared to patients without OSA. The Berlin questionnaire (area under the curve (AUC) 0.79; sensitivity 92 %, specificity 38 %; $p < 0.0001$) and the STOP-BANG risk scale (AUC 0.75; sensitivity 82 %, specificity 23 %; $p < 0.0001$) had a high predictive power to identify sleep apnea while the Epworth sleepiness scale had a low predictive power (AUC 0.463; sensitivity 12 %, specificity 85 %). According to laboratory and instrumental data, patients with sleep apnea had significantly higher C-reactive protein levels (7.17 mg/L *versus* 1.73 mg/L ; $p = 0.012$) and more frequently had interventricular septal hypertrophy (12 mm *versus* 10 mm ; $p = 0.02$). Third-degree atrioventricular block was significantly more common in patients with sleep apnea (17.91 % *versus* 5.97 %; odds ratio 0.363; 95 % confidence interval 0.131–1.001; $p = 0.045$). In patients with sleep apnea, cardiac pacing for more than 5 years was more common (11.94 % *versus* 4.48 %; odds ratio 0.35; 95 % confidence interval 0.116–1.054; $p = 0.049$).

Conclusion. High frequency of OSA was observed in patients with bradysystolic heart rate. The Berlin questionnaire and the STOP-BANG sleep apnea risk scale can be used to screen for OSA in patients with bradyarrhythmias. Elevated C-reactive protein levels and interventricular septal hypertrophy accentuate the importance of early diagnosis and treatment of OSA for improved prognosis.

Keywords: bradyarrhythmia, pacing, obstructive sleep apnea, epidemiology, Berlin questionnaire, STOP-BANG sleep apnea risk scale, Epworth sleepiness scale, screening

For citation: Weissman Yu.D., Baymukanov A.M., Evmenenko A.A. et al. Bradyarrhythmias in patients with obstructive sleep apnea. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):29–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K731>

Введение

Сон все чаще признается ключевым компонентом сердечно-сосудистого здоровья. Люди проводят примерно 30 % своей жизни во сне [1]. С учетом высокой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний понимание взаимосвязи между сном и здоровьем сердечно-сосудистой системы становится крайне важным. Одним из часто встречающихся нарушений процесса сна является обструктивное апноэ сна (ОАС). ОАС характеризуется повторяющимся закрытием верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к циклам апноэ и гипопноэ, связанным с десатурацией кислородом [2]. Состояние прерывистой гипоксии, изменения внутригрудного давления и активация симпатической нервной системы имеют множество последствий для сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию, нарушения ритма сердца, сердечную недостаточность и ишемическую болезнь сердца [3]. ОАС может стать причиной возникновения нарушений ритма сердца на уровне синусового узла, предсердий и желудочков [4]. По данным J. Martí-Almog и соавт., у пациентов с ОАС часто диагностиру-

ются синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада и синдром тахикардии-брадикардии [5]. По мнению Y.H. Тео и соавт., сочетание ОАС и брадикардии изучено недостаточно. Хотя авторы предыдущих исследований сообщали о распространенности брадикардии у пациентов с ОАС, наблюдались значительные различия в полученных. Эти исследования часто охватывали небольшие когорты пациентов и отличались критериями определения брадикардии и включения различных типов брадиаритмий [6].

Скрининг ОАС с использованием опросников, таких как шкала сонливости Эпворта и STOP-BANG (STOP: Snoring loudly, Tiredness, Observed Apnea, High blood pressure, BANG: BMI (Body Mass Index), Age, Neck circumference, Gender), считается эффективным методом выявления этого состояния. Однако среди пациентов с брадиаритмиями возможности таких инструментов изучены недостаточно.

Среди пациентов с ОАС брадикардия встречается у 25 % в дневное время и у 70 % в ночное [6]. Асистолия во время сна наблюдается у 5–10 % таких пациентов, продолжительность данных эпизодов при ОАС может

достигать нескольких десятков секунд [7]. Это имеет существенные клинические последствия, так как в Европейском многоцентровом полисомнографическом исследовании продемонстрирована чрезвычайно высокая (59 %) распространенность невыявленного ОАС у пациентов, которым требовалась кардиостимуляция [8].

Цель исследования — сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов, страдающих брадиаритмиями, с ОАС без него, а также изучение возможностей опросников в скрининге ОАС.

Материал и методы

В исследование были включены 134 пациента с брадиаритмиями, госпитализированные в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции в период с июля 2022 г. по май 2024 г. для решения вопроса об имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) или для замены его источника питания. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом стационара Городской клинической больницы им. В.М. Буянова (протокол № 115/5 от 09.06.2022). На этапе скрининга все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст ≥ 18 лет;
- наличие брадиаритмий (синдром слабости синусового узла с эквивалентами или приступами Морганьи—Эдамса—Стокса, атриовентрикулярная (АВ) блокада II степени 1-го и 2-го типа, АВ-блокада III степени с эквивалентами или приступами Морганьи—Эдамса—Стокса, фибрилляция предсердий с нарушением АВ-проводимости);
- госпитализация для замены источника питания ЭКС;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- умеренное и выраженное когнитивное снижение;
- отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- недееспособность.

Всем пациентам до оперативного вмешательства проводили забор крови для определения уровня гемоглобина, оценки скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration formula), липидного профиля, а также уровня мочевой кислоты и С-реактивного белка (СРБ) как маркера воспаления. Также всем пациентам проводили инструментальные обследования: респираторный мониторинг с использованием респираторного полиграфа SOMNOtouch RESP eco (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Германия) и эхокардиографию.

Респираторный мониторинг проводили во время ночного сна продолжительностью ≥ 7 ч. Регистрировали носовой поток воздуха через носовые канюли, сатурацию кислородом, экскурсию грудной клетки, положение тела, эпизоды храпа и частоту сердечных сокращений. Положение тела пациентов определяли с помощью встроенного датчика (5 положений: правый бок, левый бок, лежа на спине, лежа на животе, вертикальное). Двигательную активность пациентов регистрировали с помощью встроенного датчика движения, который распознавал артефакты движения по 3 осям. Полиграф был закреплен на теле пациентов с помощью гибких ремней, а провода от пульсоксиметра и носовых канюль были закреплены лейкопластырем. В исследовании использовали автоматическую активацию/деактивацию полиграфа для минимизации риска сбоя записи. Основными параметрами диагностики ОАС и определения степени его тяжести были эффективность сна, индекс апноэ-гипопноэ, индекс десатурации (среднее количество эпизодов апноэ за час сна со снижением сатурации кислородом более чем на 4 % от исходного уровня), минимальная и средняя сатурации и сумма всех десатураций.

Эхокардиографическое исследование выполняли согласно стандартному протоколу.

Пациентам, госпитализированным для замены источника питания ЭКС, проводили анализ предыдущей проверки устройства: процент желудочковой стимуляции в течение 1 года, базовая частота стимуляции, режим стимуляции, а также оценка продолжительности эндокардиальной стимуляции.

Предварительный скрининг на наличие ОАС проводили с помощью шкалы риска апноэ сна STOP-BANG, Берлинского опросника и шкалы сонливости Эпворта. Шкала риска апноэ сна STOP-BANG состоит из 2 частей, STOP и BANG, и оценивает риск ОАС на основе наличия храпа, дневной сонливости, наблюдаемого окружающими апноэ, повышенного артериального давления, индекса массы тела (ИМТ), возраста, окружности шеи и пола. Риск ОАС у пациентов считали высоким по шкале STOP-BANG при количестве ответов «Да» от 5 до 8. Дополнительные условия для оценки возможного высокого риска включали:

- ответ «Да» на ≥ 2 из 4 вопросов STOP и мужской пол;
- ответ «Да» на ≥ 2 из 4 вопросов STOP и ИМТ > 35 кг/м²;
- ответ «Да» на ≥ 2 из 4 вопросов STOP и окружность шеи ≥ 40 см.

Риск ОАС оценивали как средний при 3–4 ответах «Да», как низкий — при 0–2 ответах «Да».

Берлинский опросник учитывает наличие храпа, усталости и утомляемости после сна, а также гипертонии и значение ИМТ. Положительный результат в ≥ 2 разделах Берлинского опросника указывал на высокую вероятность апноэ сна у данного пациента. Шкала

сонливости Эпворта оценивает наличие и выраженность дневной сонливости. В ней описываются различные повседневные ситуации, в которых пациент может заснуть. Повышенная дневная сонливость, раздражительность, невнимательность, вероятность заснуть во время чтения книги, просмотра телевизора или разговора и низкое качество сна указывали на вероятное наличие апноэ во сне.

Когорта пациентов была разделена на группы:

- пациенты с апноэ сна и без апноэ сна;
- пациенты с ЭКС и без него;
- пациенты с ЭКС с апноэ сна и с ЭКС без апноэ сна.

Статистический анализ. Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics (версия 26.0). Вид распределения определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Распределение признаков не было нормальным. Количественные переменные выражали в виде медианы и межквартильного размаха с учетом асимметричного распределения. Различия между двумя группами отражали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Качественные переменные представляли в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Качество построенных моделей анализировали по параметрам чувствительности и специфичности шкал, а также с помощью ROC-кривых. Для получения численного значения клинической значимости шкалы использовали площадь под ROC-кривой (area under curve, AUC). Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты

Медиана возраста пациентов составила 67,5 года (межквартильный размах от 59 до 72 лет). Медианный ИМТ пациентов, включенных в исследование, составил 32,4 кг/м².

В исследование были включены 86 (64,18 %) мужчин и 48 (35,82 %) женщин. Синдромом слабости синусового узла страдали 38 (28,36 %) пациентов, АВ-блокадой II степени 1-го типа – 15 (11,19 %), АВ-блокадой II степени 2-го типа – 34 (25,37 %), АВ-блокадой III степени – 32 (23,88 %) и фибрилляцией предсердий с нарушением АВ-проводимости – 28 (20,89 %). АВ-блокада II степени 1-го и 2-го типа одновременно выявлена у 13 (9,71 %) пациентов.

Основные клиничко-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

По данным респираторного мониторинга ОАС зарегистрировано у 115 (85,82 %) пациентов. Легкая степень тяжести ОАС встречалась у 35 (26,12 %), средняя степень – у 23 (17,16 %) и тяжелая степень – у 57 (42,54 %) пациентов. С учетом результатов респираторного мониторинга выявлено, что в качестве скрининга хорошей предикторной способностью в отношении ОАС обладали Берлинский опросник (AUC 0,79; чувствительность 92 %, специфичность 38 %; $p < 0,0001$) и шкала риска STOP-BANG (AUC 0,75; чувствительность 82 %, специфичность 23 %; $p < 0,0001$) (рис. 1). Шкала сонливости Эпворта обладала низкой способностью выявления ОАС (AUC 0,463; чувствительность 12 %, специфичность 85 %).

Таблица 1. Характеристика пациентов с брадиаритмиями ($n = 134$)

Table 1. Characteristics of the patients with bradyarrhythmia ($n = 134$)

Характеристика Characteristic	Пациенты с обструктивным апноэ сна ($n = 115$) Patients with obstructive sleep apnea ($n = 115$)	Пациенты без обструктивного апноэ сна ($n = 19$) Patients without obstructive sleep apnea ($n = 19$)	p
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	68 (60,0–73,5)	64 (46–67)	0,032
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	42 (31,3) 73 (54,5)	6 (4,5) 13 (9,7)	0,678
Рост, медиана (IQR), см Height, median (IQR), cm	170 (164–179)	175,5 (165–183)	0,187
Масса тела, медиана (IQR), кг Body weight, median (IQR), kg	100 (82–118)	93,5 (82–102)	0,158
Индекс массы тела, медиана (IQR), кг/м ² Body mass index, median (IQR), kg/m ²	33,7 (29,5–38,8)	31,03 (26,4–32,9)	0,016
Окружность талии, медиана (IQR), см Waist circumference, median (IQR), cm	116 (103,0–125,5)	108 (95–114)	0,044
Окружность шеи, медиана (IQR), см Neck circumference, median (IQR), cm	44 (40–49)	41,5 (39–43)	0,062

Продолжение табл. 1
Continuation of table 1

Характеристика Characteristic	Пациенты с обструктивным апноэ сна (<i>n</i> = 115) Patients with obstructive sleep apnea (<i>n</i> = 115)	Пациенты без обструктивного апноэ сна (<i>n</i> = 19) Patients without obstructive sleep apnea (<i>n</i> = 19)	<i>p</i>
Риск сердечно-сосудистых осложнений по шкалам SCORE2 и SCORE-OP, медиана (IQR), % Risk of cardiovascular complications according to the SCORE2 and SCORE-OP scales, median (IQR), %	15 (10–22)	14 (7–21)	0,277
Наличие гипертонической болезни, <i>n</i> (%) Presence of hypertension, <i>n</i> (%)	107 (79,8)	17 (12,7)	0,585
Наличие сахарного диабета 2-го типа, <i>n</i> (%) Presence of type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	31 (23,2)	3 (2,3)	0,302
Наличие хронической сердечной недостаточности, <i>n</i> (%) Presence of chronic heart failure, <i>n</i> (%)	46 (34,4)	4 (2,9)	0,115
Наличие фибрилляции предсердий, <i>n</i> (%): Presence of atrial fibrillation, <i>n</i> (%):	52 (38,8)	6 (4,5)	0,255
класса EHRA I class EHRA I	15 (11,2)	2 (1,5)	0,353
класса EHRA II class EHRA II	30 (22,4)	4 (2,9)	0,543
класса EHRA III class EHRA III	7 (5,3)	0	0,255
Риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, медиана (IQR), балл Risk of thromboembolism according to the CHA2DS2-VASc scale, median (IQR), points	3 (2–4)	3,5 (2,5–4,0)	0,73
Перенесенный инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) Previous myocardial infarction, <i>n</i> (%)	21 (15,7)	3 (2,3)	0,795
Перенесенные ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, <i>n</i> (%) History of ischemic stroke or transient ischemic attack, <i>n</i> (%)	9 (6,7)	2 (1,5)	0,692
Имплантация электрокардиостимулятора, <i>n</i> (%) Pacemaker implantation, <i>n</i> (%)	89 (66,4)	17 (12,7)	0,232
Постоянная эндокардиальная стимуляция >5 лет, <i>n</i> (%) Permanent endocardial pacing for >5 years, <i>n</i> (%)	16 (11,9)	6 (4,5)	0,049
Правожелудочковая стимуляция, медиана (IQR), % Right ventricular pacing, median (IQR), %	92 (30–100)	53 (19,5–99)	0,632
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data			
Гемоглобин, медиана (IQR), г/л Hemoglobin, median (IQR), g/L	146 (134–155)	153 (139–160)	0,123
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, медиана (IQR), мл/мин/1,73 м ² Glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula, median (IQR), ml/min/1.73 m ²	67,1 (54,5–77,0)	71,7 (61,9–89,0)	0,071
Общий холестерин, медиана (IQR), ммоль/л Total cholesterol, median (IQR), mmol/L	4,36 (3,49–5,40)	4,59 (3,60–5,30)	0,576
Липопротеины низкой плотности, медиана (IQR), ммоль/л Low-density lipoproteins, median (IQR), mmol/L	2,19 (1,53–3,21)	2,45 (2,16–3,07)	0,369
С-реактивный белок, медиана (IQR), мг/л C-reactive protein, median (IQR), mg/L	7,17 (2,25–16,68)	1,73 (0,61–7,03)	0,012

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	Пациенты с обструктивным апноэ сна ($n = 115$) Patients with obstructive sleep apnea ($n = 115$)	Пациенты без обструктивного апноэ сна ($n = 19$) Patients without obstructive sleep apnea ($n = 19$)	p
Мочевая кислота, медиана (IQR), мкмоль/л Uric acid, median (IQR), $\mu\text{mol/L}$	387 (334,0–469,0)	384 (337,5–449,0)	0,962
Фракция выброса левого желудочка, медиана (IQR), % Left ventricular ejection fraction, median (IQR), %	56,5 (51,0–63,5)	60 (59,0–65,0)	0,079
Конечно-диастолический объем левого желудочка, медиана (IQR), % Left ventricular end-diastolic volume, median (IQR), %	110 (90–130)	100,5 (82–119)	0,503
Толщина межжелудочковой перегородки, медиана (IQR), мм Interventricular septum thickness, median (IQR), mm	12 (10,5–13,0)	10 (9–11)	0,02
Толщина задней стенки левого желудочка, медиана (IQR), мм Left ventricular posterior wall thickness, median (IQR), mm	12 (10–13)	11 (9–12)	0,16
Переднезадний размер левого предсердия, медиана (IQR), мм Anterior-posterior dimension of the left atrium, median (IQR), mm	43 (39–47)	40 (35–42)	0,115
Объем левого предсердия, медиана (IQR), мл Left atrial volume, median (IQR), ml	80 (64,5–101,0)	71 (49,5–81,75)	0,179

Примечание. IQR (interquartile range) – межквартильный размах; SCORE2 (systematic coronary risk evaluation 2) – шкала риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет для пациентов 40–69 лет; SCORE-OP (systematic coronary risk evaluation for older persons) – шкала риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет для пациентов старше 70 лет; EHRA (European Heart Rhythm Association) – Европейская ассоциация аритмологов; CHA2DS2-VASc (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age, sex category) – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий; CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration formula) – формула расчета скорости клубочковой фильтрации для оценки функции почек.

Note. IQR – interquartile range; SCORE2 (systematic coronary risk evaluation 2) – 10-year fatal cardiovascular disease risk score for patients aged 40–69 years; SCORE-OP (systematic coronary risk evaluation for older persons) – 10-year fatal cardiovascular disease risk score for patients ≥ 70 years of age; EHRA – European Heart Rhythm Association; CHA2DS2-VASc (congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke, vascular disease, age, sex category) – scale for assessing the risk of stroke and systemic thromboembolism in patients with atrial fibrillation; CKD-EPI (chronic kidney disease epidemiology collaboration formula) – formula for calculating glomerular filtration rate to assess kidney function.

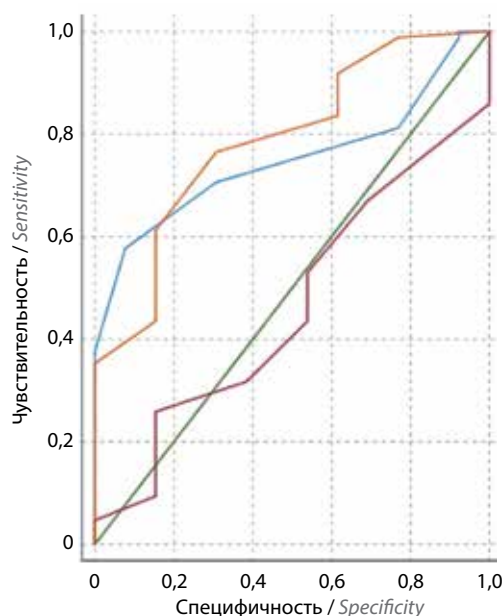
Пациенты с ОАС были старше, чем пациенты без апноэ сна (68 лет против 64 лет; $p = 0,032$). Окружность талии (116 см против 108 см; $p = 0,044$) и ИМТ (33,7 кг/м² против 31,03 кг/м²; $p = 0,016$) у пациентов с апноэ сна были больше. При оценке коморбидных состояний значимых различий между группами не выявлено (см. табл. 1). Все пациенты имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет по шкалам для пациентов 40–69 лет (systematic coronary risk evaluation 2, SCORE2) и старше 70 лет (systematic coronary risk evaluation for older persons, SCORE-OP).

У пациентов с ОАС был выше уровень СРБ (7,17 мг/л против 1,73 мг/л; $p = 0,012$), гипертрофия межжелудочковой перегородки была наиболее выражена (12 мм против 10 мм; $p = 0,02$).

Синдром слабости синусового узла отмечался у 34 пациентов с ОАС (25,37 % против 2,98 %; отноше-

ние шансов (ОШ) 1,574; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,487–5,089; $p = 0,446$). АВ-блокада II степени 1-го типа зарегистрирована у 13 пациентов с ОАС (9,71 % против 1,49 %; ОШ 1,083; 95 % ДИ 0,224–5,232; $p = 0,921$), а АВ-блокада II степени 2-го типа – у 31 (23,14 % против 2,24 %; ОШ 1,968; 95 % ДИ 0,536–7,223; $p = 0,3$). При этом одновременно АВ-блокада II степени 1-го и 2-го типов выявлена в основной группе у 13 (9,71 %) пациентов. АВ-блокада III степени была больше распространена в группе пациентов с ОАС (17,91 % против 5,97 %; ОШ 0,363; 95 % ДИ 0,131–1,001; $p = 0,044$). Фибрилляция предсердий с нарушением АВ-проводимости встречалась у 26 пациентов с ОАС (19,41 % против 1,49 %; ОШ 2,736; 95 % ДИ 0,595–12,581; $p = 0,181$).

Среди пациентов с ЭКС в когорте с ОАС постоянная эндокардиальная стимуляция >5 лет встречалась статистически значимо чаще, чем в группе без ОАС



— Шкала риска апноэ сна STOP-BANG / Sleep apnea risk scale STOP-BANG
 — Шкала сонливости Эпворта / Epworth sleepiness scale
 — Опорная линия / Reference line
 — Берлинский опросник / Berlin questionnaire

Берлинский опросник / Berlin questionnaire	
AUC	0,790
95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	0,667–0,910
Чувствительность / Sensitivity	92 %
Специфичность / Specificity	38 %
Шкала риска апноэ сна STOP-BANG / Sleep apnea risk scale STOP-BANG	
AUC	0,750
95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	0,647–0,854
Чувствительность / Sensitivity	82 %
Специфичность / Specificity	23 %
Шкала сонливости Эпворта / Epworth sleepiness scale	
AUC	0,463
95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	0,308–0,618
Чувствительность / Sensitivity	12 %
Специфичность / Specificity	85 %

Рис. 1. ROC-анализ Берлинского опросника, шкалы риска апноэ сна STOP-BANG и шкалы сонливости Эпворта в исследуемой когорте. AUC (area under curve) – площадь под ROC-кривой

Fig. 1. ROC analysis of the Berlin questionnaire, the STOP-BANG sleep apnea risk scale and the Epworth sleepiness scale in the study cohort. AUC – area under ROC-curve

(11,94 % против 4,48 %; ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,116–1,054; $p = 0,049$). Однако ОАС тяжелой степени статистически значимо чаще встречалось у пациентов с постоянной эндокардиальной стимуляцией <5 лет (38,81 % против 3,73 %; ОШ 0,339; 95 % ДИ 0,117–0,983; $p = 0,041$). Вероятно, это связано с недостаточным обследованием части пациентов перед имплантацией ЭКС.

Значимых различий между пациентами с ЭКС и без ЭКС по данным респираторного мониторинга не выявлено (табл. 2).

Обсуждение

В нашем исследовании представлены антропометрические и клинично-инструментальные данные пациентов с брадиаритмиями. Среди них выявлена высокая распространенность ОАС (85,82 %). В исследовании A. Szajerska-Kurasiewicz и соавт. получены похожие данные: у 158 (76,3 %) из 207 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наблюдалось ОАС [9]. Отдельных популяционных исследований по оценке распространенности ОАС среди пациентов с брадиаритмиями нет. Таким образом, вероятнее всего, распространенность пациентов с брадиаритмиями в общей популяции пациентов с ОАС является недооцененной.

В нашем исследовании, медиана возраста пациентов с ОАС составила 68 лет, что сопоставимо с данными, полученными в других работах [10–12]. Причем доля лиц старше 65 лет к 2050 г. в мире неуклонно возрастет [11]. Таким образом, можно предположить, что и число пациентов с брадиаритмиями в популяции пациентов с ОАС тоже возрастет.

В представленном исследовании пациенты с ОАС имели большие окружность талии (медиана 116 см), а также ИМТ (медиана 33,7 кг/м²), чем пациенты без него. В исследовании Sleep AHEAD ($n = 264$) медиана ИМТ составила 36,6 кг/м², а медиана окружности талии – 115,8 см, что сопоставимо с нашими данными [13]. В исследовании INTERAPNEA ($n = 89$) ожирение I степени и выше встречалось у 83,15 % обследованных пациентов [14].

В данном исследовании Берлинский опросник обладал высокой предикторной способностью выявления ОАС. В работе X. Wu и соавт. Берлинский опросник имел положительную прогностическую ценность для выявления ОАС 91 % с чувствительностью 81 % и специфичностью 44,4 %, что сопоставимо с нашими результатами [15]. Мы показали, что шкала сонливости Эпворта обладает низкой способностью выявления ОАС в данной когорте пациентов (AUC 0,463; чувствительность 12 %, специфичность 85 %). S Garrigue и соавт. также не выявили корреляцию симптомов, связанных с апноэ во сне, со степенью апноэ сна (значение индекса апноэ-гипопноэ; $r = 0,01$; $p > 0,05$) [8]. Однако по данным Q. Guo и соавт., шкала сонливости Эпворта достаточно хорошо выявляла апноэ сна (AUC 0,840; 95 % ДИ 0,811–0,865); исследование проводилось на китайской когорте [16]. Вероятно, результаты данной шкалы различаются у азиатов и европейцев.

В нашей работе у пациентов с ОАС было зарегистрировано повышение уровня СРБ. В некоторых других исследованиях получены сходные результаты [17, 18]. В проведенном нами исследовании медиана ИМТ

Таблица 2. Данные респираторного мониторинга пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором ($n = 134$)Table 2. Respiratory monitoring data in patients with an implanted pacemaker ($n = 134$)

Показатель Characteristic	Пациенты с электрокардио- стимулятором ($n = 106$) Patients with pacemaker ($n = 106$)	Пациенты без электрокардио- стимулятора ($n = 28$) Patients without pacemaker ($n = 28$)	p
Наличие апноэ сна, n (%): Presence of sleep apnea, n (%):	89 (66,4)	26 (19,4)	0,232
легкой степени тяжести mild	28 (20,9)	7 (5,3)	0,88
средней степени тяжести moderate	17 (12,7)	6 (4,5)	0,503
тяжелой степени severe	44 (32,8)	13 (9,7)	0,641
Эффективность сна, медиана (IQR), % Sleep efficiency, median (IQR), %	92 (83,5–96,5)	90,3 (79,05–94,25)	0,165
Индекс апноэ-гипопноэ, медиана (IQR), эпизо- дов в час Apnea-hypopnea index, median (IQR), episodes per hour	18,5 (8,6–36,7)	24,55 (12,05–56,40)	0,114
Индекс десатурации, медиана (IQR) Desaturation index, median (IQR)	18,3 (6,6–35,8)	17,65 (10,00–56,95)	0,126
Средняя сатурация, медиана (IQR), % Mean saturation, median (IQR), %	94 (92–95)	94 (93–95)	0,427
Минимальная сатурация, медиана (IQR), % Minimum saturation, median (IQR), %	83 (75–87)	79,5 (73,0–86,5)	0,16
Сумма всех десатураций, медиана (IQR), мин Sum of all desaturations, median (IQR), min	46,5 (18–107)	39 (25,50–139,19)	0,872

Примечание. IQR (interquartile range) – межквартильный размах.

Note. IQR – interquartile range.

среди всех пациентов составляла 32,4 кг/м², такое значение показателя указывает на ожирение, которое, в свою очередь, ассоциируется с хроническим слабо-выраженным воспалительным процессом, характеризующимся повышением таких маркеров воспаления, как СРБ. Однако в Wisconsin Sleep Cohort Study взаимосвязи между уровнем СРБ и параметрами респираторного мониторинга выявлено не было [19], что подтверждается данными систематического обзора, проведенного V.C. Medeiros-Oliveira и соавт. [20].

В данном исследовании у пациентов наблюдалась гипертрофия межжелудочковой перегородки, что совпадает с результатами других исследований, изучавших взаимосвязь гипертрофии левого желудочка и ОАС. По данным 2 метаанализов, проведенных С. Cuspidi и соавт., выявлено, что у пациентов с апноэ сна действительно высокий риск развития гипертрофии миокарда левого желудочка (отношение рисков (ОР) 1,7; 95 % ДИ 1,44–2,00; $p < 0,001$), причем у пациентов с тяжелым ОАС масса миокарда левого желудочка была значительно увеличена (стандартизированная разница средних $0,46 \pm 0,08$; 95 % ДИ 0,29–0,62; $p < 0,001$) [21, 22]. Как предполагают S. Khamsai и соавт., пожилой возраст независимо связан с гипертрофией левого

желудочка у пациентов группы с ОАС (скорректированное ОР 1,048; 95 % ДИ 1,002–1,096; $p = 0,037$) [23].

В представленном исследовании у пациентов с ОАС постоянная эндокардиальная стимуляция продолжительностью >5 лет от первичной имплантации ЭКС встречалась чаще (11,94 % против 4,48 %; ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,116–1,054; $p = 0,049$). Возможно, это связано с недообследованием части пациентов перед имплантацией ЭКС. По данным I. Fietze и соавт., частота невыявленного ОАС у пациентов с ЭКС составляет 32,3 % [24]. Стоит отметить, что в нашем исследовании наличие или отсутствие имплантированного устройства не влияло на данные респираторного мониторинга.

Основные ограничения исследования:

- исследование не было популяционным и много-центровым;
- пациенты изначально были классифицированы как имеющие высокий риск развития ОАС.

Медианный ИМТ пациентов, включенных в исследование, составил 32,4 кг/м², что классифицируется как ожирение I степени. Поскольку ожирение является значимым фактором риска ОАС, в исследовании могут быть завышены значения распространенности ОАС и антропометрические характеристики пациентов

с брадиаритмиями. Это ограничение можно смягчить путем сравнения значений ИМТ с таковыми у пациентов без брадисистолических нарушений ритма сердца.

Заключение

В исследовании представлены антропометрические и клинические характеристики пациентов, страдающих брадиаритмиями. В этой группе наблюдалась высокая частота ОАС, что подчеркивает значимость своевременного выявления данного состояния. Пациенты с ОАС имели выраженное ожирение и увеличенную окружность талии, а также повышенный уровень СРБ, что свидетельствует о хроническом воспалении.

Гипертрофия межжелудочковой перегородки также чаще встречалась у пациентов с ОАС, что согласуется с данными о влиянии этого состояния на структуру и функцию сердца. Скрининговые инструменты, такие как Берлин-

ский опросник и шкала STOP-BANG, продемонстрировали высокую чувствительность в выявлении ОАС у пациентов с брадиаритмиями. Однако необходима их доработка для повышения специфичности и улучшения диагностической точности.

С учетом выявленных различий в клинко-демографических и лабораторно-инструментальных характеристиках пациентов дальнейшее изучение взаимосвязи между ОАС и брадиаритмиями имеет важное значение для разработки оптимальных подходов к диагностике и лечению. В группе с ОАС и имплантированным ЭКС было больше пациентов с постоянной эндокардиальной стимуляцией >5 лет. Вероятнее всего, это связано с недообследованием части пациентов перед имплантацией ЭКС. Более тщательный скрининг в таких случаях позволит избежать необоснованных вмешательств и улучшить прогноз у данной категории пациентов.

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

1. Cao J., Herman A.B., West G.B. et al. Unraveling why we sleep: quantitative analysis reveals abrupt transition from neural reorganization to repair in early development. *Sci Adv* 2020 6(38):eaba0398. DOI: 10.1126/sciadv.aba0398
2. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R. et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144(3):e56–67. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988
3. Jaspan V.N., Greenberg G.S., Parihar S. et al. The role of sleep in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2024;26(7):249–62. DOI: 10.1007/s11883-024-01207-5
4. Laczay B., Faulx M.D. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias: a contemporary review. *J Clin Med* 2021;10(17):3785. DOI: 10.3390/jcm10173785
5. Martí-Almor J., Jiménez-López J., Casteigt B. et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a trigger of cardiac arrhythmias. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(3):20. DOI: 10.1007/s11886-021-01445-y
6. Teo Y.H., Han R., Leong S. et al. Prevalence, types and treatment of bradycardia in obstructive sleep apnea – a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2022;89:104–13. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.12.003
7. Roche F., Xuong A.N., Court-Fortune I. et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(3):669–77. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2003.00116.x
8. Garrigue S., Pépin J.L., Defaye P. et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007;115(13):1703–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.659706
9. Szajerska-Kurasiewicz A., Loboda D., Roleder T. et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for unnecessary pacemaker implantation. *Kardiologia Pol* 2022;80(2):191–7. DOI: 10.33963/KPa2022.0011
10. Senaratna C.V., Perret J.L., Lodge C.J. et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2017;34:70–81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
11. World Population Prospects 2019. United Nations, New York, 2019. Available at: https://population.un.org/wpp/assets/Files/WPP2019_Highlights.pdf
12. Al Nufaei Z.F., Alluhibi R.H., Alsabiti M.B. et al. Assessing the knowledge and awareness of obstructive sleep apnea among patient families in Saudi Arabia: a qualitative study. *Int J Gen Med* 2024;17:4213–25. DOI: 10.2147/IJGM.S472087
13. Kuna S.T., Reboussin D.M., Strotmeyer E.S. et al. Effects of weight loss on obstructive sleep apnea severity. Ten-year results of the sleep AHEAD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(2):221–9. DOI: 10.1164/rccm.201912-2511OC
14. Carneiro-Barrera A., Amaro-Gahete F.J., Guillén-Riquelme A. et al. Effect of an interdisciplinary weight loss and lifestyle intervention on obstructive sleep apnea severity: the INTERAPNEA randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5(4):e228212. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8212
15. Wu X., Liu Z., Chang S.C. et al. Screening and managing obstructive sleep apnea in nocturnal heart block patients: an observational study. *Respir Res* 2016;17:16. DOI: 10.1186/s12931-016-0333-8
16. Guo Q., Song W.D., Li W. et al. Weighted Epworth sleepiness scale predicted the apnea-hypopnea index better. *Respir Res* 2020;21(1):147. DOI: 10.1186/s12931-020-01417-w
17. Imani M.M., Sadeghi M., Farokhzadeh F. et al. Evaluation of blood levels of C-reactive protein marker in obstructive sleep apnea:

- a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Life (Basel)* 2021;11(4):362. DOI: 10.3390/life11040362
18. Kim J., Yoon D.W., Myoung S. et al. Coexistence of moderate-to-severe obstructive sleep apnea and inflammation accelerates the risk of progression of arterial stiffness: a prospective 6-year study. *Life (Basel)* 2022;12(11):1823. DOI: 10.3390/life12111823
 19. Taheri S., Austin D., Lin L. et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP) – no association with sleep duration or sleep disordered breathing. *Sleep* 2007;30(8):991–6. DOI: 10.1093/sleep/30.8.991
 20. Medeiros-Oliveira V.C., Viana R.S., Oliveira A.C. et al. Are sleep time and quality associated with inflammation in children and adolescents? A systematic review. *Prev Med Rep* 2023;35:102327. DOI: 10.1016/j.pmedr.2023.102327
 21. Cuspidi C., Tadic M., Sala C. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2020;38(9):1640–9. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002435
 22. Cuspidi C., Tadic M., Sala C. et al. Targeting concentric left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. A meta-analysis of echocardiographic studies. *Am J Hypertens* 2020;33(4):310–5. DOI: 10.1093/ajh/hpz198
 23. Khamsai S., Sanlung T., Limpawattana P. et al. Risk factors of left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea. *Biomed Rep* 2022;18(1):6. DOI: 10.3892/br.2022.1588
 24. Fietze I., Röttig J., Quispe-Bravo S. et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respiration* 2000;67(3):268–71. DOI: 10.1159/000029509

Вклад авторов

Ю.Д. Вайсман, И.А. Булавина, Е.И. Котляревская: обзор литературы, сбор данных и обработка материала, написание статьи;
А.М. Баймуханов: разработка концепции и дизайна исследования;
А.А. Евмененко, И.Л. Ильич: научное редактирование;
М.В. Юняева: обзор литературы, сбор данных и обработка материала;
С.А. Термосесов: научное редактирование, администрирование проекта.

Authors' contributions

Yu.D. Weissman, I.A. Bulavina, E.I. Kotlyarevskaya: literary review, data collection and material processing, article writing;
A.M. Baymukanov: concept and design of the study;
A.A. Evmenenko, I.L. Ilyich: scientific editing;
M.V. Yunyaeva: literary review, data collection and material processing;
S.A. Thermosesov: scientific editing, project administration.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Д. Вайсман / Yu.D. Weissman: <https://orcid.org/0000-0002-5994-4984>
А.М. Баймуханов / A.M. Baymukanov: <https://orcid.org/0000-0003-0438-8981>
А.А. Евмененко / A.A. Evmenenko: <https://orcid.org/0009-0000-8682-0680>
И.А. Булавина / I.A. Bulavina: <https://orcid.org/0000-0002-6267-3724>
М.В. Юняева / M.V. Yunyaeva: <https://orcid.org/0009-0003-3726-734X>
Е.И. Котляревская / E.I. Kotlyarevskaya: <https://orcid.org/0009-0003-2918-9804>
И.Л. Ильич / I.L. Ilyich: <https://orcid.org/0000-0003-4169-1066>
С.А. Термосесов / S.A. Thermosesov: <https://orcid.org/0000-0003-2466-7865>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Грант Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 0702-2.

Funding. Moscow Government grant for the implementation of scientific and practical project in medicine No. 0702-2.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено локальным этическим комитетом стационара ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы», протокол № 115/5 от 09.06.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the local ethics committee of V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department. Protocol No. 115/5 dated 09.06.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.01.2025. Принята к публикации: 28.05.2025. Опубликована онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 23.01.2025. Accepted for publication: 28.05.2025. Published online: 27.06.2025.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 У ПАЦИЕНТОВ С ТРУДНОЛЕЧИМЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

И.В. Пожаров^{1,2}, Е.В. Жияев²⁻⁴, А.А. Клименко²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

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

³АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Иван Владимирович Пожаров pojarov@yandex.ru

Цель исследования – изучить предикторы достижения низкой активности заболевания (НАЗ) у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом (РА) и оценить роль ингибиторов интерлейкина 6 (иИЛ-6) в достижении целевой активности заболевания.

Материал и методы. Проведен анализ медицинской документации 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА. Исключены пациенты с длительностью наблюдения менее 6 мес, не принимавшие базисную терапию, а также пациенты с последующей сменой диагноза. В отобранной группе ($n = 966$) выделены труднолечимые пациенты, к которым относили больных РА, получавших рекомендуемое лечение традиционными базисными противовоспалительными препаратами, и у которых терапия 2 классами генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или ингибиторов янус-киназ (иЯК) не позволила достичь НАЗ или ремиссии или была прекращена из-за нежелательных явлений. В группе труднолечимых больных выделены 2 подгруппы: пациенты, которые после установления труднолечимости достигли НАЗ в результате смены ГИБП/иЯК и которые не достигли низкой степени активности РА.

Результаты. Медиана длительности болезни в когорте труднолечимых пациентов составила 186 мес (межквартильный размах 104–278 мес), медиана длительности труднолечимости на момент последнего наблюдения – 27,8 мес (межквартильный размах 10,2–56,0 мес). Проанализированы 484 эпизода терапии труднолечимых пациентов при помощи ГИБП/иЯК. При сравнительном анализе групп, достигших НАЗ (НАЗ+, $n = 172$; 35,5 %) и не достигших НАЗ (НАЗ–, $n = 312$; 64,5 %), выявлено, что в группе НАЗ+ наблюдались более молодой возраст дебюта РА ($p = 0,005$), более позднее начало лечения базисными противоревматическими препаратами ($p = 0,005$) и ГИБП/иЯК ($p = 0,034$) с момента дебюта РА, чаще выявлялась IV рентгенологическая стадия по Штейнброкеру ($p = 0,007$), реже использовались глюкокортикоиды на момент последнего визита ($p = 0,042$). При сравнении частоты достижения НАЗ или ремиссии когорты труднолечимых пациентов значимых различий между классами и отдельными препаратами не выявлено. В наибольшем проценте случаев применение абатацепта и иИЛ-6 позволяло добиваться целевой активности (40,5 и 40,4 % пациентов соответственно). Среди иИЛ-6 наибольший процент успеха демонстрировали левилимаб (48,0 %) и тоцилизумаб (41,3 %).

Заключение. Пациенты с поздней стадией РА и выраженными рентгенологическими изменениями перспективны в отношении достижения НАЗ РА. Назначение абатацепта и иИЛ-6 в качестве 1-й линии терапии может уменьшать вероятность развития труднолечимости, а при ее развитии достичь целевой активности в 40,5 и 40,4 % случаев соответственно.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит, ремиссия, низкая активность, рефрактерность, патогенез, ингибитор интерлейкина 6, ингибитор янус-киназ, базисный противовоспалительный препарат

Для цитирования: Пожаров И.В., Жияев Е.В., Клименко А.А. Возможности применения ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом (результаты ретроспективного исследования). Клиницист 2025;19(1):39–46.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K730>

Therapeutic potential of interleukin 6 inhibitors in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis (results of a retrospective study)

I. V. Pozharov^{1,2}, E. V. Zhilyaev²⁻⁴, A. A. Klimenko²

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

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

³European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Vladimirovich Pozharov pojarov@yandex.ru

Aim. To investigate predictors of achieving low disease activity (LDA) in patients with difficult-to-treat (DtT) rheumatoid arthritis (RA) and to assess the role of interleukin 6 (IL-6) inhibitors in reaching the target disease activity in this patient population.

Material and methods. Analysis of medical records of 1145 patients with a confirmed diagnosis of RA was conducted. Patients with a follow-up duration of less than 6 months, those who had not undergone conventional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy, and patients later reclassified with a different diagnosis were excluded. In the selected group ($n = 966$) DtT patients were identified as those with RA who received recommended treatment with conventional DMARD but failed to achieve LDA or remission after therapy with two classes of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or janus kinase inhibitors (JAKi)/bDMARDs, or had their treatment discontinued due to adverse events.

In the DtT group, two subgroups were distinguished: those who achieved LDA after being classified as DtT due to a change in JAKi/bDMARDs and those who did not achieve LDA.

Results. Median duration of the disease in the DtT cohort was 186 months (interquartile range 104–278), and median duration of DtT status at the time of the last observation was 27.8 months (interquartile range 10.2–56.0 months). A total of 484 treatment episodes involving JAKi/bDMARDs among DtP patients were analyzed. Comparison of the group that achieved LDA (LDA+, $n = 172$; 35.5 %) with the group that did not achieve LDA (LDA–, $n = 312$; 64.5 %) revealed that the LDA+ was characterized by younger age of RA onset ($p = 0.005$), later initiation of DMARD ($p = 0.005$) and JAKi/bDMARDs ($p = 0.034$) therapies from the onset of RA, and more frequent presentation with stage IV radiological findings per Steinbroker ($p = 0.007$). Additionally, glucocorticoids were used less frequently at the last visit in the LDA+ group ($p = 0.042$). Comparison of the frequency of LDA or remission within the DtP cohort revealed no significant differences among classes or individual medications. In the highest percentage of cases, abatacept and IL-6 inhibitors achieved target disease activity (40.5 % and 40.4 % respectively). Among the IL-6 inhibitors, the highest success rates were observed with levilimab (48.0 %) and tocilizumab (41.3 %).

Conclusion. Patients with late-stage RA and pronounced radiological changes show potential for achieving LDA. The administration of abatacept and IL-6 inhibitors as first-line therapies may reduce the likelihood of developing DtT status, and in cases with this status occurs, target disease activity can be achieved in 40.5 % and 40.4 % of cases, respectively.

Keywords: difficult-to-treat rheumatoid arthritis; remission; low activity; pathogenesis, interleukin 6 inhibitors, janus kinase inhibitors, basic anti-inflammatory drugs

For citation: Pozharov I.V., Zhilyaev E.V., Klimenko A.A. Therapeutic potential of interleukin 6 inhibitors in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis (results of a retrospective study). *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):39–46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K730>

Введение

С момента внедрения в 2018 г. термина «труднолечимый ревматоидный артрит» (РА) в официальную терминологию, а также разработки первичных диагностических критериев труднолечимости [1], опубликован ряд работ по сравнительной характеристике труднолечимого и не труднолечимого РА [2–5]. К труднолечимому РА относятся случаи неэффективности и/или непереносимости 2 и более генно-инженерных биологических (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) с различными механизмами действия, несмотря на лечение в соответствии с действующими

рекомендациями Европейского альянса ассоциаций ревматологов. При этом должны сохраняться признаки, указывающие на активное и/или прогрессирующее течение РА. Обязательным условием является признание случая труднолечимости ревматологом и/или пациентом. Тем не менее в настоящее время опубликованы единичные исследования, посвященные «естественному течению» заболевания, а также поиску подходов к прогнозированию и преодолению труднолечимости пациентов с РА.

Цель исследования — изучить предикторы достижения низкой активности заболевания (НАЗ) у пациентов с труднолечимым РА и оценить роль ингибиторов

интерлейкина 6 (иИЛ-6) в достижении целевой активности болезни.

Материал и методы

Проведен анализ медицинской документации 8985 госпитализаций в круглосуточный стационар Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с апреля 2018 г. по март 2024 г. и 25 071 госпитализации в дневной стационар консультативно-диагностического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского с января 2014 г. по март 2024 г. Выделено 1145 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно критериям Американской ассоциации ревматизма 1987 г. или Американского колледжа ревматологии/Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2010 г. Из исследования исключены пациенты с длительностью наблюдения менее 6 мес, не принимавшие базисную терапию, а также пациенты с последующей сменой диагноза. В отобранной группе ($n = 966$) выделены труднолечимые пациенты, к которым относили больных РА, получавших рекомендуемое лечение традиционными БПВП, и у которых терапия 2 классами ГИБП или ингибиторов янус-киназы (иЯК) не позволила достичь НАЗ/ремиссии или была прекращена из-за нежелательных явлений (рис. 1).

В группе труднолечимых больных выделены 2 подгруппы:

- достижение НАЗ РА после установления труднолечимости в результате смены ГИБП/иЯК (по индексу активности РА в 28 суставах (С-реактивный белок), равному 2,6–3,2);
- не достижение НАЗ РА после установления труднолечимости, несмотря на дальнейшие попытки применения ГИБП/иЯК.

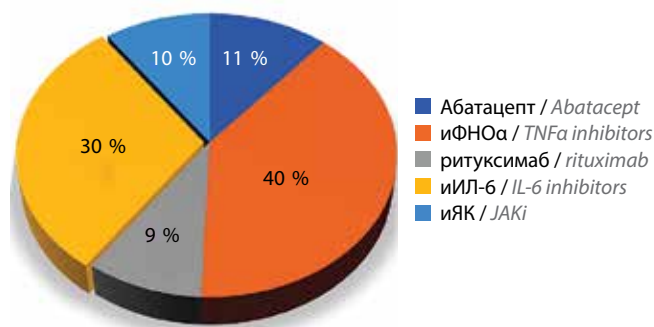


Рис. 1. Классы препаратов, применявшихся у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. иФНОα — ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 — ингибиторы интерлейкина 6; иЯК — ингибиторы янус-киназы

Fig. 1. Classes of medications used in difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis. TNFα inhibitors — tumor necrosis factor alpha inhibitors; IL-6 inhibitors — interleukin 6 inhibitors; JAKi — janus kinase inhibitors

В каждой подгруппе проанализированы различные количественные и категориальные показатели, включая клинко-лабораторные характеристики пациентов, индексы коморбидности: модифицированный индекс коморбидности при ревматических заболеваниях, индекс тяжести повреждения (рассчитывается как отношение общего количества набранных баллов шкалы оценки коморбидности к числу вовлеченных категорий (0–14)), сопутствующие заболевания (127 параметров), временные параметры назначения базисной терапии, некоторые отдаленные результаты лечения пациентов с РА.

Исследование одобрено комитетом по этике Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского 30 марта 2023 г. и соответствует требованиям Федерального закона о хранении и обработке персональных данных и требованиям сохранения врачебной тайны.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v.4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50), 95 % доверительных интервалов (ДИ) для процентных долей рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с использованием критерия Тьюки (при условии предполагаемого равенства дисперсий).

Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с применением критерия Краскала–Уоллиса, апостериорные сравнения — критерия Данна с поправкой Холма. Связь между качественными показателями оценивали с помощью χ^2 -критерия и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов с 95 % ДИ.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли с помощью метода логистической регрессии.

Результаты

Описание исследуемой популяции

В анализ включен 121 пациент с труднолечимым РА, подробная характеристика которых приведена в табл. 1. Проанализировано 484 эпизода лечения (эпизод лечения — это этап с момента инициации до отмены

конкретного ГИБП/иЯК) ГИБП/иЯК пациентов с труднолечимым РА. Эпизоды были разделены на те, в ходе которых НАЗ была достигнута (НАЗ+; $n = 172$; 35,5 %; 95 % ДИ 31,3–40,0), и те, в которых НАЗ не была достигнута (НАЗ–; $n = 312$; 64,5 %; 95 % ДИ 60,0–68,7).

Сравнительный анализ пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом, достигших и не достигших низкой активности заболевания

Среди труднолечимых пациентов ($n = 121$) 34 достигли НАЗ в 172 из 484 эпизодов лечения ГИБП/иЯК. Не достигли НАЗ 87 пациентов (табл. 2).

При сравнении пациентов с труднолечимым РА, достигших и не достигших НАЗ, отмечено, что у больных, достигших целевой активности:

- заболевание начиналось в более молодом возрасте (медиана 34,1 года против 42,6 года; $p = 0,005$);
- базисная противоревматическая терапия начиналась позже (медиана времени от начала заболевания 13,0 мес против 3,0 мес; $p = 0,017$; значительная доля пациентов имела длительные сроки от установления диагноза до начала лечения БПВП; $p = 0,005$);
- существенно позже с момента начала заболевания инициировалась терапия ГИБП/иЯК (медиана времени 105,0 мес против 46,5 мес; $p = 0,034$);
- наблюдались более тяжелые рентгенологические изменения ($p = 0,021$) и чаще выявлялась IV рентгенологическая стадия по Штейнброкеру (47,1 % против 20,6 %; $p = 0,007$);
- реже использовались глюкокортикоиды на момент последнего визита (35,6 % против 55,9 %; $p = 0,042$).

Существенных различий по другим параметрам (пол, возраст, образование, семейное положение, серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, индекс массы тела, табакокурение, ожирение, наличие системных проявлений РА, лекарственная непереносимость, частота развития амилоидоза, хроническая болезнь почек) не выявлено.

При сравнении частоты достижения НАЗ или ремиссии у труднолечимых пациентов значимых различий между классами и отдельными препаратами не выявлено. Однако абатацепт и препараты класса иИЛ-6 чаще позволяли добиваться целевой активности (40,5 и 40,4 % соответственно; рис. 2).

Предикторы достижения низкой активности заболевания пациентами с труднолечимым ревматоидным артритом на фоне терапии ингибиторами интерлейкина 6

Проанализировано 146 эпизодов лечения иИЛ-6. Низкой активности РА удалось достичь в 59 (40,4 %) эпизодах лечения, не удалось — в 87 (59,6 %). При

Таблица 1. Общая характеристика изучаемой группы пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом ($n = 121$)

Table 1. General characteristics of the studied group of difficult-to-treat patients with rheumatoid arthritis ($n = 121$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Женский пол, n (%) Female, n (%)	99 (81,8)
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	54,0 (44,0–63,0)
Индекс массы тела, медиана (IQR), кг/м ² Body mass index, median (IQR), kg/m ²	26,7 (23,2–29,1)
Возраст начала болезни, медиана (IQR), лет Age of disease onset, median (IQR), years	37,0 (27,0–48,0)
Серопозитивные по ревматоидному фактору, n (%) Seropositive for rheumatoid factor, n (%)	99 (81,8)
Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%) Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, n (%)	102 (82,3)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):	
очень ранняя pre-clinical	0
ранняя early	1 (0,8)
развернутая established	62 (51,2)
поздняя end-stage	58 (47,9)
Рентгенологическая стадия, n (%): Radiological stage, n (%):	
I	4 (3,3)
II	35 (28,9)
III	33 (27,3)
IV	48 (39,7)
Эрозии, n (%) Erosion, n (%)	108 (89,2)
Табакокурение, n (%) Smoking, n (%)	17 (14,0)
Длительность болезни, медиана (IQR), мес Disease duration, median (IQR), months	186,0 (104,0–278,0)
Длительность наблюдения после установления труднолечимости, медиана (IQR), мес Duration of follow-up after establishment of difficult-to-treat status, median (IQR), months	27,8 (10,2–56,0)

Примечание. IQR – межквартильный размах.

Note. IQR – interquartile range.

сравнении пациентов этих подгрупп (рис. 3) отмечено, что чаще достигали НАЗ или ремиссии:

- пациенты с меньшими значениями индекса коморбидности: $1,5 \pm 0,2$ (1,1–1,9) против $1,9 \pm 0,2$ (1,8–2,1) ($p = 0,011$);

Таблица 2. Сравнительная клиническая характеристика пациентов, достигших и не достигших низкой активности заболевания (НАЗ)
Table 2. Comparative clinical characteristics of patients achieving and not achieving low disease activity (LDA)

Показатель Characteristic	Достигшие НАЗ Achieved LDA (n = 34)	Не достигшие НАЗ Did not achieve LDA (n = 87)	p
Возраст, медиана (IQR), лет Age, median (IQR), years	53,0 (49,0–60,75)	56,0 (41,5–64,0)	0,888
Женский пол, n (%) Female, n (%)	25 (73,5)	72 (82,8)	0,252
Возраст начала болезни, медиана (IQR), лет Age of disease onset, median (IQR), years	42,6 ± 13,5 (37,8–47,3)	34,1 ± 14,8 (31,0–37,3)	0,005*
Время от начала болезни до начала применения БПРП, медиана (IQR), мес Time from disease onset to initiation of DMARD therapy, median (IQR), months	3,0 (2,0–20,75)	13,0 (2,0–72,0)	0,017*
Время от установления диагноза до начала применения БПРП, медиана (IQR), мес Time from diagnosis to initiation of DMARD therapy, median (IQR), months	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–20,5)	0,005*
Время от установления диагноза до начала применения ГИБП/иЯК, медиана (IQR), мес Time from diagnosis to initiation of bDMARDs/JAKi therapy, median (IQR), months	46,5 (24,5–97,25)	105,0 (38,5–179,5)	0,034*
Суммарное время терапии ГИБП, медиана (IQR), мес Total duration of therapy with bDMARD therapy, median (IQR), month	21,0 (14,0–40,5)	73,0 (38,0–99,0)	<0,001*
Серопозитивные по ревматоидному фактору, n (%) Seropositive for rheumatoid factor, n (%)	30 (88,2)	70 (80,5)	0,310
Наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%) Presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, n (%)	24 (75,0)	69 (86,2)	0,152
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): очень ранняя pre-clinical ранняя early развернутая established поздняя end-stage	0 0 21 (61,8) 13 (38,2)	0 1 (1,1) 41 (47,1) 45 (51,7)	0,310
Рентгенологическая стадия, n (%): Radiological stage, n (%): I II III IV	1 (2,9) 16 (47,1) 10 (29,4) 7 (20,6)	3 (3,5) 19 (22,1) 23 (26,7) 41 (47,7)	0,021*
Рентгенологическая стадия IV по Штейнброкеру, n (%) Radiological stage IV per Steinbrocker, n (%)	7 (20,6)	41 (47,1)	0,007*
Наличие эрозий, n (%) Presence of erosions, n (%)	31 (91,2)	77 (88,5)	1,000
Прием глюкокортикоидов на момент последнего визита, n (%) Glucocorticoid usage at the last visit, n (%)	19 (55,9)	31 (35,6)	0,042*

*Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Примечание. IQR – межквартильный размах; БПРП – базисные противоревматические препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; иЯК – ингибиторы янус-киназ.

*The differences were considered significant when $p < 0.05$.

Note. IQR – interquartile range; DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs – biologic disease-modifying antirheumatic drugs; JAKi – janus kinase inhibitors.

- больные с большей длительностью РА: медиана времени составляла 198,0 мес против 162,0 мес ($p = 0,033$);
- пациенты с большим временным интервалом с момента установления диагноза до инициации первого ГИБП (медиана времени 168 мес против 116 мес; $p = 0,007$).

Значимых различий между препаратами класса иИЛ-6 в частоте достижения целевой активности заболевания не обнаружено. При этом наибольший процент успеха демонстрировали левилимаб и тоцилизумаб.

Обсуждение

Резистентность к лечению генно-инженерными и таргетными синтетическими БПВП как по данным анализа регистров [3, 4], так и по полученным нами результатам представляет собой широко распространенное явление. Тем не менее в значительной части случаев, которые могут быть квалифицированы как труднолечимые, в результате смены ГИБП/иЯК может быть достигнута НАЗ или даже ремиссия. В настоящем анализе выявлен ряд факторов, которые могут указывать на более высокую вероятность такого успеха. Среди них начало заболевания в более молодом возрасте, позднее назначение базисной терапии и лечения ГИБП/иЯК, выраженные рентгенологические изменения. В целом все эти признаки могут отражать наличие группы пациентов, у которых заболевание началось достаточно давно (более 20 лет назад) и на начальном этапе лечение проводилось не в соответствии с ныне действующими рекомендациями. Следствием неоптимального начального лечения у пациентов этой группы стали тяжелые рентгенологические изменения и относительная резистентность к генно-инженерным и таргетным синтетическим препаратам.

Однако данные нашего анализа позволяют предположить, что такие пациенты достаточно перспективны в отношении достижения НАЗ при последующих попытках таргетной терапии.

Несмотря на понимание значимости проблемы резистентности к лечению ГИБП/иЯК (труднолечимости) РА в мировом ревматологическом сообществе, определенных подходов к тактике применения ГИБП и иЯК у таких больных в настоящее время не разработано. Имеются указания на то, что применение иИЛ-6 у пациентов, оцениваемых как труднолечимые, может быть предпочтительной терапевтической возможностью. Так, в рандомизированных исследованиях тоцилизумаб и сарилумаб демонстрировали высокую эффективность у пациентов, у которых не получен ответ на лечение другими ГИБП [6, 7]. В исследовании S. Takanashi и соавт. опубликованы результаты 5-летнего наблюдения 150 пациентов с труднолечимым РА. Пациенты, у которых в конечном итоге удалось достичь целей лечения, чаще использовали иИЛ-6 ($p = 0,04$). При этом у 80,0 % пациентов с множественной резистентностью к терапии ГИБП/иЯК цели лечения были достигнуты именно на фоне лечения иИЛ-6. Можно отметить схожесть результатов эффективности терапии иИЛ-6 с настоящим исследованием: в нашей когорте применение иИЛ-6 привело к достижению НАЗ у 40,4 % больных, в когорте S. Takanashi – у 35,8 % [8].

По данным систематического обзора и метаанализа Q. Y. Su и соавт. среди пациентов с труднолечимым РА наилучший эффект также наблюдался при использовании иИЛ-6. Так, олокизумаб оказался лучшим препаратом в отношении частоты достижения выраженного клинико-лабораторного эффекта по ACR50, а тоцилизумаб и сарилумаб были лучшими по показателю уменьшения числа припухших суставов [9].

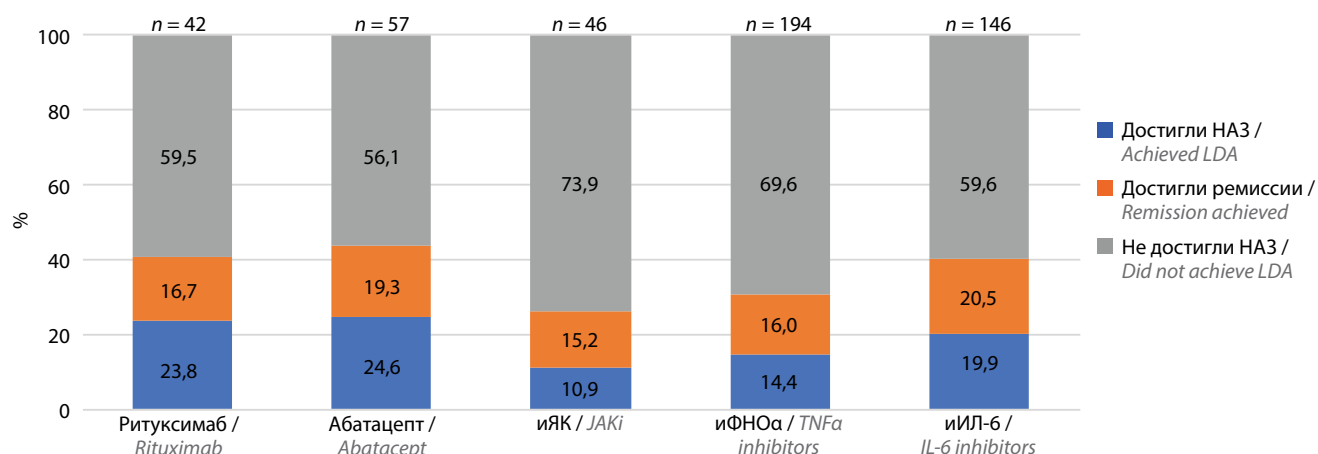


Рис. 2. Результаты применения различных классов генно-инженерных биологических препаратов или ингибиторов янус-киназы (иЯК) у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. НАЗ – низкая активность заболевания; иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ-6 – ингибиторы интерлейкина 6

Fig. 2. Results of using of various classes of biologic disease-modifying antirheumatic drugs or janus kinase inhibitors (JAKi) in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. LDA – low disease activity; TNFα inhibitors – tumor necrosis factor alpha inhibitors; IL-6 inhibitors – interleukin 6 inhibitors

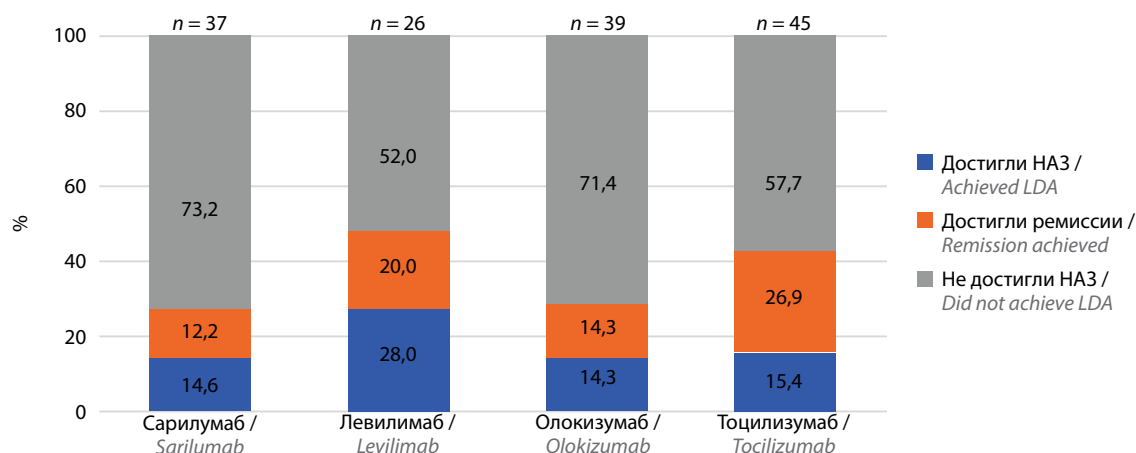


Рис. 3. Результаты применения ингибиторов интерлейкина 6 у пациентов с труднолечимым ревматоидным артритом. НАЗ — низкая активность заболевания

Fig. 3. Results of using interleukin 6 inhibitors in patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. LDA — low disease activity

В настоящем исследовании, хотя и не было обнаружено статистически значимых различий между ГИБП/иЯК по успешности терапии у пациентов с труднолечимым РА, иИЛ-6, наряду с ритуксимабом и абатацептом, демонстрировали наибольший процент достижения НАЗ и ремиссии. Выявленные предикторы успешности применения иИЛ-6 соответствуют предикторам достижения НАЗ, выявленным для таргетных противовоспалительных препаратов в целом.

В свою очередь, среди препаратов класса иИЛ-6 больший процент достижения целевой активности заболевания продемонстрировал левилимаб. Этот препарат, представляющий собой моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6, был зарегистрирован в России для лечения РА в 2021 г. Высокая эффективность препарата у пациентов с РА, у которых не получен ответ на лечение метотрексатом, продемонстрирована в 2 больших рандомизированных исследованиях — AURORA и SOLAR [10]. Данные нашего анализа подтверждают эффективность препарата и у пациентов, у которых не получен ответ на терапию генно-инженерными и таргетными синтетическими противовоспалительными препаратами 2 или более классов. При этом эффективность левилимаба в этой специфической когорте, по крайней мере, не уступала таковой более изученных иИЛ-6 тоцилизумаба и сарилумаба.

Ограничения исследования

Характер настоящего исследования, проведенного в одном центре, связан с некоторыми ограничениями, включая неполные данные и не стандартизованный объем обследования. Выбор ГИБП и иЯК зависел от клинических и экономических факторов, включая предпочтения пациента и врача. К ограничениям может быть отнесено и базирование исследования на относительно небольшой и этнически однородной выборке пациентов, проживающих в одном регионе и наблюдающихся в одном и том же лечебном учреждении, имеющих сопоставимый уровень жизни и доступности медицинской помощи. Важной особенностью изучавшейся когорты было то, что она сформирована на основе стационара, что должно было приводить к отбору более тяжелых и тактически сложных пациентов с более поздними стадиями заболевания, что, в свою очередь, могло найти отражение в более высокой доле труднолечимых больных.

Заключение

Проведенное исследование у пациентов с труднолечимым РА позволило выделить ряд значимых предикторов достижения НАЗ. Применение иИЛ-6 в целом и левилимаба в частности следует рассматривать как перспективную возможность для достижения НАЗ или ремиссии у пациентов с труднолечимым РА.

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

1. Nagy G., Roodenrijs N.M.T., Welsing P.M. et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(1):31–5. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217344
2. Watanabe R., Hashimoto M., Murata K. et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med* 2022;45(1):35–44. DOI: 10.1080/25785826.2021.1928383
3. Jung J.Y., Lee E., Kim J.W. et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):174. DOI: 10.1186/s13075-023-03165-w
4. Ochi S., Mizoguchi F., Nakano K., Tanaka Y. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis with respect to responsiveness to biologic/targeted synthetic DMARDs: a retrospective cohort study from the FIRST registry. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(1):86–96. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/g33ia5
5. Kearsley-Fleet L., Davies R., De Cock D. et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(10):1405–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213378
6. Aletaha D., Bingham C.O. 3rd, Tanaka Y. et al. Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10075):1206–17. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30401-4
7. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67(11):1516–23. DOI: 10.1136/ard.2008.092932
8. Takanashi S., Takeuchi T., Kaneko Y. Five-year follow-up of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2024;keae325. DOI: 10.1093/rheumatology/keae325
9. Su Q.Y., Luo J., Zhang Y. et al. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Transl Med* 2024;22(1):795. DOI: 10.1186/s12967-024-05569-x
10. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ингибитор рецепторов интерлейкина 6 левилимаб в терапии ревматоидного артрита. *Эффективная фармакотерапия* 2022;18(18):6–10. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10
Karateev D.E., Luchihina E.L. Interleukin 6 receptor inhibitor levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2022;18(18):6–10. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-18-6-10

Вклад авторов

И.В. Пожаров: сбор данных, разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи;

Е.В. Жилыев, А.А. Клименко: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи.

Authors' contributions

I.V. Pozharov: data collection, concept and design of the study, article writing, editing, manuscript final approval;

E.V. Zhilyaev, A.A. Klimenko: concept and design of the study, article writing, editing, manuscript final approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Пожаров / I.V. Pozharov: <https://orcid.org/0000-0003-0777-8977>

Е.В. Жилыев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

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

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

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол от 30.03.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute. Protocol dated 30.03.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 17.01.2025. **Принята к публикации:** 12.05.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.

Article submitted: 17.01.2025. **Accepted for publication:** 12.05.2025. **Published online:** 27.06.2025.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЕРМАТОМИОЗИТА С АНТИТЕЛАМИ К МІ-2

И.В. Девальд¹⁻³, Е.А. Ходус^{2,3}, М.С. Бельснер¹, О.Л. Минакина¹, Д.С. Сташкевич²

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

²ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; Россия, 454001 Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129;

³ООО «Клиника профессора Кинзерского»; Россия, 454045 Челябинск, ул. Блюхера, 53А

Контакты: Инесса Валерьевна Девальд inessa.devald@gmail.com

Цель работы – демонстрация клинического случая и описание особенностей дерматомиозита (ДМ) с Мi-2 миозит-специфическими антителами (МСАТ).

Материал и методы. Описаны клинические проявления, отклонения лабораторных и иммунологических тестов, стратегия и эффективность фармакотерапии у пациента с ДМ.

Результаты. Представлен клинический случай ДМ у пациента 1992 года рождения. Заболевание проявлялось поражением кожи (периорбитальный отек с гелиотропной сыпью, папулы Готтрона, диффузная алопеция, хейлит, дигитальные язвы), слизистых оболочек (энантема), мышц (миалгии), суставов (полиартрит), периферической нервной системы (полинейропатия), конституциональными симптомами (снижение массы тела, общая слабость, субфебрилитет). Лабораторно отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов до 40 мм/ч и уровня лактатдегидрогеназы до 672 Ед/л, обнаружен антинуклеарный фактор в титре 1:320, в панели МСАТ выявлены антитела к Мi-2. Инициирована комбинированная иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг/сут и подкожной формой метотрексата в дозе 15 мг/нед с последующей коррекцией в зависимости от клинико-лабораторной динамики. Данный случай демонстрирует доброкачественность течения ДМ, позитивного по антителам к Мi-2. Классические кожные симптомы (периорбитальный отек с гелиотропной сыпью, папулы Готтрона) и поражение мышц полностью регрессировали на фоне 21 мес комбинированной фармакотерапии метилпреднизолоном и метотрексатом. Достигнуты стойкая иммунологическая сероконверсия МСАТ и безлекарственная клиническая ремиссия. Акцентирован низкий риск злокачественных новообразований при данном серотипе ДМ. Рассмотрены нетипичные симптомы полинейропатии и миалгии.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует характерные особенности подтипа ДМ с антителами к Мi-2: сочетание классических кожных симптомов с поражением мышц, доброкачественность течения на фоне двухлетней комбинированной фармакотерапии глюкокортикоидом и цитостатиком, стойкую иммунологическую сероконверсию миозит-специфических антител, безлекарственную клиническую ремиссию. Вероятно, в клинической практике определение серотипа ДМ может быть полезно для прогнозирования течения болезни, ответа на фармакотерапию и риска развития неоплазий.

Ключевые слова: дерматомиозит, миозит-специфические антитела, антитела к Мi-2, метотрексат, метилпреднизолон, сероконверсия, безлекарственная ремиссия, прогнозирование

Для цитирования: Девальд И.В., Ходус Е.А., Бельснер М.С. и др. Клинический случай и особенности течения дерматомиозита с антителами к Мi-2. Клиницист 2025;19(1):47–53.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K733>

Clinical case and features of progression of dermatomyositis with anti-Mi2 antibodies

I.V. Devald¹⁻³, E.A. Khodus^{2,3}, M.S. Belsner¹, O.L. Minakina¹, D.S. Stashkevich²

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia;

²Chelyabinsk State University; 129 Brat'ev Kashirinykh St., Chelyabinsk 454001, Russia;

³Clinic of Professor Kinzersky; 53A Bluchera St., Chelyabinsk 454045, Russia

Contacts: Inessa Valerievna Devald inessa.devald@gmail.com

Aim. To present a clinical case and describe the features of dermatomyositis (DM) with myositis-specific anti-Mi2 antibodies (MSAs).

Material and methods. Clinical manifestations, abnormalities of laboratory and immunologic tests, strategy and efficacy of pharmacotherapy in a patient with DM are described.

Results. A clinical case of DM is presented in a patient born in 1992. The disease manifested through lesions in the skin (periorbital edema with heliotropic rash, Gottron papules, diffuse alopecia, cheilitis, digital ulcers), mucous membranes (enanthem), muscles (myalgia), joints (polyarthritis), peripheral nervous system (polyneuropathy), and constitutional symptoms (weight loss, general weakness, subfebrile temperature). Laboratory examination showed increased erythrocyte sedimentation rate of 40 mm/h and lactate dehydrogenase level of 672 U/L, antinuclear factor was measured at 1:320, and anti-Mi2 antibodies were detected by MSAs panel. Combination immunosuppressive therapy with methylprednisolone at an initial dose of 1 mg/kg/day and subcutaneous methotrexate at a dose of 15 mg/week was initiated, followed by correction depending on the clinical and laboratory dynamics. This case demonstrates benign course of anti-Mi2 antibody-positive DM. Classic skin symptoms (periorbital edema with heliotropic rash, Gottron papules) and muscle damage completely regressed after 21 months of combination pharmacotherapy with methylprednisolone and methotrexate. Stable immunological seroconversion of MSAs and drug-free clinical remission were achieved. Low risk of malignant neoplasms with this DM serotype is emphasized. Atypical symptoms of polyneuropathy and myalgia are considered.

Conclusion. The presented clinical case demonstrates the characteristic features of the DM subtype with anti-Mi2 antibodies: a combination of classic skin symptoms with muscle damage, benign course during two-year combination pharmacotherapy with a glucocorticoid and a cytostatic, persistent immunological seroconversion of MSAs, drug-free clinical remission. Presumably, determination of DM serotype can be useful in clinical practice for predicting the course of the disease, response to pharmacotherapy, and the risk of developing neoplasia.

Keywords: dermatomyositis, myositis-specific antibodies, anti-Mi2 antibodies, methotrexate, methylprednisolone, seroconversion, drug-free remission, prognosis

For citation: Devald I.V., Khodus E.A., Belsner M.S. et al. Clinical case and features of progression of dermatomyositis with anti-Mi2 antibodies. Klinitsist = The Clinician 2025;19(1):47–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K733>

Введение

Дерматомиозит (ДМ) относится к наиболее распространенному (30–40 %) варианту идиопатических воспалительных миопатий, известных как миозиты. ДМ характеризуется сочетанным поражением поперечно-полосатой мускулатуры и кожи [1]. Основными проявлениями поражения мышц являются проксимальная мышечная слабость при ходьбе и беге, подъеме рук, а также нарушение глотания и дыхания. Для кожной сыпи характерны типичное расположение в периорбитальной области, над разгибательной поверхностью суставов, в зоне «декольте», на спине и бедрах, а также лиловый оттенок эритемы («лиловая болезнь»). Классический ДМ, как правило, протекает с повышением содержания «мышечных» ферментов: креатинфосфокиназы и/или лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и количество С-реактивного белка повышаются не всегда. Инструментальная диагностика первично-мышечного поражения базируется на игольчатой (не стимуляционной!) электромиографии, регистрирующей уменьшение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц, спонтанную активность в виде потенциалов фибрилляции и положительных острых волн. В некоторых случаях для верификации диагноза выполняется биопсия кожно-мышечного лоскута с гистологическим исследованием образца [2]. Морфологическая основа ДМ представлена комплемент-зависимой васкулопатией с отложением иммунных комплексов и разрушением капилляров. Воспалитель-

ные инфильтраты локализуются периваскулярно и/или в перифасцикулярных пространствах и сочетаются с перифасцикулярной атрофией мышечных волокон [3]. Базисными препаратами лечения ДМ остаются глюкокортикоиды, применяемые в дозе до 1 мг/кг/сут с последующей ее коррекцией на основании клинико-лабораторной динамики, и иммуносупрессанты: азатиоприн, метотрексат (МТ), микофенолата мофетил [1].

Дерматомиозит неоднороден и имеет несколько подтипов, отличающихся клиническими проявлениями и миозит-специфическими антителами (МСАТ). Риск органических поражений, неоплазий, прогноз и тактика лечения зависят от варианта ДМ. Клиническая классификация дифференцирует 3 основных варианта ДМ: классический (в том числе при других системных заболеваниях соединительной ткани и злокачественных опухолях), ювенильный и клинический амиопатический ДМ [4, 5]. Благодаря активному изучению МСАТ, характерных для ДМ, появилась тенденция к выделению иммунологических подтипов заболевания, связанных с антителами к TIF1-γ, Mi-2, NXP-2, SAE и MDA5 [4, 5]. Один из подтипов, связанный с антителами к Mi-2 (комплексам ремоделирования нуклеосом и деацетилирования гистонов), отличается значительной мышечной слабостью и классической сыпью, высоким уровнем креатинфосфокиназы и благоприятным течением в долгосрочной перспективе.

Представляем клинический случай подтипа ДМ с антителами к Mi-2.

Клинический случай

Пациент Г. 1992 года рождения, профессиональный спортсмен, рост 180 см, масса тела до болезни 72 кг. В октябре 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, вирус идентифицирован). Инфекция сопровождалась повышением температуры тела до 38 °C без катаральных явлений, общей слабостью. С данными симптомами госпитализирован в стационар, получал антибактериальную терапию азитромицином и нестероидными противовоспалительными препаратами. Через месяц после перенесенной инфекции впервые появились и стали нарастать симметричная боль в мышцах бедер, боль и длительная скованность в проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах кистей, в коленных суставах. Пациент начал испытывать трудности во время тренировок. Постепенно присоединились изменения на коже: лиловая эритема и отек в периорбитальной области, шелушение и гиперемия над мелкими суставами кистей, эритема на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, болезненность и трещины на кончиках пальцев и губах, диффузное выпадение волос и преходящая осиплость голоса, повышение температуры тела в вечернее время до 37,5 °C, снижение массы тела.

Обращался за медицинской помощью, проведено лабораторное обследование. Отмечалось повышение СОЭ до 24–40 мм/ч при неизменной формуле крови, уровень С-реактивного белка и креатинфосфокиназы был в норме, уровень АСТ незначительно повышен – 40 Ед/л (при норме <30 Ед/л), уровень ЛДГ увеличен до 300–672 Ед/л (при норме <220 Ед/л). Иммунологические маркеры – ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к двуспиральной

ДНК – отрицательные, маркеры гепатитов и вируса иммунодефицита человека не обнаружены. С учетом наличия боли воспалительного ритма в суставах, шелушения кожи и гиперемии над суставами пациенту был установлен диагноз вероятного псориатического артрита. Получал нестероидный противовоспалительный препарат нимесулид 200 мг/сут, локальную терапию бетаметазоном внутрисуставно с кратковременным эффектом. Продолжали нарастать мышечные боли в бедрах и общая слабость, отмечались онемение нижних конечностей и снижение массы тела >10 кг за 3 мес (с 72 до 60 кг), сохранялось ежедневное повышение температуры. Пациент начал испытывать значительные трудности с передвижением в пределах квартиры, не мог подняться по лестнице.

В нашу клинику впервые обратился в конце февраля 2021 г. с вышеперечисленными жалобами. Status praesens comitinis: общее состояние средней степени тяжести, требуется посторонняя помощь при ходьбе, из положения сидя встает с помощью рук, из положения на корточках самостоятельно подняться не может из-за выраженных болей в мышцах. При осмотре кожи выражен периорбитальный отек с лиловым оттенком, имеются множественные болезненные трещины на красной кайме губ, энантема на твердом нёбе, гиперемия с шелушением над проксимальными межфаланговыми и пястно-фаланговыми суставами кистей, локтевыми и коленными суставами, мелкие язвочки на кончиках пальцев кистей (рис. 1). Аускультативных изменений со стороны сердца и легких не обнаружено.

Клинически был заподозрен ДМ, рекомендовано иммунологическое обследование. На клетках HEp-2 выявлен



Рис. 1. Фотографии пациента Г. при дебюте болезни и в ходе лечения: а – периорбитальный отек с гелиотропной сыпью (февраль 2021 г.); б – папулы Готтрона (февраль 2021 г.); в, г – декабрь 2022 г.

Fig. 1. Photographs of patient G. at the onset of the disease and during treatment: а – periorbital edema with heliotrope rash (February 2021); б – Gottron papules (February 2021); в, г – December 2022

Таблица 1. Клинические и лабораторные проявления заболевания у пациента Г.

Table 1. Clinical and laboratory manifestations of the disease in patient G.

Проявление дерматомиозита Dermatomyositis manifestation	Описание Description
Поражение кожи Skin lesion	Гелиотропная сыпь с периорбитальным отеком, папулы Готтрона, дигитальные язвы, хейлит, диффузная алопеция Heliotrope rash with periorbital edema, Gottron's papules, digital ulcers, cheilitis, diffuse alopecia
Поражение слизистых оболочек Mucosal lesions	Энантема верхнего нёба Enanthem of the upper palate
Поражение суставов Joint damage	Полиартрит Polyarthritis
Поражение мышц Muscle damage	Миалгии Myalgia
Поражение нервной системы Nervous system damage	Полинейропатия Polyneuropathy
Конституциональные симптомы Constitutional symptoms	Субфебрилитет, снижение массы тела, общая слабость Subfebrile temperature, weight loss, general weakness
Лабораторные отклонения Laboratory abnormalities	СОЭ 40 мм/ч, ЛДГ 672 Ед/л ESR 40 mm/h, LDH 672 U/L
Иммунологические маркеры Immunological markers	АНФ 1:320, панель МСАТ: антитела к Mi-2 +/–, антитела к ОЖ +/– ANF 1:320, MSAs panel: anti-Mi2 antibodies +/–, antibodies against OJ +/–

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АНФ – антинуклеарный фактор; МСАТ – миозит-специфические антитела.

Note. ESR – erythrocyte sedimentation rate; LDH – lactate dehydrogenase; ANF – antinuclear factor; MSAs – myositis-specific antibodies.

антинуклеарный фактор в титре 1:320 с ядрышковым типом свечения, в панели МСАТ обнаружены антитела к Mi-2 +/–, антитела к ОЖ +/–. Выявление последних антител расценено как случайное в результате их перекрестной реакции к Mi-2, так как не нашло клинического подтверждения: отсутствовали симптомы и инструментальные признаки поражения дыхательной системы. Клинико-лабораторные проявления заболевания у пациента Г. представлены в табл. 1.

На основании совокупности клинико-лабораторных проявлений установлен диагноз: «ДМ, подострое течение, высокой степени активности (полиартрит, миалгии,

гелиотропная сыпь с периорбитальным отеком, папулы Готтрона, дигитальные язвочки, хейлит, энантема, диффузная алопеция, полинейропатия); конституциональные симптомы (субфебрилитет, снижение массы тела, общая слабость); лабораторные маркеры: повышение уровня ЛДГ, обнаружение антинуклеарного фактора и МСАТ к Mi-2».

В начале марта 2021 г. инициирована терапия метилпреднизолоном (МП) в дозе 24 мг/сут в 3 приема и МТ в дозе 15 мг подкожно 1 раз в неделю. При осмотре через неделю отмечены нормализация температуры тела и снижение проявления полинейропатии. Эффект расценен как недостаточный, доза лекарственных препаратов увеличена: МП до 48 мг/сут (1 мг/кг эквивалентно преднизолону), МТ до 25 мг/нед. Через 10 дней такой терапии уменьшилась боль в мышцах, полностью купированы симптомы нейропатии, стали регрессировать язвочки на кончиках пальцев и эритема. Пациент начал прогулки 2 раза в день по 1,5–2 ч. На фоне лечения появились побочные действия: стоматит, общее возбуждение и тахикардия, повысился уровень трансаминаз: АЛТ до 163 Ед/л, АСТ до 63 Ед/л, поэтому доза МТ была снижена до 15 мг/нед при прежней дозе МП. Через 10 дней после снижения дозы МТ положительная динамика сохранялась в отношении всех симптомов заболевания, побочные действия препарата нивелировались: нормализовался уровень трансаминаз, слизистая оболочка полости рта очистилась. Начато постепенное снижение дозы глюкокортикоидов. Через 3 мес медикаментозной терапии (к июлю 2021 г.) пациент активных жалоб не предъявлял, занимался в небольшом объеме спортом, справляясь с физическими нагрузками, стал набирать массу тела. Сохранялась остаточная гиперпигментация над пястно-фаланговыми суставами, дигитальные рубчики на пальцах кистей. С учетом положительной динамики дозу лекарственных препаратов постепенно снизили до 8 мг/сут для МП и 12,5 мг/нед для МТ. Лабораторные показатели (клинический анализ крови и СОЭ, АСТ, АЛТ, ЛДГ) нормализовались. Пациенту было рекомендовано постепенное снижение дозы МП по 1/4 таблетки в 10–14 дней на фоне стабильной дозы МТ 12,5 мг/нед. В сентябре 2021 г. была предпринята попытка полной отмены МП, но из-за возобновления миалгии бедер принято решение о продлении терапии МП 2 мг/сут, после чего симптомы быстро купировались. В декабре 2021 г. удалось полностью отменить глюкокортикоиды и снизить МТ до 10 мг/нед (отменен через год). Таким образом, суммарная длительность терапии МП составила 10 мес, МТ – 21 мес. При повторном исследовании иммунологических маркеров в декабре 2022 г. отклонений не выявлено: антинуклеарный фактор – менее 1:160, МСАТ не обнаружены. Такая иммунологическая конверсия была расценена как предвестник доброкачественного течения ДМ. Клинико-лабораторная динамика болезни и побочных действий на протяжении 21 мес фармакотерапии представлена в табл. 2.

Таблица 2. Динамика проявлений дерматомиозита и побочных действий на протяжении 21 мес фармакотерапии метилпреднизолоном (МП) и метотрексатом (МТ)

Table 2. Dynamics of dermatomyositis manifestations and side effects over 21 months of methylprednisolone (MP) and methotrexate (MT) pharmacotherapy

Дата Date	Фармакотерапия Pharmacotherapy	Клинико-лабораторные проявления, побочные действия фармпрепаратов, физическая активность Clinical and laboratory manifestations, side effects of pharmaceuticals, physical activity
01.03.2021– 08.03.2021	МП в таблетках 24 мг/сут, МТ подкожно 15 мг/нед MP tablets 24 mg/day, subcutaneous MT 15 mg/week	Нормализация температуры тела Уменьшение симптомов нейропатии Сохраняются миалгии, слабость, полиартрит, кожная сыпь Body temperature normalization Regression of neuropathy symptoms Persistent myalgia, weakness, polyarthrititis, skin rash
09.03.2021– 19.03.2021	Эскалация МП до 48 мг/сут, МТ до 25 мг/нед Escalation of MP to 48 mg/day, MT to 25 mg/week	Регресс миалгии, артрита и нейропатии Увеличение двигательной активности (прогулки) Начала регрессировать сыпь и дигитальные язвы Развитие стоматита и повышение содержания трансаминаз Regression of myalgia, arthritis, and neuropathy Increased movement (walks) Rash and digital ulcers began to regress Development of stomatitis and increased transaminases levels
20.03.2021– 30.03.2021	МП 48 мг/сут, снижение дозы МТ до 15 мг/нед MP 48 mg/day, reduction of MT dose to 15 mg/week	Постепенный регресс всех симптомов болезни Разрешение стоматита, нормализация трансаминаз Gradual regression of all disease symptoms Stomatitis relief, normalization of transaminases
01.04.2021– 03.07.2021	Постепенное снижение доз МП до 8 мг/сут, МТ до 12,5 мг/нед Gradual reduction of MP doses to 8 mg/day, MT to 12.5 mg/week	Активных жалоб нет Увеличение массы тела Нормализация физической активности Остаточная эритема над пястно-фаланговыми суставами Дигитальные рубчики Нормализация лабораторных маркеров: СОЭ, АСТ, АЛТ, ЛДГ No active complaints Increased body weight Normalization of physical activity Residual erythema above the metacarpophalangeal joints Digital scarring Normalization of laboratory parameters: ESR, AST, ALT, LDH
04.07.2021– 09.09.2021	Постепенная отмена МП, МТ 12,5 мг/нед Gradual withdrawal of MP, MT 12.5 mg/week	Возобновление миалгий Myalgia recurrence
10.09.2021– 12.12.2021	МП возобновлен 1 мг/сут, МТ 12,5 мг/нед MP resumed at 1 mg/day, MT 12.5 mg/week	Стабильно хорошее самочувствие, полный регресс всех проявлений болезни, нормальная физическая активность Stable good health, complete regression of all disease manifestations, normal physical activity
13.12.2021	Отмена МП, снижение дозы МТ до 10 мг/нед Cancellation of MP, reduction of MT dose to 10 mg/week	Стабильно хорошее самочувствие, обычная физическая активность, занятия спортом Stable good health, normal physical activity, sports
12.2021– 11.2022	Доза МТ снижалась до полной отмены The dose of MT was reduced until it was completely discontinued	
12.2022 по настоя- щее время 12.2022 to present	Не получает Not administered	Активных жалоб нет Обычная физическая активность, занятия спортом АНФ менее 1:160, МСАТ не обнаружены No active complaints Normal physical activity, sports ANF less than 1:160, MSAs not found

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АНФ – антинуклеарный фактор; МСАТ – миозит-специфические антитела.

Note. ESR – erythrocyte sedimentation rate; AST – aspartic transaminase; ALT – alanine transaminase; LDH – lactate dehydrogenase; ANF – antinuclear factor; MSAs – myositis-specific antibodies.

Обсуждение

В среде практикующих специалистов закрепились мнение о ДМ как о хроническом заболевании с плохим прогнозом выживаемости или сочетающимся со злокачественными новообразованиями. Однако благодаря наблюдениям в течение последних 20 лет и изучению различных типов МСАТ в сыворотке больных были выявлены разные формы заболевания. Первая попытка создания классификации, включающей различные варианты МСАТ, предпринята сотрудниками отделения ревматологии Монреальского университета. Ученые провели ретроспективный анализ (с 1967 по 2001 г.) клинических, инструментальных, гистологических, лабораторных и иммунологических особенностей 100 пациентов с различными воспалительными миопатиями и выделили отдельные подтипы ДМ, в частности с антителами к Mi-2 [6]. Они же отметили, что антитела к Mi-2 редко идентифицируются (по данным Z. Betteridge и соавт., около 5 % [7]), но высокоспецифичны для «чистого» ДМ. Также они сообщили, что позитивность по этим антителам ассоциируется с «монофазным» течением болезни, хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию и низким риском злокачественных новообразований [6]. Итальянские ревматологи также подтвердили, что антитела к Mi-2 редко выявляются (4–18 %), обладают при этом практически 100 % специфичностью к классическим симптомам заболевания, таким как гелиотропная сыпь и папулы Готтрона. Авторы подчеркнули корреляцию обнаружения антител к Mi-2 с эффективностью терапии глюкокортикоидами, а также низкой вероятностью паранеопластического миозита [8]. Морфологические особенности ДМ с антителами к Mi-2 исследованы в работах J. Tanboon и соавт. и С.Т. Deakin и соавт. Несмотря на выраженность некротических (!) изменений в биоптатах мышц, ответ на глюкокортикоиды был полным и наблюдалось «гистологическое выздоровление» [9, 10]. В работе V. Riddell и соавт. изучена концентрация антител на протяжении терапии ДМ и выявлено снижение титра таковых к Mi-2 на фоне лечения. Авторы предложили приравнивать серокон-

версию к «иммунологическому выздоровлению» [11]. Таким образом, в литературе достаточно подтверждений благоприятного течения подтипа ДМ с МСАТ к Mi-2 и классическими проявлениями заболевания, что демонстрирует и представленный клинический случай.

Особенностью описанного клинического примера служит сочетание типичных кожных и общих симптомов ДМ с более редкими: болью в мышцах и полинейропатией. Однако описание таких проявлений также нашло отражение в литературе. Генез миалгии при ДМ подробно описан в работе K. Noda и соавт. и связан с воспалением в мышечных фасциях, богатых свободными нервными окончаниями [12]. Случай тяжелой симметричной полинейропатии при ДМ опубликован M. Nomura и соавт. и обозначен как «нейромиозит» на основании общности патогенеза поражения кожи, мышц и периферических нервов [13].

В литературе также обсуждается диагностическая ошибка, имеющаяся и в обсуждаемом примере на начальном этапе заболевания. Она касается оценки кожных высыпаний пациента как сыпи при псориазе. Американские дерматологи отметили внешнюю схожесть папул Готтрона с псориатическими бляшками и рекомендовали уточнять сопутствующие симптомы поражения мышц (слабость, боль) у пациентов с неясным дерматитом [14].

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует характерные особенности подтипа ДМ с антителами к Mi-2: сочетание классических кожных симптомов с поражением мышц, доброкачественность течения на фоне двухлетней комбинированной фармакотерапии глюкокортикоидом и цитостатиком, стойкую иммунологическую сероконверсию МСАТ, безлекарственную клиническую ремиссию. Вероятно, в клинической практике определение серотипа ДМ может быть полезно для прогнозирования течения болезни, ответа на фармакотерапию и риска развития неоплазий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антелева О.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Некоторые современные аспекты изучения полимиозита/дерматомиозита и миозита с включениями. Русский медицинский журнал 2013;32:1662.
Antelava O.A., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L. Some modern aspects of the study of polymyositis/dermatomyositis and inclusion body myositis. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2013;32:1662. (In Russ.).
2. Антелева О.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации. Современная ревматология 2014;8(3):56–65.
DOI: 10.14412/1996-7012-2014-3-56-65
Antelava O.A., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L. Diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies. Problems of their optimization. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal 2014;8(3):56–65. (In Russ.).
DOI: 10.14412/1996-7012-2014-3-56-65
3. Раденска-Лоповок С.Г. Основные разновидности воспалительных миопатий: морфологическая дифференциальная

- диагностика. Нервно-мышечные болезни 2012;(1):7–10. DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-7-10
- Radenska-Lopovok S.G. Morphological differential diagnosis of the main types of inflammatory myopathies. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2012;(1):7–10. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2012-0-1-7-10
4. Антелавы О.А. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):191–8. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
Antelava O.A. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2016;54(2):191–8. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-191-198
 5. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н. и др. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Вестник Российской военно-медицинской академии 2015;(3):217–26.
Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N. et al. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2015;(3):217–26. (In Russ.).
 6. Troyanov Y., Targoff I.N., Tremblay J.L. et al. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(4):231–49. DOI: 10.1097/01.md.0000173991.74008.b0
 7. Betteridge Z., Tansley S., Shaddick G. et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. *J Autoimmun* 2019;101:48–55. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.04.001
 8. Ghirardello A., Zampieri S., Iaccarino L. et al. Anti-Mi-2 antibodies. *Autoimmunity* 2005;38(1):79–83. DOI: 10.1080/08916930400022681
 9. Tanboon J., Inoue M., Saito Y. et al. Dermatomyositis: muscle pathology according to antibody subtypes. *Neurology* 2022;98(7):e739–49. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013176
 10. Deakin C.T., Yasin S.A., Simou S. et al. Muscle biopsy findings in combination with myositis-specific autoantibodies aid prediction of outcomes in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2806–16. DOI: 10.1002/art.39753
 11. Riddell V., Tansley S.L. Bye-bye muscle biopsy, we have autoantibodies with us now. *Indian J Rheumatol* 2020;15(Suppl 2):S74–80. DOI: 10.4103/injr.injr_114_20
 12. Noda K., Yoshida K., Ukichi T. et al. Myalgia in patients with dermatomyositis and polymyositis is attributable to fasciitis rather than myositis: a retrospective study of 32 patients who underwent histopathological examinations. *J Rheumatol* 2017;44(4):482–7. DOI: 10.3899/jrheum.160763
 13. Nomura M., Watanabe T., Mikami H. et al. Adult dermatomyositis with severe polyneuropathy: does neuromyositis exist? *Neurol Sci* 2010;31(3):373–6. DOI: 10.1007/s10072-010-0246-0
 14. Callen J.P., Wortmann R.L. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006;24(5):363–73. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.001

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

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Девальд / I.V. Devald: <https://orcid.org/0000-0001-8657-7035>
Е.А. Ходус / E.A. Khodus: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9635>
М.С. Бельснер / M.S. Belsner: <https://orcid.org/0000-0003-2295-609X>
О.Л. Минакина / O.L. Minakina: <https://orcid.org/0009-0009-7363-792X>
Д.С. Сташкевич / D.S. Stashkevich: <https://orcid.org/0000-0001-7235-9459>

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

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K738>

РАННИЙ ОСТЕОАРТРИТ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Н.Г. Правдюк*Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1***Контакты:** Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Остеoarthritis (OA) все чаще признается как сложное дегенеративное заболевание суставов, развивающееся под влиянием механических, биохимических и генетических факторов. Патогенез OA включает комплекс взаимодействий как на клеточном, так и на молекулярном уровне, приводящих к прогрессирующему повреждению тканей сустава – дегенерации хряща, синовиальному воспалению, ремоделированию субхондральной кости, периапартулярным изменениям. В последнее десятилетие в научной литературе все чаще упоминается термин «ранний остеоартрит». Концепция раннего OA во многом была обусловлена опытом лечения ревматоидного артрита. С учетом гетерогенности OA патологические процессы на клеточном и молекулярном уровнях, отражающие раннюю стадию болезни, разнообразны и зависят от факторов, индуцирующих заболевание. Симптомы раннего OA коленного сустава можно заподозрить при появлении перемежающейся боли или дискомфорта в суставе, кратковременной «стартовой» скованности и функциональных ограничений. Клиническое обследование в большинстве случаев выявляет болезненность при пальпации сустава, крепитацию или умеренный суставной выпот. Рентгенологические данные имеют ограниченное значение на ранней стадии заболевания, поскольку один из типичных признаков OA – сужение суставной щели – может не проявляться в течение многих лет. Для визуализации OA на ранней стадии используют количественные, контрастно-усиленные методы магнитно-резонансной томографии, а также гибридные методы. Итоговые цели разработки классификационных критериев раннего OA и ранней диагностики заболевания в реальной клинической практике отличаются. Ранний OA представляет «окно возможностей» для профилактики прогрессирования болезни до того, как OA станет клинически очевидным. Необходимо продолжать исследования по определению и классификации раннего OA других локализаций. Фармакологические инновации, регенеративные методы, генная терапия представляют будущее лечение OA, в том числе на ранней стадии заболевания. Одним из современных препаратов, модифицирующих течение OA, является препарат Эльмоза – уникальная комбинация глюкозамина сульфата, босвеллиевых кислот в сочетании с ацетил-L-карнитином и витаминами группы B.

Ключевые слова: ранний остеоартрит, классификационный критерий, коленный сустав, биомаркер, магнитно-резонансная томография, рентгенография, ранняя диагностика, персонализированная терапия, Эльмоза

Для цитирования: Правдюк Н.Г. Ранний остеоартрит – современное состояние проблемы. Клиницист 2025;19(1): 54–61.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K738>

Early osteoarthritis – current state of the art

N.G. Pravdyuk*A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia***Contacts:** Natal'ya Grigor'evna Pravdyuk pravda547@yandex.ru

Osteoarthritis (OA) is increasingly recognized as a complex degenerative joint disease that develops under the influence of mechanical, biochemical and genetic factors. The pathogenesis of OA includes a complex of interactions at both cellular and molecular levels, leading to progressive damage to joint tissues – cartilage degeneration, synovial inflammation, remodeling of the subchondral bone, and periarticular changes. In the last decade, the term “early osteoarthritis” has been increasingly mentioned in the scientific literature. The concept of early OA was largely determined by the experience of rheumatoid arthritis treatment. Given the heterogeneity of OA, pathological processes at the cellular and molecular levels, reflecting the early stage of the disease, are diverse and depend on the factors that

induce the disease. Symptoms of early OA of the knee joint can be suspected with the appearance of intermittent pain or discomfort in the joint, short-term "initial" stiffness and functional limitations. Clinical examination in most cases reveals pain on palpation of the joint, crepitation or moderate articular effusion. X-ray data are of limited importance at an early stage of the disease, since one of the typical signs of OA – narrowing of the articular gap – may not appear for many years. Quantitative, contrast-enhanced magnetic resonance imaging methods, as well as hybrid methods are used to visualize OA at an early stage. The final goals of developing classification criteria for early OA and early diagnosis of the disease in real clinical practice differ. Early OA represents a "window of opportunity" to prevent disease progression before OA becomes clinically apparent. It is necessary to continue research on the definition and classification of early OA of other localizations. Pharmacological innovations, regenerative methods, and gene therapy represent the future of OA treatment, including at an early stage of the disease. One of the modern drugs that modify the course of OA is Elmosa, a unique combination of glucosamine sulfate, boswellic acids combined with acetyl-L-carnitine and B vitamins.

Keywords: early osteoarthritis, classification criteria, knee joint, biomarker, magnetic resonance imaging, radiography, early diagnosis, personalized therapy, Elmosa

For citation: Pravdyuk N.G. Early osteoarthritis – current state of the art. Klinitsist = The Clinician 2025;19(1):54–61. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K738>

Введение

Ожидается, что к 2050 г. увеличится число молодых людей, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Показатели глобальной распространенности, количества лет, прожитых с инвалидностью, лет жизни, скорректированных с учетом инвалидности для таких заболеваний опорно-двигательного аппарата, как ревматоидный артрит (РА), остеоартрит (ОА), боль в нижней части спины, боль в шее, подагра, резко возросли с 15–19 до 35–39 лет. Для ОА значения перечисленных показателей увеличились как минимум в 6 раз к 35–39 годам [1].

Остеоартрит все чаще представляется сложным дегенеративным заболеванием суставов, развивающимся под влиянием механических, биохимических и генетических факторов. Патогенез ОА включает комплекс взаимодействий как на клеточном, так и на молекулярном уровне, приводящих к прогрессирующему повреждению тканей сустава – дегенерации хряща, синовиальному воспалению, ремоделированию субхондральной кости, периартикулярным изменениям [2]. Гомеостаз хряща поддерживается за счет тонкого баланса между анаболическими и катаболическими процессами во внеклеточном матриксе. Ответственные за поддержание целостности хряща хондроциты претерпевают значительные изменения при ОА, теряя способность продуцировать компоненты внеклеточного матрикса в должном объеме и составе под влиянием различных факторов [3, 4]. При этом старение, ожирение, хронические травмы и сопутствующие заболевания считаются основными движущими факторами суставной дегенерации. Недавним достижением в понимании подходов к ведению пациентов с ОА стало обращение к концепции фенотипов, присутствующих в различной степени у пациентов с сопутствующими заболеваниями [5]. Однако, несмотря на гетерогенность происхождения ОА, основные исследования последних лет были сосредоточены на 3 клю-

чевых аспектах ОА: воспалении и иммунном ответе, эпигенетических факторах, изменении фенотипических характеристик хондроцитов [6]. Эти направления легли в основу формирования стратегий профилактики и лечения ОА в целях минимизации структурного и симптоматического прогрессирования заболевания.

Клинические проявления раннего остеоартрита

В последнее десятилетие в научной литературе все чаще упоминается термин «ранний остеоартрит», растет понимание важности выявления ОА на ранних стадиях [7]. Концепция раннего ОА во многом была обусловлена опытом лечения РА. Ранняя диагностика и модифицированная стратегия ведения больных с РА значительно снизили показатели прогрессирования заболевания и связанные с этим расходы [8]. Хотя этиология и естественное течение ОА и РА различаются, ожидается, что тактика в отношении ранней диагностики и лечения ОА улучшит результаты, снизит инвалидизацию и социальное бремя болезни. Важность выявления и лечения заболевания на ранних стадиях в настоящее время применяется и при других хронических состояниях, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера и др. [8].

Боль в суставах является ведущим симптомом ОА, сопровождающимся «стартовой» скованностью, крепитацией и функциональными нарушениями. Рентгенологические изменения включают сужение суставной щели и появление остеофитов, что соответствует II–IV стадиям по классификации Kellgren–Lawrence [9]. Существующие критерии ОА достаточно четко верифицируют заболевание, но не на ранней стадии [10].

Ранние симптомы ОА коленного сустава можно заподозрить при появлении перемежающейся боли или дискомфорта в коленном суставе, кратковременной

«стартовой» скованности и функциональных ограничений в течение недели и более [11]. Боль обычно предшествует рентгенологическим изменениям в суставе на 2–3 года [8]. Первым симптомом заболевания может выступать боль при подъеме по лестнице. Стояние на коленях, приседание и повторяющиеся нагрузки во время занятий спортом могут вызывать болевые ощущения [8, 12]. Клиническое обследование в большинстве случаев выявляет болезненность при пальпации сустава, крепитацию или умеренный суставной выпот. Рентгенологические данные имеют ограниченное значение на ранней стадии заболевания, поскольку один из типичных признаков ОА — сужение суставной щели — может не проявляться в течение многих лет [13, 14].

Подходы к классификации

Е.Р. Luyten и соавт. в 2012 г. впервые предположили, что ранний ОА коленного сустава удовлетворяет 3 условиям — боль, рентгенологические изменения в суставе (ОА менее II стадии по классификации Kellgren–Lawrence) и соответствие одному из 2 структурных признаков: данные артроскопии о повреждениях хряща и результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ), демонстрирующие дегенерацию суставного хряща и/или дегенерацию мениска и/или субхондральные участки отека костного мозга [15].

Годами позже под эгидой Итальянского общества ревматологов при участии международной группы исследователей в Милане были обсуждены и предложены критерии раннего симптоматического ОА коленного сустава (ESKOA), основанные на сочетании клинических признаков и факторов риска развития ОА. Ранний ОА выявлялся при наличии:

- 2 обязательных симптомов (боль в коленном суставе при отсутствии какой-либо предшествующей травмы или повреждения, непродолжительная «стартовая» утренняя скованность в суставе менее 10 мин) даже при отсутствии факторов риска, или
- боли в коленном суставе в сочетании с 1 или 2 факторами риска, или
- 3 или более факторов риска при наличии по крайней мере одного обязательного симптома, продолжающегося менее 6 мес без активного синовита, генерализованной боли, рентгенологической стадии по классификации Kellgren–Lawrence >0 , любой недавней травмы или повреждения коленного сустава, а также в возрасте пациента менее 40 лет [16].

В 2014 г. в Токио состоялся первый Международный круглый стол по раннему ОА (International Early Knee Osteoarthritis work-shop, ЕКО). Исследовательская группа состояла из 85 представителей медицинских специальностей — ревматологов, ортопедов, физиотерапевтов и ученых, были рассмотрены и согласованы 3 класса критериев:

1. Оценка по опроснику KOOS (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score): 2 из 4 подшкал опросника должны оцениваться как положительные ($\leq 85\%$):
 - 1) боль (интенсивность, частота и продолжительность) — 9 вопросов;
 - 2) симптомы, скованность — 7 вопросов;
 - 3) функция, повседневная активность (короткая версия) — 7 вопросов;
 - 4) влияние состояния коленного сустава на качество жизни — 4 вопроса.
2. Клиническое исследование: должен присутствовать как минимум 1 критерий: 1) болезненность сустава при пальпации; 2) крепитация.
3. Рентгенологическое исследование в 2 проекциях в положении стоя (заднепередний снимок при фиксированном сгибании коленного сустава и горизонтальный — для пателлофemorального ОА): 0–I стадии по Kellgren–Lawrence [17].

Было предложено разделять ранний и рентгенологически верифицированный (Kellgren–Lawrence $\geq$ II) ОА. Магнитно-резонансные (МР) данные, как и биомаркеры, не были включены в критерии из-за отсутствия консенсуса по типичным изменениям и низкого уровня доказательности, однако представленный набор критериев является доступным инструментом для врачей первичного звена.

Итоговые цели разработки классификационных критериев раннего ОА и ранней диагностики заболевания в реальной клинической практике отличаются. Диагностика заболевания на ранней стадии направлена на выявление случаев заболевания в первую очередь в рамках первичной медицинской помощи и надлежащее ведение конкретного пациента, в отличие от цели классификационных критериев, которая заключается в определении заболевания на ранней стадии и выделении однородных групп пациентов для клинических исследований [18].

Исследовательская группа по ранней диагностике остеоартрита (The CRiteria for Early Diagnosis of Osteoarthritis, CREDO) предоставила набор диагностических критериев для специалистов первичного звена, используя результаты исследования CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) [19]. Были предложены 3 прогностические модели развития клинически значимого ОА коленного сустава: первая из них создана на основании данных, полученных с помощью анкетирования и физического обследования, вторая учитывала в том числе рентгенологические изменения, а третья модель — высокочувствительный тест на С-реактивный белок. Прогностическая ценность этих моделей была подтверждена спустя 5–10 лет, когда исследователями был верифицирован клинически значимый ОА коленного сустава [19]. Однако к настоящему времени ни один из представленных проектов критериев не прошел валидацию.

Подходы к диагностике

Суммарные признаки раннего ОА коленного сустава представлены в табл. 1 [12].

Таблица 1. Характеристика раннего остеоартрита коленного сустава

Table 1. Characteristics of early knee osteoarthritis

Характер боли Pain nature	- Персистирующая боль или дискомфорт в суставе, развивающаяся в течение недель или месяцев «Механический» характер боли, усиливающийся при чрезмерной нагрузке - Persistent pain or discomfort in the joint that develops over weeks or months “Mechanical” nature of pain, aggravated by excessive exertion
Клинические признаки Clinical signs	- Болезненность при пальпации сустава - Крепитация в суставе - Минимальный суставной выпот - Нормальный диапазон движений - Pain with palpation of the joint - Crepitus in the joint - Minimal joint effusion - Normal range of motion
Рентгенологические данные X-ray data	- Ограниченное значение при ранней стадии заболевания, за исключением ремоделирования кости в анатомически дискретных участках или формирование раннего остеофита - Limited value in early stage disease except bone remodeling in anatomically discrete sites or early osteophyte formation
Дополнительные подтверждающие данные Additional supporting data	- Возраст - Высокий индекс массы тела - Перенесенные в анамнезе травмы коленного сустава - Семейный анамнез остеоартрита - Отсутствие альтернативных диагнозов - Age - High body mass index - History of knee injuries - Family history of osteoarthritis - No alternative diagnoses

С учетом гетерогенности ОА патологические процессы на клеточном и молекулярном уровнях, отражающие раннюю стадию болезни, разнообразны и зависят от факторов, индуцирующих заболевание [12].

Например, большая травма, хроническая микротравматизация, воспаление, инфекция, измененная биомеханика сустава, профиль пациента (пол, генетические факторы, возраст, семейный анамнез) и сопутствующие заболевания оказывают комплексное влияние на заинтересованный сустав, включая хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, мениск, инфрапателлярную подушку, связки, что приводит к активации специфических молекулярных каскадов. Катаболические процессы включают низкоиммунное воспаление, деградацию матрикса металлопротеина-

Таблица 2. Биомаркеры раннего остеоартрита коленного сустава [20]

Table 2. Biomarkers of early knee osteoarthritis [20]

Процесс при остеоартрите The process in osteoarthritis	Биохимический маркер Biochemical marker
Деградация хряща Cartilage degradation	Мочевой С-концевой телопептид коллагена II типа (uCTX-II). Сывороточный олигомерный хрящевой белок (COMP) Type II urinary C-terminal collagen telopeptide (uCTX-II). Serum oligomeric cartilage protein (COMP)
Синтез хряща Cartilage synthesis	Сывороточный N-пропептид коллагена IIA (PIIANP). Сывороточный хондроитин сульфат 846 (sCS846) Serum N-propeptide collagen IIA (PIIANP). Serum chondroitin sulfate 846 (sCS846)
Деградация субхондральной кости Subchondral bone degradation	Мочевые С-концевые поперечно-сшивающие телопептиды коллагена I типа (uCTX-I). Мочевые N-концевые поперечно-сшивающие телопептиды коллагена I типа (uNTX-I) Urinary C-terminal crosslinking type I collagen telopeptides (uCTX-I). Urinary N-terminal crosslinking type I collagen telopeptides (uNTX-I)
Синтез субхондральной кости Subchondral bone synthesis	N-концевой пропептид сывороточного проколлагена I типа (sPINP). Сывороточный остеокальцин (sOC) N-terminal serum procollagen type I propeptide (sPINP). Serum osteocalcin (sOC)
Синтез синовиальной ткани Synovial tissue synthesis	Сывороточный N-концевой пропептид проколлагена III типа (S-PIIINP) Serum N-terminal propeptide of procollagen type III (S-PIIINP)
Деградация и/или активность синовиальной ткани Degradation and/or activity of synovial tissue	Сывороточная гиалуроновая кислота (sHA) Serum hyaluronic acid (sHA)
Деградация хряща и кости Degradation of cartilage and bone	Расщепление сыворотки коллагена типа I и типа II (sC1,2 C) Type I and II collagen serum cleavage (sC1,2 C)

зами, активацию врожденной иммунной системы, опосредованной макрофагами, метаболическое перепрограммирование и старение клеток. Усиленные анаболические процессы опосредуются через активацию трансформирующего фактора роста β , морфогенетического белка кости и фактора роста фибробластов 2.

Гомеостаз сустава восстанавливается, когда анаболические процессы преобладают; если воздействие триггерного фактора является доминирующим, катаболические реакции интенсифицируются и становятся необратимыми, что знаменует развитие доклинической стадии ОА (преостеоартрита) [12]. Концепция преостеоартрита возникла из долгосрочного наблюдения за изменениями сустава при спортивных травмах, таких как разрыв передней крестообразной связки и повреждения мениска [21].

Поскольку биохимические изменения предшествуют морфологическим нарушениям в хряще, теоретически биомаркеры могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов раннего ОА. Биохимические маркеры ОА включают ряд молекул, связанных с деградацией хряща и его синтезом, которые отражают активность и тяжесть заболевания. Мочевой С-концевой телопептид коллагена II типа (uCTX-II) и сывороточный олигомерный хрящевой белок

(COMP) являются индикаторами прогрессирования раннего ОА коленного сустава по результатам когортного исследования ЧЕЧЕК с участием 1002 пациентов [20]. Спектр биомаркеров, изученных на ранней стадии ОА, представлен в табл. 2.

Определяющие признаки раннего ОА включают структурные изменения в суставе. МРТ может предоставить точные и воспроизводимые данные по ряду показателей состояния хряща, таких как объем, толщина и площадь повреждения. Количественные методы МР-визуализации определяют раннюю дегенерацию суставного хряща. Даже незначительные изменения на МРТ и артроскопии (International Cartilage Repair Society, ICRS-I) отражают процессы деградации внеклеточного матрикса (табл. 3).

Новые методы визуализации биохимических изменений в структурах сустава позволяют выявлять ранний ОА. Содержание гликозаминогликанов можно оценить с помощью T2-картирования или отсроченного

Таблица 3. Изменения морфологии хряща при артроскопии и магнитно-резонансной томографии [22]

Table 3. Changes in cartilage morphology in arthroscopy and magnetic resonance imaging [22]

Шкала ICRS (International Cartilage Repair Society), используемая при артроскопии ICRS (International Cartilage Repair Society) scale used in arthroscopy	Шкала WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score), используемая при магнитно-резонансной томографии The Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score (WORMS) used in magnetic resonance imaging
0 – норма; 1 – близко к норме. Поверхностные дефекты, негрубое вдавление ткани хряща (А) и/или поверхностные дефекты и трещины (В); 2 – отклонение от нормы. Глубина дефекта <50 % толщины хряща; 3 – значительный дефект. Глубина дефекта >50 % толщины хряща (А), в том числе дефект может достигать кальцифицированных слоев (В) или субхондральной кости, но не проникать сквозь нее (С), для этой стадии также характерны выбухания хрящевой ткани (D); 4 – грубый дефект, глубже к субхондральной кости 0 – norm; 1 – close to normal. Superficial defects, non-tubular indentation of cartilage tissue (A), and/or superficial defects and fissures (B); 2 – deviation from the norm. Defect depth <50 % of cartilage thickness; 3 – a significant defect. The depth of the defect >50 % of the thickness of the cartilage (A), including the defect can reach calcified layers (B) or subchondral bone, but not penetrate through it (C), this stage is also characterized by swelling of cartilage tissue (D); 4 – a gross defect, deeper to the subchondral bone	0 – нормальная толщина хряща и МР-сигнал; 1 – нормальная толщина хряща, но усиление сигнала в режиме жироподавления; 2 – участок повреждения, не распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте; 2,5 – участок повреждения, распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте; 3 – несколько участков повреждения 2-го типа в комбинации с участками нормальной толщины или дефект 2-го типа шириной >1 см, занимающий <75 % площади исследуемого МР-участка; 4 – диффузное повреждение (>75 % площади исследуемого МР-участка) с частичной утратой толщины хряща; 5 – несколько участков повреждения 2,5 типа или дефект 2,5 типа шириной >1 см, занимающий <75 % площади исследуемого МР-участка; 6 – диффузное повреждение (>75 % площади исследуемого МР-участка) с полной утратой толщины хряща 0 – normal cartilage thickness and MR signal; 1 – normal thickness of cartilage, but signal amplification in fat pressure mode; 2 – an area of damage that does not extend over the entire thickness of the cartilage, <1 cm in size in the widest place; 2.5 – the area of damage extending over the entire thickness of the cartilage, measuring <1 cm in the widest place; 3 – several areas of damage of the 2nd type in combination with areas of normal thickness or a defect of the 2nd type with a width of >1 cm, occupying <75 % of the area of the studied MR-area; 4 – diffuse damage (>75 % of the area of the studied MR-area) with partial loss of cartilage thickness; 5 – several areas of damage of 2.5 type or defect of 2.5 type with width >1 cm, which occupies is <75 % of the studied MR-area; 6 – diffuse damage (>75 % of the area of the studied MR-area) with complete loss of cartilage thickness

Примечание. МР – магнитно-резонансный.
Note. MR – magnetic resonance.

Таблица 4. Количественные методы магнитно-резонансной оценки суставного хряща [22]

Table 4. Quantitative methods of magnetic resonance assessment of articular cartilage [22]

Разновидность метода Type of the method	Характеризуемый компонент хряща The characterized component of cartilage	Возможности метода Capabilities of the method
T2-картирование T2-mapping	Коллаген, вода Collagen, water	Ранняя диагностика ОА, динамический контроль Early diagnosis of OA, dynamic control
T1rho-картирование T1rho-mapping	Коллаген + глюкозаминогликаны Collagen + glucosaminoglycans	Ранняя диагностика ОА, динамический контроль Early diagnosis of OA, dynamic control
Контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния dGEMRIC Contrast of articular cartilage with gadolinium dGEMRIC preparations	Глюкозаминогликаны Glucosaminoglycans	Постоперационная оценка репарации и жизнеспособности хрящевой ткани Postoperative evaluation of cartilage repair and viability
Перенос намагниченности Transfer of magnetization	Коллаген Collagen	Не определены Undefined
Диффузионная магнитно-резонансная томография Diffusion magnetic resonance imaging	Вода, коллаген Water, collagen	Не определены Undefined
Количественное измерение толщины и объема хряща Quantitative measurement of cartilage thickness and volume	Гидратация + концентрация макромолекул Hydration + macromolecule concentration	Диагностика ОА, тесты с нагрузкой Diagnosis of OA, load tests

Примечание. ОА — остеоартрит.

Note. OA — osteoarthritis.

МР-контрастирования суставного хряща препаратами гадолиния (dGEMRIC). T2-картирование, T1rho-картирование, dGEMRIC и диффузная МРТ применимы на большинстве клинических МР-сканеров 1,5Т и 3Т. В настоящее время знания о корреляции клинических и МР-данных ограничены, тем не менее каждый из методов характеризуется своим принципом и точкой приложения в хрящевой ткани, что в совокупности позволяет выявить ранние признаки заболевания (табл. 4).

Позитронно-эмиссионная-томография, совмещенная с МРТ (ПЭТ-МРТ), была предложена в качестве гибридного метода визуализации метаболических изменений на ранней стадии ОА. ПЭТ-МРТ можно использовать с различными индикаторами. Фторид натрия применяется для оценки метаболизма костной ткани, а фтордезоксиглюкоза — для оценки активности воспаления [23].

Лечение раннего остеоартрита

Современные стратегии профилактики и лечения ОА направлены на уменьшение боли в суставах при одновременном восстановлении их функции. В лечении ОА фокус внимания все больше смещается в сторону препаратов, модифицирующих заболевание (хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и соевых бобов, диацереин), и биологических препаратов, ингибирующих патогенетические воспалитель-

ные пути (антиинтерлейкин 1, ингибирование фактора роста нервов и др.) (табл. 5).

Таблица 5. Текущие и потенциальные методы лечения остеоартрита [8]

Table 5. Current and potential treatments for osteoarthritis [8]

Немедикаментозные методы Non-pharmaceutical methods	• Контроль массы тела • Модификация образа жизни • Физическая активность • Лечебная физкультура • Силовые тренировки • Аэробные упражнения • Body weight control • Lifestyle modification • Physical activity • Physical therapy • Strength training • Aerobic exercise
Медикаментозная терапия Drug therapy	• Нестероидные противовоспалительные препараты • Дулоксетин • Опиоиды/анальгетики • Хондроитин сульфат • Глюкозамин • Неомыляемые соединения сои и авокадо • Диацереин • Гиалуроновая кислота — внутрисуставно

Окончание табл. 5
End of table 5

Медикаментозная терапия Drug therapy	• Глюкокортикоиды — внутрисуставно • Синергетическая терапия (использование сочетанных методов лечения) • Nonsteroidal anti-inflammatory drugs • Duloxetine • Opioids/analgesics • Chondroitin sulfate • Glycosamine • Non-saponified soy and avocado compounds • Diacerein • Hyaluronic acid — intra-articular • Glucocorticoids — intra-articular • Synergistic therapy (use of concomitant therapies)
Хирургические методы Surgical techniques	• Артроскопия • Тотальное эндопротезирование сустава • Arthroscopy • Total joint arthroplasty
Регенеративная терапия Regenerative therapy	• Стволовые клетки • PRP (platelet-rich plasma) терапия • Генная терапия • Низкомолекулярные ингибиторы (нацелены на специфические пути воспаления) • Модуляция костной резорбции и синтеза • Stem cells • PRP (platelet-rich plasma) therapy • Gene therapy • Small molecule inhibitors (targeting specific inflammatory pathways) • Modulation of bone resorption and synthesis

Одним из современных препаратов, модифицирующих течение ОА, является препарат Эльмоза — уникальная комбинация глюкозамина сульфата, босвеллиевых кислот в сочетании с ацетил-L-карнитином

и витаминами группы В. Глюкозамина сульфат является строительным материалом структурных компонентов хрящевой ткани, кроме того он ингибирует действие катаболических ферментов (коллагеназы, фосфолипазы), подавляет апоптоз хондроцитов, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, оказывает противовоспалительное действие, снижает интенсивность боли. Босвеллиевые кислоты снижают выработку цитокинов, способствующих разрушению хряща, препятствуют проникновению лейкоцитов и макрофагов в хрящ и суставную жидкость, способствуют снижению выраженности боли. Ацетил-L-карнитин обеспечивает комплексное антиоксидантное действие, способствует поддержке количественного содержания L-карнитина в организме, снижает проявление хронической нейропатической боли. Витамин группы В (В₁, В₆, В₁₂) способствуют уменьшению мышечных нарушений, в том числе на уровне периапартулярных мышц, локальной саркопении. Рекомендуются принимать по 2 капсулы 2—3 раза в сутки не менее 2 мес, при необходимости проводятся повторные курсы [24].

Заключение

Переход к персонализированной медицине может произвести революцию в лечении ОА путем адаптации к индивидуальным профилям пациентов, что влечет за собой повышение эффективности и минимизацию побочных эффектов. Фармакологические инновации, регенеративные методы, генная терапия представляют будущее лечения ОА, в том числе на ранней стадии заболевания. Ранний ОА представляет «окно возможностей» для профилактики прогрессирования болезни до того, как ОА станет клинически очевидным. Необходимо продолжить исследования по определению и классификации раннего ОА других локализаций для разработки новых методов лечения и предотвращения заболевания на ранней стадии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. GBD 2019 MSK in Adolescents Collaborators. Global pattern, trend, and cross-country inequality of early musculoskeletal disorders from 1990 to 2019, with projection from 2020 to 2050. Med 2024;5(8):943–62.e6. DOI: 10.1016/j.medj.2024.04.009
2. Zhao W., Long Y., Wang Y., Chin K.Y. Osteoarthritis: an integrative overview from pathogenesis to management. Malays J Pathol 2024;46(3):369–78. PMID: 39731486.
3. Grässel S., Aszodi A. Osteoarthritis and cartilage regeneration: focus on pathophysiology and molecular mechanisms. Int J Mol Sci 2019;20(24):6156. DOI: 10.3390/ijms20246156
4. Lee A.S., Ellman M.B., Yan D. et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013;527(2):440–7. DOI: 10.1016/j.gene.2013.05.069
5. Devez L.A., Loeser R.F. Is osteoarthritis one disease or a collection of many? Rheumatology (Oxford) 2018;57(suppl_4):iv34–42. DOI: 10.1093/rheumatology/kex417
6. Raman S., FitzGerald U., Murphy J.M. Interplay of inflammatory mediators with epigenetics and cartilage modifications in osteoarthritis. Front Bioeng Biotechnol 2018;6:22. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00022
7. Weber A.E., Bolia I.K., Trasolini N.A. Biological strategies for osteoarthritis: from early diagnosis to treatment. Int Orthop 2021;45(2):335–44. DOI: 10.1007/s00264-020-04838-w
8. Im G.I. The concept of early osteoarthritis and its significance in regenerative medicine. Tissue Eng Regen Med 2022;19(3):431–6. DOI: 10.1007/s13770-022-00436-6

9. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494–502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494
10. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039–49. DOI: 10.1002/art.1780290816
11. Migliore A., Alekseeva L., Avasthi S.R. et al. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2023;15:1759720X221131604. DOI: 10.1007/s40265-022-01773-5
12. Mahmoudian A., Lohmander L.S., Mobasheri A. et al. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(10):621–32. DOI: 10.1038/s41584-021-00673-4
13. Madry H., Kon E., Condello V. et al. Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(6):1753–62. DOI: 10.1007/s00167-016-4068-3
14. Hayashi D., Roemer F.W. et al. Imaging in Osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2017;55(5):1085–102. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.012
15. Luyten F.P., Denti M., Filardo G. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(3):401–6. DOI: 10.1007/s00167-011-1743-2
16. Migliore A., Scirè C.A., Carmona L. et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatol Int* 2017;37(8):1227–36. DOI: 10.1007/s00296-017-3700-y
Erratum in: *Rheumatol Int* 2017;37(8):1237–8. DOI: 10.1007/s00296-017-3742-1
17. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2018;47(4):457–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006
18. Aggarwal R., Ringold S., Khanna D. et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(7):891–7. DOI: 10.1002/acr.22583
19. Runhaar J., Kloppenburg M., Boers M. et al. Towards developing diagnostic criteria for early knee osteoarthritis: data from the CHECK study. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(5):2448–55. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa643
20. Van Spil W.E., Welsing P.M., Bierma-Zeinstra S.M. et al. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23(8):1388–97. DOI: 10.1016/j.joca.2015.03.023
21. Lohmander L.S., Englund P.M., Dahl L.L., Roos E.M. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2007;35(10):1756–69. DOI: 10.1177/0363546507307396
22. Насникова И.Ю., Морозов С.П., Филистеев П.А. Магнитно-резонансная томография: методы количественной оценки состояния суставного хряща у больных остеоартрозом. *Российский журнал лучевой диагностики* 2011;1(3):75–82. Nasnikova I.Yu., Morozov S.P., Filisteev P.A. Magnetic resonance tomography: quantitative assessment methods in articular cartilage structure analysis of in patients with osteoarthrosis. *Rossiyskiy zhurnal luchevoy diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiology 2011;1(3):75–82. (In Russ.).
23. Kogan F., Fan A.P., McWalter E.J. et al. PET/MRI of metabolic activity in osteoarthritis: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45(6):1736–45. DOI: 10.1002/jmri.25529
24. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А., Новикова А.В., Клименко А.А. Боль в спине. Справочник клинициста, 5-е изд., перераб. и доп. Под ред. Н.А. Шостак. М.: АБВ-пресс, 2024. Pravdyuk N.G., Shostak N.A., Novikova A.V., Klimenko A.A. Back pain. *Clinician's Handbook*, 5th ed., rev. and add. Ed.: N.A. Shostak. Moscow: ABV-press, 2024. (In Russ.).

ORCID автора / ORCID of author

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.04.2025. Принята к публикации: 22.04.2025. Опубликовано онлайн: 27.06.2025.

Article submitted: 08.04.2025. Accepted for publication: 22.04.2025. Published online: 27.06.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОМ ВНУТРИМОЗГОВОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Х.Д. Монгуш^{1,2}, А.В. Кыргыс¹, А.А. Донгак¹, М.Г. Жестикова³

¹ГБУЗ РТ «Республиканская больница № 1»; Россия, Республика Тыва, 667000 Кызыл, ул. Оюна Курседи, 163;

²ГБУ «НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва»; Россия, Республика Тыва, 667003 Кызыл, ул. Кечил-оола, 2а;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 654005 Новокузнецк, пр-кт Строителей, 5

Контакты: Херелмаа Дагбаевна Монгуш kherelmaa69-5@mail.ru

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности препарата Целлекс® (действующее вещество — полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы. В исследование включены 116 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет. Пациенты основной группы ($n = 61$) кроме базовой терапии принимали препарат Целлекс® по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней, пациенты контрольной группы ($n = 55$) получали только базовую терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием. В период 30 дней оценивались в динамике показатели по шкале комы Глазго, тяжесть инсульта по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS), инвалидизация пациентов по шкалам Ранкина (mRankin), Бартел и Ривермид, речевые нарушения по шкале «опросник речи», когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и ряд других показателей.

Результаты. Доля выживших пациентов (96,7 %) в группе Целлекса® была выше, чем в контрольной группе ($p = 0,0237$). В группе Целлекса® речевая функция по «опроснику речи» улучшилась с 17,0 (14,0–22,0) до 24,0 (21,0–27,0) баллов ($p = 0,009$), в контрольной группе не отмечено значимого улучшения речевых функций. Отмечена тенденция к более значительному уменьшению тяжести инсульта по NIHSS, инвалидизации пациентов по шкалам mRankin, Бартел и Ривермид в группе Целлекса® по сравнению с контрольной группой. Когнитивные функции по Монреальской шкале оценки когнитивных функций улучшились в группе Целлекса® с 14,0 (12,0–22,5) баллов до 20,0 (14,5–25,0) баллов. Не наблюдалось нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших Целлекс®.

Заключение. Подтверждены высокие эффективность и безопасность применения препарата Целлекс® у пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

Ключевые слова: нейропротективная терапия при инсульте, Целлекс®, гипертензивное внутримозговое кровоизлияние, цереброваскулярное заболевание, острый период инсульта

Для цитирования: Монгуш Х.Д., Кыргыс А.В., Донгак А.А., Жестикова М.Г. Применение нейропротективной терапии при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии: результаты открытого рандомизированного исследования. Клиницист 2025;19(1):62–73.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

Use of neuroprotective therapy in nontraumatic intracranial hemorrhage: results of open-label randomized trial

Kh.D. Mongush^{1,2}, A.V. Kyrgys¹, A.A. Dongak¹, M.G. Zhestikova³

¹Republican Hospital No. 1; 163 Oyuna Kursedi St., Kyzyl 667000, Tuva Republic, Russia;

²Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva; 2a Kechil-oola St., Kyzyl 667003, Tuva Republic, Russia;

³Novokuznetsk State University of Improvement of Doctors — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 5 Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk 654005, Russia

Contacts: Kherelmaa Dagbaevna Mongush kherelmaa69-5@mail.ru

Aim. To investigate the effectiveness and safety of Cellex® drug (active substance is polypeptides from the brain of pig embryos) in nontraumatic intracranial hemorrhage.

Material and methods. The study included 116 patients with hypertensive intracranial hemorrhage aged between 30 and 80 years. Patients of the treatment group ($n = 61$) in addition to the basic therapy were administered 0.1 mg (1 mL) of Cellex® once a day for 10 days while patients of the control group ($n = 55$) only received basic therapy in accordance with the clinical guidelines on management of patients with hypertensive intracranial hemorrhage. For 30 days, dynamics per the Glasgow Coma Scale, stroke severity per the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), patient disability per the Modified Rankin Scale (mRankin), Barthel and Rivermead scales, speech disorders per the Speech Questionnaire, cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment and a number of other characteristics were evaluated.

Results. Percentage of survived patients (96.7 %) was higher in the Cellex® group compared to the control group ($p = 0.0237$). In the Cellex® group, speech function per the Speech Questionnaire improved from 17.0 (14.0–22.0) to 24.0 (21.0–27.0) ($p = 0.009$) while in the control group no significant improvement in speech function was observed. A trend toward more significant decrease in stroke severity per NIHSS, patient disability per the mRankin, Barthel and Rivermead scales in the Cellex® group compared to the control group was observed. Cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment improved in the Cellex® group from 14.0 (12.0–22.5) to 20.0 (14.5–25.0) points. No adverse events were observed in the patient group receiving Cellex®.

Conclusion. High efficacy and safety of Cellex® drug in patients with hypertensive intracranial hemorrhage were confirmed.

Keywords: neuroprotective therapy in stroke, Cellex®, hypertensive intracranial hemorrhage, cerebrovascular disease, acute stroke period

For citation: Mongush Kh.D., Kyrgys A.V., Dongak A.A., Zhestikova M.G. Use of neuroprotective therapy in nontraumatic intracranial hemorrhage: results of open-label randomized trial. *Klinitsist = The Clinician* 2025;19(1):62–73. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K737>

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения занимает 2-е место в структуре причин смертности и 1-е место в структуре первичной инвалидизации взрослого населения [1–6]. Речевые нарушения, включая афазии и дизартрию, диагностируются у каждого 3-го пациента с инсультом. При этом двигательные расстройства (например, гемипарез) наблюдаются у подавляющего большинства больных (в 80–90 % случаев) [7, 8]. Внутримозговые кровоизлияния, составляющие 10–15 % от общего числа инсультов, характеризуются высокой летальностью: 40–50 % пациентов погибают в остром периоде и глубокой инвалидизации; до 70–75 % выживших утрачивают способность к самообслуживанию [9, 10].

Перспективным направлением лечения является нейропротекция, включающая первичную (защита клеток в первые минуты ишемии) и вторичную (воздействие на зону пенумбры через 3–6 ч). Препарат Целлекс® (действующее вещество — полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней) демонстрирует нейропротективный и нейротрофический эффект: уменьшает площадь некротического поражения, уменьшает отек, активирует регенерацию нейронов и улучшает когнитивные функции. В клинических исследованиях подтверждена его эффективность при ишемическом инсульте, включая восстановление речи и двигательных функций [11–23]. Безопасность

и эффективность Целлекса® отмечена в остром периоде ишемического инсульта [24]. В исследовании, проведенном группой ученых из Казанского государственного медицинского университета, была показана эффективность применения препарата Целлекс® преимущественно у пациентов с акустико-мнестическим типом афазии [25–27].

Целлекс® хорошо переносится и сочетается с другими препаратами, сокращая сроки госпитализации [28]. Однако его эффективность при геморрагическом инсульте изучена меньше, что требует дополнительных исследований.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности препарата Целлекс® при нетравматическом внутримозговом кровоизлиянии.

Материал и методы

Настоящее исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва 22.04.2022 (протокол № 22).

Критерии включения:

- внутримозговое кровоизлияние вследствие артериальной гипертензии (гипертензивное внутримозговое кровоизлияние) в период первых 12 ч;

- возраст от 30 до 80 лет;
- отсутствие показаний или противопоказания к хирургическому (нейрохирургическому) лечению согласно действующим рекомендациям по хирургическому лечению гипертензивных внутримозговых гематом Минздрава России;
- выраженность неврологического дефицита по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS) не менее 8 баллов;
- инвалидность по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) 2 балла и более;
- 8 баллов и более по шкале комы Глазго.

Критерии не включения:

- ишемический инсульт;
- внутримозговое кровоизлияние вследствие не артериальной гипертензии, а других причин (коагулопатии, лейкемии, цирроза печени, заболеваний крови, разрыва артериовенозных мальформаций, васкулопатии (амилоидная ангиопатия, септический или микотический артериит), кровоизлияния в опухоль);
- при обращении позднее 12-часового окна после инсульта;
- повторный инсульт;
- инвалидность по шкале mRankin 0 или 1 балл;
- выраженность неврологического дефицита по NIHSS 0–7 баллов;
- менее 7 баллов по шкале комы Глазго;
- наличие противопоказаний для назначения препарата Целлекс®;
- синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органной недостаточностью.

Критерии исключения:

- возникновение у пациента, включенного в исследование, нежелательных явлений, связанных с применением препарата и требующих его отмены;
- невозможность введения первой дозы исследуемого препарата в первые 12 ч от дебюта инсульта;
- выявление анамнестических или клинических данных, входящих в перечень «критерии не включения» данного протокола.

На основании критериев включения, не включения и исключения в исследование вошли 116 пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием в возрасте от 30 до 80 лет, поступившие в первые 12 ч после развития симптомов. Пациенты распределены методом простой рандомизации. Пациенты основной группы ($n = 61$) кроме базовой терапии принимали препарат Целлекс®, пациенты контрольной группы ($n = 55$) получали только базовую терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием.

Параметры эффективности оценивались исходно (0-й визит, V0) и трижды на протяжении исследования — на 4-е сутки (V1) и 11-е сутки (V2), от 0-го визи-

та и перед выпиской/переводом в другой стационар (17–21-е сутки или более поздний срок) (V3). Средний срок наблюдения за пациентами составил 21–28 дней. Параметры безопасности оценивались на протяжении всего исследования.

Все пациенты не соответствовали критериям оперативного лечения, согласно действующим рекомендациям Минздрава России по ведению пациентов с гипертензивными внутримозговыми гематомами. Таким образом, исследуемая когорта представляла собой группу больных с первичным гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием средней и тяжелой степеней тяжести, нуждающихся в медикаментозной терапии. Особенностью дизайна исследования стало строгое временное окно для включения в исследование (первые 12 ч), что обеспечивало стандартизацию сроков начала лечения.

Исследуемый препарат, дозы и способ применения

Полипептиды из головного мозга эмбрионов свиней (Целлекс®) — раствор для подкожного введения, 0,1 мг/1 мл, ампулы 1 мл или 2 мл (АО «Фарм-Синтез»). Препарат расфасован в стеклянные ампулы из темного стекла по 1,0 мл и упакован по 5 ампул. Препарат вводится через стерильный шприцевой фильтр. Пациентам Целлекс® вводился подкожно по 0,1 мг (1 мл) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Оценка эффективности и безопасности лечения

Продолжительность исследования (с момента включения первого пациента до заключительного обследования последнего пациента) составила 180 дней.

Эффективность проводимой терапии препаратом Целлекс® оценивалась по данным клинического обследования с использованием следующих тестов и шкал:

- 1) оценка уровня сознания и тяжести состояния пациента: шкала комы Глазго и упрощенная шкала оценки физиологических расстройств II (SAPSII);
- 2) NIHSS;
- 3) оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов: шкала mRankin, шкала Бартел, индекс мобильности Ривермид и Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ);
- 4) оценка высших корковых функций (только для пациентов с уровнем сознания 14–15 баллов по шкале комы Глазго на исходном визите):
 - по шкале «опросник речи» для пациентов с любым видом афазии,
 - по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) для пациентов без афазии и нарушения сознания.

В качестве критериев эффективности использовались:

- процент пациентов с уменьшением на 2 балла и более по шкале mRankin на момент выписки/пе-

ревода в сравнении с исходным состоянием (при поступлении);

- процент выживших пациентов в каждой группе;
- процент пациентов, достигших 0–1 балла по NIHSS к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- процент пациентов, у которых суммарный балл NIHSS снизился на 4 и более к окончанию исследования (к заключительному визиту);
- процент пациентов, достигших 0–1 балла по mRankin;
- продолжительность пребывания в отделении реанимации;
- продолжительность пребывания в стационаре;
- динамика восстановления неврологических функций по шкалам Глазго, SAPSII, опроснику речи, шкалам MoCA, Бартел, индексу мобильности Ривермид, МКФ, оценка по NIHSS и оценка степени независимости в повседневной жизни и функциональных исходов: шкала mRankin.

Безопасность применения исследуемого препарата Целлекс® оценивалась по наличию/отсутствию любых нежелательных явлений, в том числе серьезных, связанных или не связанных с приемом препарата (независимо от обстоятельств или предполагаемой причины развития).

Методы статистического анализа

В исследовании для проверки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро–Уилка, который подходит для небольших выборок ($n < 50$). Этот тест позволяет определить, отклоняется ли распределение данных от нормального. При $p > 0,05$ данные считаются нормально распределенными. Однако для большинства шкал, таких как NIHSS и SAPSII, результаты показали $p < 0,05$, что указывает на ненормальное распределение. В связи с этим для дальнейшего анализа были выбраны непараметрические методы, такие как Friedman ANOVA для повторных измерений, что позволяет оценить значимость изменений во времени.

Для сравнения групп на начальном визите (V0) использовали тест Манна–Уитни, так как данные не соответствовали нормальному распределению. Результаты показали, что различия между основной и контрольной группами по большинству шкал не были статистически значимыми ($p > 0,05$), что указывает на сопоставимость групп. Для оценки согласованности изменений между визитами применяли коэффициент конкордации Кендалла, а доверительные интервалы рассчитывали для средних значений с использованием стандартной ошибки среднего, что позволило оценить точность полученных результатов.

Результаты

Результаты оценки уменьшения инвалидизации по шкале mRankin на момент выписки/перевода на

2 балла и более по сравнению с исходным состоянием представлены в табл. 1.

Таблица 1. Доля пациентов с уменьшением инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin) на момент выписки/перевода на 2 балла и более по сравнению с исходным состоянием

Table 1. Percentage of patients with decreased disability per the Modified Rankin Scale (mRankin) by 2 and more points compared to the baseline at the time of discharge/transfer

Статус Status	Основная группа ($n = 61$), n (%) Treatment group ($n = 61$), n (%)	Контрольная группа ($n = 55$), n (%) Treatment group ($n = 55$), n (%)
Снижение менее чем на 2 балла Decrease by less than 2 points	37 (60)	44 (80)
Снижение на 2 балла и более Decrease by 2 points and more	12 (40)	6 (20)
p^*	0,1590	Не применимо Not available

*Значение p (χ^2 -критерий Пирсона) при сравнении с контрольной группой.

* p -value (Pearson's χ^2 test) for comparison with the control group.

Согласно данным табл. 2, в группе пациентов, получавших Целлекс®, не было зарегистрировано ни одного случая летальности, в то же время как в контрольной группе уровень смертности достиг 20 %. Отмечены статистически значимо более высокие показатели выживаемости среди пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0237$), что подтверждает терапевтический эффект препарата.

Таблица 2. Доля выживших пациентов с геморрагическим инсультом

Статус Status	Основная группа ($n = 61$), n (%) Treatment group ($n = 61$), n (%)	Контрольная группа ($n = 55$), n (%) Treatment group ($n = 55$), n (%)
Выжил Survived	60 (96,7)	44 (80,0)
Смерть Death	0	11 (20,0)
Нет данных No data	1 (3,3)	0
p^*	0,0237	Не применимо Not available

*Значение p (точный двусторонний тест Фишера) при сравнении с контрольной группой.

* p -value (Fisher's exact two-tailed test) for comparison with the control group.

Согласно табл. 3, исходные показатели по опроснику речи в обеих группах не имели статистически значимых различий (визиты V0–V1). Однако при последующем наблюдении в контрольной группе были зарегистрированы более высокие баллы по опроснику речи: на визите V2 (медиана 30,0; $p = 0,0188$) и визите V3 (медиана 30,0; $p = 0,0075$). При этом в основной группе отмечалось значимое увеличение баллов по

опроснику речи в сравнении с исходными показателями.

Статистический анализ выявил значимую динамику речевых функций в обеих группах (критерий Фридмана: $p < 0,0001$ – основная, $p = 0,0005$ – контрольная). Парное сравнение (критерий Вилкоксона) показало статистически значимое улучшение в основной группе с 17,0 (14,0–22,0) до 25,0 (21,0–27,0) баллов ($p = 0,0073$),

Таблица 3. Динамика статуса пациентов с геморрагическими инсультами по опроснику речи

Table 3. Dynamics of status of the patients with hemorrhagic stroke per the Speech Questionnaire

Визит Visit	Показатель Characteristic	Основная группа ($n = 61$) Treatment group ($n = 61$)	Контрольная группа ($n = 55$) Control group ($n = 55$)	p'
V0	Число пациентов, n Number of patients, n	56	30	0,09
	Среднее значение Mean value	16,2	20,4	
	Стандартное отклонение Standard deviation	8,93	10,8	
	Медиана Median	17,0	25,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	13,0	15,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	22,5	30,0	
	Минимум Minimum	0	5,0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	27,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,6147	0,0001	
V1	Число пациентов, n Number of patients, n	51	31	0,1850
	Среднее значение Mean value	18,7	23,2	
	Стандартное отклонение Standard deviation	8,22	8,89	
	Медиана Median	20,0	27,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	14,0	21,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	25,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	27,0	30	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,2453	<0,0001	

Окончание табл. 3

End of table 3

Визит Visit	Показатель Characteristic	Основная группа (n = 61) Treatment group (n = 61)	Контрольная группа (n = 55) Control group (n = 55)	p ¹
V2	Число пациентов, n Number of patients, n	48	30	0,0188
	Среднее значение Mean value	20,5	25,06	
	Стандартное отклонение Standard deviation	7,96	6,92	
	Медиана Median	22,0	28,5	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	17,5	23,0	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	27,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	8	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	28,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	0,0204	<0,0001	
V3	Число пациентов, n Number of patients, n	53	32	0,09
	Среднее значение Mean value	21,6	24,5	
	Стандартное отклонение Standard deviation	7,7	7,49	
	Медиана Median	24,0	27,0	
	Нижний квартиль (25-й процентиль) Lower quartile (25 th percentile)	18,0	22,5	
	Верхний квартиль (75-й процентиль) Upper quartile (75 th percentile)	27,0	30,0	
	Минимум Minimum	0	5,0	
	Максимум Maximum	30	30	
	Коэффициент вариации, % Variation coefficient, %	28,0	30,0	
	Тест Шапиро–Уилка Shapiro–Wilk test	53	32	0,09
p ²		<0,0001	0,0005	

¹Тест Краскела–Уоллиса.

²Критерий Фридмана.

¹Kruskal–Wallis test.

²Friedman test.

тогда как в контрольной группе изменения не достигли статистической значимости.

График динамики статуса пациентов с внутримозговым кровоизлиянием по опроснику речи приведен на рис. 1.

Графики инвалидизации пациентов в остром периоде геморрагического инсульта по шкалам Бартел и Ривермид приведены соответственно на рис. 2 и 3.

Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p < 0,11$). Несмотря на отсутствие межгрупповых различий, в группе Целлекса® зафиксирован стабильный прогресс в восстановлении повседневной активности по шкале Бартел (визит V2: увеличение до 42,8 (15,0–70,0) балла ($p = 0,041$), на заключительном визите: 53,0 (15,0–85,0) балла ($p = 0,019$)).

Обе группы продемонстрировали значительное улучшение по шкале мобильности Ривермид, однако статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. В группе Целлекса® на визите V2: увели-

чение до 6,0 (3,0–10,0) баллов ($p = 0,0099$), на заключительном визите: 8,1 (3,0–13,0) балла ($p = 0,0032$).

В обеих группах зафиксировано снижение уровня инвалидизации по МКФ. В частности, в группе Целлекса® оценка по данной шкале уменьшилась с 90,0 (80,0–100,0) баллов в начале исследования до 70,0 (60,0–90,0) баллов на визите V2 ($p = 0,049$) и 60,0 (37,5–91,2) баллов на заключительном визите ($p = 0,049$).

У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием зафиксировано улучшение показателей по данным шкал Глазго, SAPSII, MoCA, NIHSS и mRankin. Различия между основной и контрольной группами не достигли статистической значимости ($p > 0,05$) (рис. 4–8).

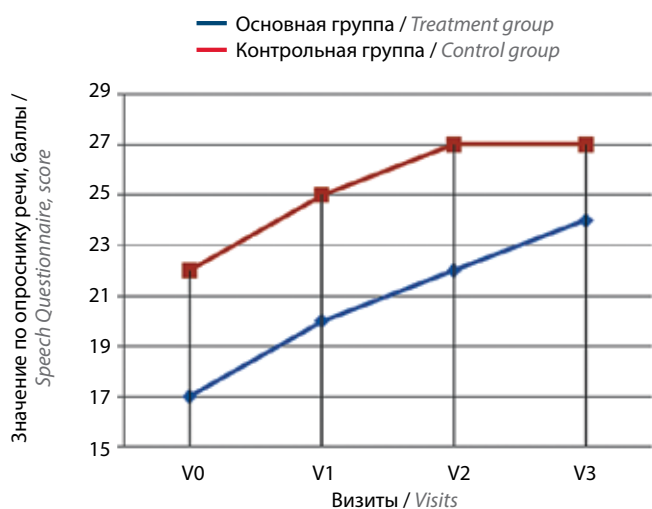


Рис. 1. Динамика статуса пациентов по опроснику речи
Fig. 1. Dynamics of the patients' status per the Speech Questionnaire

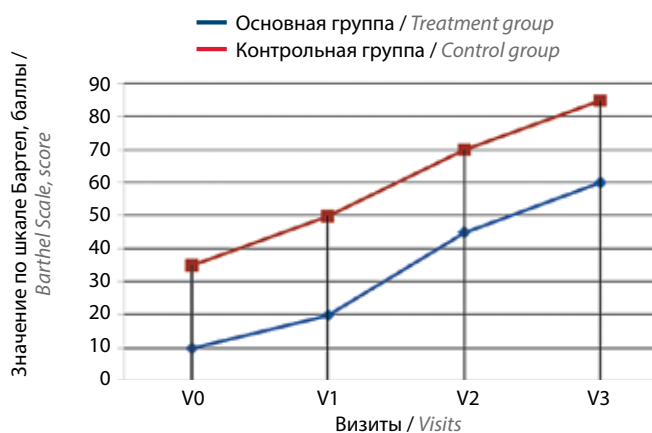


Рис. 2. Динамика инвалидизации пациентов по шкале Бартел
Fig. 2. Dynamics of the patients' disability per the Barthel Scale

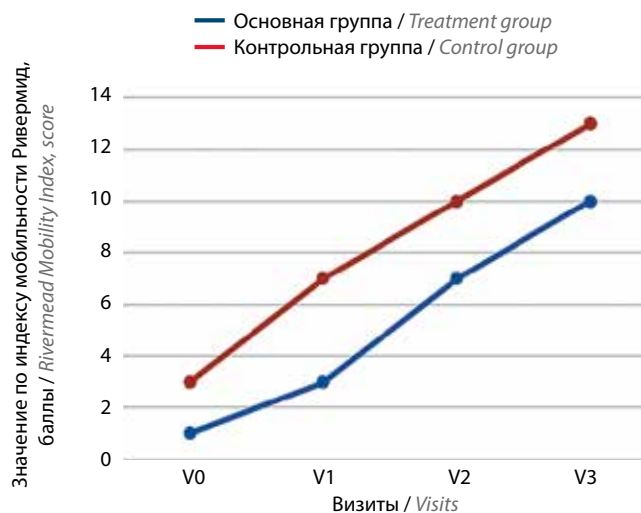


Рис. 3. Динамика инвалидизации пациентов по индексу мобильности Ривермид
Fig. 3. Dynamics of the patients' disability per the Rivermead Mobility Index

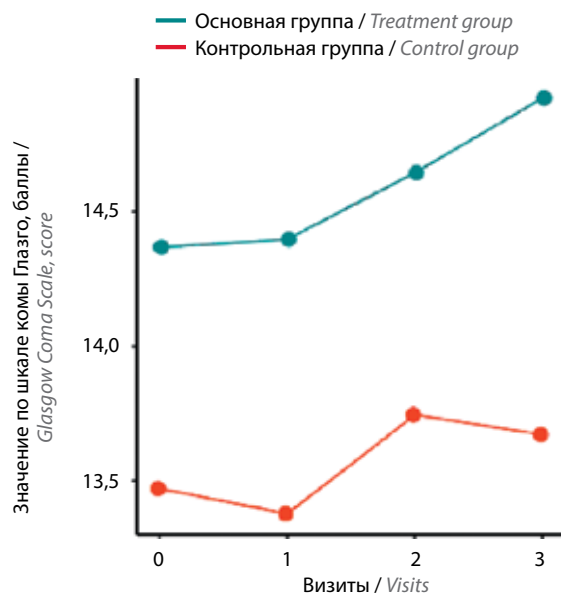


Рис. 4. Динамика состояния пациентов по шкале комы Глазго
Fig. 4. Dynamics of the patients' condition per the Glasgow Scale

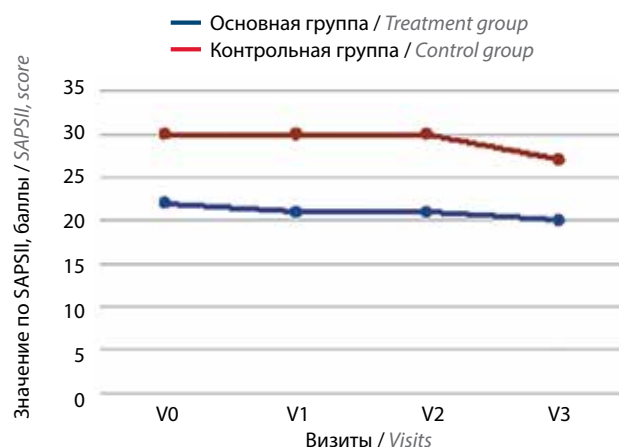


Рис. 5. Динамика состояния пациентов по упрощенной шкале оценки физиологических расстройств II (SAPSII)

Fig. 5. Dynamics of the patients' condition per the Simplified Acute Physiology Score II (SAPSII)

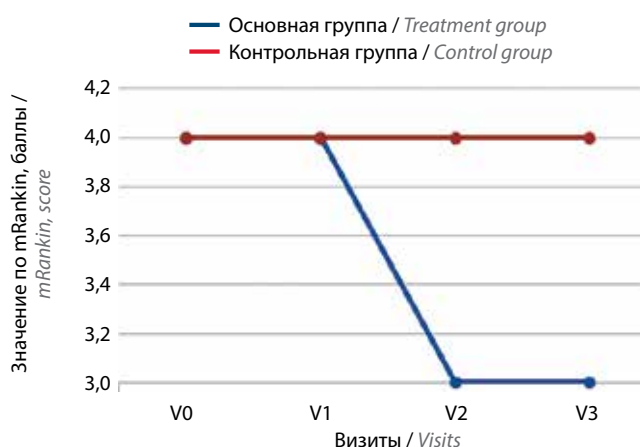


Рис. 8. Динамика инвалидизации пациентов по модифицированной шкале Рэнкина (mRankin)

Fig. 8. Dynamics of the patients' disability per the Modified Rankin Scale (mRankin)

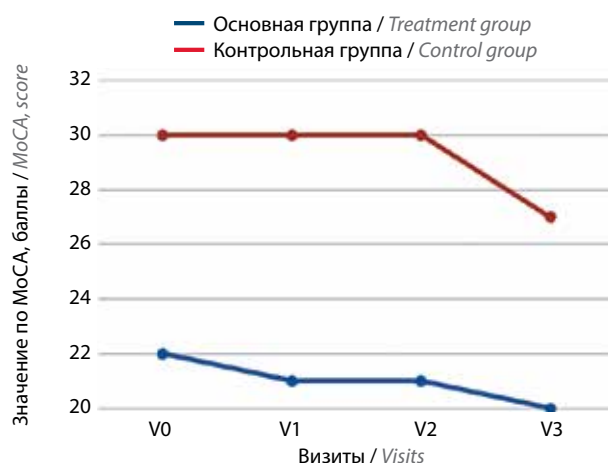


Рис. 6. Динамика когнитивных функций пациентов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)

Fig. 6. Dynamics of the patients' cognitive functions per the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

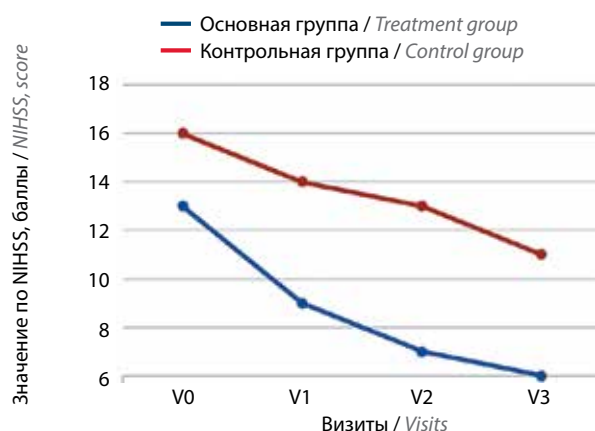


Рис. 7. Динамика тяжести инсульта по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS)

Fig. 7. Dynamics of stroke severity per the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Анализ данных с использованием критерия Фридмана не выявил статистически значимых различий в выраженности неврологических нарушений по шкале комы Глазго между визитами в основной группе ($p = 0,15$). Дополнительное попарное сравнение с критерием Вилкоксона и поправкой Benjamini–Yekutieli также не показало значимых различий в оценках по шкале Глазго между визитами в группе Целлекса®. Хотя у пациентов, получавших Целлекс®, отмечалась положительная динамика по шкале Глазго, статистическая значимость этих изменений не была подтверждена при попарном сравнении (см. рис. 4).

Согласно результатам анализа с использованием критерия Фридмана, в обеих группах была выявлена значимая вариабельность показателей шкалы SAPSII в ходе наблюдения (см. рис. 5). При этом попарное сравнение данных с применением критерия Вилкоксона продемонстрировало статистически значимую динамику в контрольной группе. У пациентов контрольной группы баллы по шкале SAPSII снизились с 24,0 (18,0–32,0) на исходном визите до 15,0 (12,0–20,0) на визите V2 ($p = 0,0092$) и до 18,6 (13,0–23,0) к заключительному визиту ($p = 0,0012$). Кроме того, значимые различия были зафиксированы между визитами V1 и V3 в контрольной группе ($p = 0,0372$). Наиболее выраженное снижение баллов по SAPSII наблюдалось именно в контрольной группе, что может быть связано с эффектами стандартной терапии. В группе пациентов, получавших Целлекс®, аналогичная тенденция к улучшению не достигла статистической значимости. Различия в динамике между группами могут объясняться рядом факторов, включая исходную тяжесть состояния пациентов или особенности терапевтического вмешательства.

Анализ данных выявил значительную вариабельность показателей MoCA между визитами в контрольной группе ($p = 0,0002$). Попарное сравнение с использованием

критерия Вилкоксона подтвердило статистически значимые различия в динамике оценок между этапами наблюдения (см. рис. 6). Наибольший прогресс в восстановлении когнитивных функций отмечен в группе пациентов, получавших Целлекс®: медиана баллов увеличилась с 13,0 (6,0–22,0) на исходном визите до 16,0 (12,0–25,0) на заключительном визите. Этот результат демонстрирует ускоренный темп когнитивной реабилитации на фоне терапии Целлексом® по сравнению с контрольной группой, где изменения были менее выражены.

В контрольной группе у половины пациентов (50,0 %) наблюдалась средняя степень тяжести неврологического дефицита, у второй половины (50,0 %) были зафиксированы тяжелые нарушения неврологических функций. В группе Целлекса® преобладала средняя тяжесть неврологического дефицита (80 % больных). На визитах V1 и V2 значимых различий в долях пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью неврологических нарушений по шкале NIHSS не выявлено (см. рис. 7). На заключительном визите наибольшая доля пациентов с легкой степенью неврологических нарушений наблюдалась в группе Целлекса® – 53,3 %. В конце исследования больше половины пациентов группы Целлекса® имели легкую степень нарушения неврологических функций, тогда как изначально 80 % пациентов имели среднюю степень тяжести неврологических нарушений, а остальные – тяжелый неврологический дефицит по шкале NIHSS. Парное сравнение не выявило статистически значимых различий между исследованными группами в выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS. Доля пациентов, у которых к концу исследования наблюдалось уменьшение на 4 балла и более по шкале NIHSS, была наибольшей в группе Целлекса® – 66,7 %, тогда как в контрольной группе таких пациентов было 46,7 %. Однако статистически значимой разницы не выявлено.

В основной группе зафиксировано быстрое снижение доли лиц с выраженной инвалидизацией по шкале mRankin: с 100 % на исходном визите до 56,7 % к концу исследования (см. рис. 8). Наиболее заметная положительная динамика оценок по данной шкале наблюдалась именно в этой группе. Кроме этого, среди пациентов, получавших Целлекс®, доля лиц с минимальными нарушениями (0–1 балл по mRankin) к концу исследования составила 23,3 %, что в 2,3 раза превышало аналогичный показатель в контрольной группе (10,0 %). Несмотря на это, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по распределению пациентов по степеням инвалидизации не выявлено на всех этапах наблюдения.

Медиана продолжительности госпитализации в группе пациентов, получавших Целлекс®, составила 17,5 (14,0–25,0) дня и не имела статистически значимых различий с контрольной группой.

Анализ сроков пребывания в отделении реанимации показал, что в контрольной группе пациенты находились в среднем 48 (24–116) ч, тогда как в группе Целлекса® этот показатель был незначительно выше – 55,5 (40,2–173,5) ч.

Общая частота осложнений в ходе исследования составила 14 %, включая развитие пролежней (3 %), пневмонии (6 %) и тромбоза глубоких вен (5 %).

Важно отметить, что за весь период наблюдения в группе Целлекса® не зарегистрировано ни одного нежелательного явления, связанного с применением препарата, что подтверждает его благоприятный профиль безопасности. Несмотря на небольшое увеличение времени пребывания в реанимации, терапия Целлексом® не привела к удлинению общего срока госпитализации. Полученные данные свидетельствуют о том, что структура осложнений соответствует типичным рискам при внутримозговом кровоизлиянии, а отсутствие нежелательных явлений подчеркивает безопасность исследуемого препарата в рамках проведенного клинического исследования.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что включение препарата Целлекс® в схему лечения пациентов с гипертензивным внутримозговым кровоизлиянием способствует снижению уровня летальности, положительной динамике в восстановлении высших психических функций (по данным специализированного речевого опросника), а также устойчивой тенденции к уменьшению степени инвалидизации по шкалам Бартел, mRankin и Ривермид. Кроме того, зафиксированы снижение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS и улучшение когнитивных функций, оцененных по шкале MoCA.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными об эффективности применения препарата Целлекс® при ишемическом инсульте, проанализированными в обзоре М.М. Танащян и соавт. [25]. В 2013 г. было завершено многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в 8 российских клиниках с участием 480 пациентов, начавших терапию в первые 48 ч после ишемического инсульта. Основная группа (240 пациентов: 136 мужчин, 104 женщины; средний возраст 62,6 года) получала Целлекс® в дозе 0,1 мг (1 мл) подкожно 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии, начиная с первого дня включения в исследование. Контрольная группа (240 пациентов: 139 мужчин, 101 женщина; средний возраст 63,8 года) получала плацебо (1,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) по аналогичной схеме. Применение Целлекса® привело к статистически значимому снижению частоты прогрессирования неврологической симптоматики: в основной группе клиническое улучшение наблюдалось у 84,6 % пациентов, в то время как в контрольной

группе — у 67,0 % ($p < 0,05$). В подгруппах пациентов с ранним началом терапии (первые 12 ч) и тяжелым исходным состоянием было зафиксировано значимое уменьшение тяжести инсульта по шкале NIHSS по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Также в группе Целлекса® отмечена тенденция к улучшению высших корковых функций, оцененных по шкале MoCA. Эти результаты подтверждают, что раннее назначение препарата способствует снижению неврологического дефицита и улучшению функциональных исходов, демонстрируя хороший профиль безопасности в сочетании со стандартной терапией. Полученные данные дополняют доказательную базу, подчеркивая роль Целлекса® в комплексном лечении ишемического инсульта.

В проведенном исследовании применение препарата Целлекс® не сопровождалось развитием неже-

лательных явлений, что подтверждает безопасность применения при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. Полученные результаты согласуются с данными исследований о безопасности применения препарата Целлекса® при ишемическом инсульте [28].

Закключение

Результаты проведенного исследования позволяют авторам сделать вывод о том, что применение препарата Целлекс® эффективно и безопасно при гипертензивном внутримозговом кровоизлиянии. В нашей стране разрешено применение нейропротективных средств при инсульте, поэтому считаем целесообразным использование препарата Целлекс® при внутримозговом кровоизлиянии.

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

1. Гусев Е.И., Сковцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
Gusev E.I., Skvortsova V.I. Brain ischemia. Moscow: Meditsina, 2001. 328 p. (In Russ.).
2. Сковцова В.И., Стаховская Л.В. Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации 2008–2013 гг. Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушение мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». Пятигорск, 2010.
Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. A set of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation 2008–2013. In: Proceedings of the Russian scientific-practical conference "Impaired cerebral circulation: diagnosis, prevention, treatment." Pyatigorsk, 2010. (In Russ.).
3. Вахнина Н.В. Лечение ишемического инсульта. РМЖ 2008;(12):1641.
Vakhnina N.V. Treatment of ischemic stroke. RMZh = RMJ 2008;(12):1641. (In Russ.).
4. Стаховская Л.В., Румянцева С.А., Силина Е.В. и др. Лечение ишемического каротидного инсульта с позиций доказательной медицины (результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования). Лечебное дело 2013;(2):46–52.
Stakhovskaya L.V., Rumyantseva S.A., Silina E.V. et al. Treatment of ischemic carotid stroke from the standpoint of evidence-based medicine (results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial). Lechebnoe delo = General Medicine 2013;(2):46–52. (In Russ.).
5. Сковцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные гипертензии 2005;2(1):10–2. DOI: 10.26442/SG28725
Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. Sistemye gipertenzii = Systemic Hypertension 2005;2(1):10–2. (In Russ.). DOI: 10.26442/SG28725
6. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(5):4–10.
Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(5):4–10. (In Russ.).
7. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 440 с.
Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Clinical guide for early diagnosis, treatment and prevention of cerebrovascular diseases. 2nd edn. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 440 p. (In Russ.).
8. Смирнов М.В., Усанова Т.А., Фирсов А.А. Речевые нарушения в остром периоде ишемического инсульта. Медицинский альманах 2013;(1):114–6.
Smirnov M.V., Usanova T.A., Firsov A.A. Speech disorders in the acute period of ischemic stroke. Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac 2013;(1):114–6. (In Russ.).
9. Дамулин И.В., Кононенко Е.В., Антоненко Л.М., Коберская Н.Н. Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты. Медицинские новости 2008;(1):26–30.
Damulin I.V., Kononenko E.V., Antonenko L.M., Koberskaya N.N. Post-stroke motor and cognitive disorders: some pathogenetic and therapeutic aspects. Meditsinskie novosti = Medical News 2008;(1):26–30. (In Russ.).
10. Hemphill J.C., Greenberg S.M., Anderson C.S. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015;46(7):2032–60.
DOI: 10.1161/STR.0000000000000069
11. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Элиава Ш.Ш. и др. Клинические рекомендации: Геморрагический инсульт. М., 2020.
Krylov V.V., Dashyan V.G., Ehliava Sh.Sh. et al. Clinical guidelines: hemorrhagic stroke. Moscow, 2020. (In Russ.).
12. Бельская Г.Н., Пизова Н.В., Соколов М.А., Измайлов И.А. Влияние нейропротективной терапии на течение церебрального инсульта. Медицинский совет 2016;(11):26–31.
DOI: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31
Belskaya G.N., Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmaylov I.A. Neuroprotection influence on course of cerebral stroke. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2016;(11):26–31. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-11-26-31

13. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Барсков И.В. и др. Влияние целлекса на функциональные и морфологические изменения при экспериментальной фокальной ишемии префронтальной коры головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(9–2):52–6. Romanova G.A., Shakova F.M., Barskov I.V. et al. Effect of cellex on functional and morphological changes in experimental focal ischemia of prefrontal areas of the rat brain cortex. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(9–2):52–6. (In Russ.).
14. Камчатнов П.Р., Измаилов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Нервные болезни 2018;(1):26–31. Kamchatnov P.R., Izmailov I.A., Sokolov M.A. Results of cerebrovascular diseases treatment with Cellex. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2018;(1):26–31. (In Russ.).
15. Пизова Н.В., Соколов М.А., Измаилов И.А. Целлекс в лечении больных с острым нарушением мозгового кровообращения: результаты российского многоцентрового сравнительного открытого клинического исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(5):22–6. Pizova N.V., Sokolov M.A., Izmailov I.A. Cellex in the treatment of patients with acute disturbance of cerebral blood circulation: results of a multicenter comparative open clinical trial. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(5):22–6. (In Russ.).
16. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(1):40–4. DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44 Kovalenko A.V., Safronova M.N. The effect of cellex on cognitive and speech impairments in the acute stage of stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(1):40–4. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44
17. Бельская Г.Н., Крылова Л.Г. Влияние целлекса на динамику речевых расстройств в остром периоде ишемического инсульта. Фарматека 2015;13(306):17–20. Belskaya G.N., Krylova L.G. Effects of Cellex on dynamics of speech disorders in acute ischemic stroke. Farmateka 2015;13(306):17–20. (In Russ.).
18. Абусуева Б.А., Евзельман М.А., Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Применение препарата целлекс у пациентов с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Нервные болезни 2016;(2):29–34. Abusueva B.A., Evzelman M.A., Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Using Cellex drug in patients with chronic ischemia of brain and moderate cognitive disorders. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2016;(2):29–34. (In Russ.).
19. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в ведении больного ишемическим инсультом. Фарматека 2014;(9):38–43. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V. Metabolic therapy in the management of patients with ischemic stroke. Farmateka 2014;(9):38–43. (In Russ.).
20. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А. и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(5):33–7. DOI: 10.17116/jnevro20161165133-37 Belskaya G.N., Chuprina S.E., Vorobyev A.A. et al. Cognitive disorders in stroke patients: the possibilities of pharmacological correction. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(5):33–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161165133-37
21. Доронин Б.М., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Масленникова Н.А. Опыт применения препарата целлекс для лечения пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта. Фарматека 2016;(19):46–50. Doronin B.M., Taneeva E.V., Veretelnikov I.A., Maslennikova N.A. Experience of use of Cellex for the treatment of patients with acute ischemic stroke. Farmateka 2016;(19):46–50. (In Russ.).
22. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(10):117–22. DOI: 10.17116/jnevro202112110117 Belskaya G.N. Modern neuroprotection in the treatment of patients with cerebrovascular diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(10):117–22. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112110117
23. Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Дёмин Т.В. и др. Влияние препарата целлекс на восстановление двигательных и речевых функций в ранней нейрореабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт. Медицинский совет 2018;(9):14–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19 Khasanova D.P., Danilova T.V., Demin T.V. et al. The effect of cellex on the recovery of motor and speech functions during early neurorehabilitation of patients with ischemic stroke. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2018;(9):14–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-9-14-19
24. Котов С.В., Белова Ю.А., Щербакова М.М. и др. Восстановление речевых функций у больных с афазией в раннем реабилитационном периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;(2):38–41. DOI: 10.17116/jnevro20171172138-41 Kotov S.V., Belova Yu.A., Scherbakova M.M. et al. Restoring of the speech functions in patients with aphasia in the early rehabilitation period of ischemic stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;(2):38–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171172138-41
25. Танащян М.М., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов в остром и раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. Нервные болезни 2017;(3):36–40. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. Current approaches to neuroprotection as a part of complex acute stroke treatment and early rehabilitation. Nervnyye bolezni = Nervous Diseases 2017;(3):36–40. (In Russ.).
26. Гапоненко И.А., Бахарева Е.В., Золотарева З.М. и др. Опыт применения целлекса в лечении больных с острым ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(4):43–7. DOI: 10.17116/jnevro20181184143-47 Gaponenko I.A., Bakhareva E.V., Zolotareva Z.M. et al. The experience of using cellex in treatment of patients with acute ischemic stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018;118(4):43–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20181184143-47
27. Beez T., Steiger H.J., Etminan N. Pharmacological targeting of secondary brain damage following ischemic or hemorrhagic stroke, traumatic brain injury, and bacterial meningitis – a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 2017;17(1):209. DOI: 10.1186/s12883-017-0994-z
28. Strickland B.A., Bakhsheshian J., Emmanuel B. et al. Neuroprotective effect of minocycline against acute brain injury in clinical practice: a systematic review. J Clin Neurosci 2021;86:50–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.01.005

Вклад авторов

Х.Д. Монгуш: статистический анализ, написание статьи, обсуждение результатов, редактирование статьи;
А.В. Кыргыс: статистический анализ, написание статьи;
А.А. Донгак: участие в сборе данных, обсуждение результатов;
М.Г. Жестикова: обсуждение результатов, редактирование статьи.

Authors' contributions

Kh.D. Mongush: statistical analysis, article writing, discussion of results, article editing;
A.V. Kyrgys: statistical analysis, article writing;
A.A. Dongak: participation in data collection, discussion of results;
M.G. Zhestikova: discussion of the results, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Х.Д. Монгуш / Kh.D. Mongush: <https://orcid.org/0000-0002-3370-1757>
А.В. Кыргыс / A.V. Kyrgys: <https://orcid.org/0000-0001-6135-3115>
А.А. Донгак / A.A. Dongak: <https://orcid.org/0000-0002-5845-7017>
М.Г. Жестикова / M.G. Zhestikova: <https://orcid.org/0000-0001-6378-1594>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке компании АО «Фарм-Синтез».

Funding. The study was performed with the support of Pharm-Sintez.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено этическим комитетом ГБУ «НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва». Протокол № 22 от 22.04.2022.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was approved by the ethics committee of Research Institute of Medical and Social Problems and Management of the Republic of Tuva. Protocol No. 22 dated 22.04.2022.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ – РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (ПО МАТЕРИАЛАМ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ)

О.С. Левин^{1, 2}, З.К. Гехаева¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Зулихан Казбековна Гехаева zulya9589@gmail.com

Представлены описание молекулярной архитектуры и физиологии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), современные методы оценки состояния ГЭБ, роль его дисфункции при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, а также вклад сосудистой патологии. Обсуждаются патогенетические механизмы, с помощью которых нарушение ГЭБ приводит к нейродегенерации. Ранняя диагностика при данных нозологиях имеет решающее значение для адекватной терапии и благоприятного прогноза. В связи с этим рассматривается возможность выявления нейровизуализационных паттернов, указывающих на нарушения проницаемости ГЭБ, а также изучаются патологоанатомические характеристики дисфункции ГЭБ.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, гликокаликс, маркер повреждения ГЭБ, дисфункция ГЭБ, нейровоспаление, деменция

Для цитирования: Левин О.С., Гехаева З.К. Нейродегенеративные заболевания и деменция – роль дисфункции гематоэнцефалического барьера (по материалам последних лет). Клиницист 2025;19(1):74–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

Neurodegenerative diseases and dementia: the role of blood-brain barrier dysfunction (based on recent evidence)

O.S. Levin^{1, 2}, Z.K. Gekhaeva¹

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

²Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Zulikhan Kazbekovna Gekhaeva zulya9589@gmail.com

The review describes the molecular architecture and physiology of the blood-brain barrier (BBB), modern methods for assessing the condition of the BBB, the role of its dysfunction in some neurodegenerative diseases, and the contribution of vascular pathology. The pathogenetic mechanisms by which violation of BBB leads to neurodegeneration are discussed. Early diagnosis in these nosologies is crucial for adequate therapy and a favorable prognosis. In this regard, the possibility of identifying neuroimaging patterns indicating violations of BBB permeability is being considered, and the pathoanatomical characteristics of BBB dysfunction are also being studied.

Keywords: blood-brain barrier, glycocalyx, marker of BBB damage, BBB dysfunction, neuroinflammation, dementia

For citation: Levin O.S., Gekhaeva Z.K. Neurodegenerative diseases and dementia: the role of blood-brain barrier dysfunction (based on recent evidence). Klinitsist = The Clinician 2025;19(1):74–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

Введение

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) функционирует на уровне капилляров головного мозга. Через их внутреннюю поверхность, образованную эндотелиальными клетками, в отличие от других частей организма, не может происходить свободный обмен растворенных веществ из крови в мозг и обратно. Это объясняется тем, что эндотелиальные клетки, формирующие ГЭБ, соединяются плотными контактами, что приводит к высокому трансэндотелиальному электрическому сопротивлению и низкой парацеллюлярной и трансклеточной проницаемости [1]. Эндотелиальный монослой снаружи покрыт моноцитами (перицитами в капиллярах и клетками гладкой мускулатуры сосудов в артериолах и артериях) и концевыми отростками («подошвами») астроцитов [2, 3]. В отличие от высокопроницаемых системных капилляров, капилляры головного мозга демонстрируют низкую скорость объемного трансэндотелиального кровотока за счет транцитоза, что вместе с плотно закрытым эндотелием ограничивает поступление большинства молекул из крови в мозг, если только у них нет специализированных переносчиков и/или рецепторов в эндотелии головного мозга, которые облегчают их транспортировку через ГЭБ [4].

Поддержание целостности ГЭБ играет решающую роль для жесткого контроля химического состава интерстициальной жидкости (ИСЖ) головного мозга, которая имеет значение для синаптического функционирования, обработки информации и поддержания нейронных связей. Нарушение целостности ГЭБ сопряжено с повышением проницаемости сосудов, снижением мозгового кровотока и нарушением гемодинамических реакций [1, 3, 5, 6]. Нарушение ГЭБ позволяет токсичным молекулам, клеткам и микробным агентам проникать из крови в мозг, что, в свою очередь, связано с персистирующими воспалительными и иммунными реакциями, которые могут инициировать множественные пути нейродегенерации [7].

Молекулярная архитектура гематоэнцефалического барьера

Эндотелиальные клетки головного мозга соединены плотными и адгезивными контактами. В составе плотных контактов обнаруживаются окклюдин, клаудин-1, клаудин-3, клаудин-5 и клаудин-12, а также мембраносвязанные гуанилаткиназы, белки плотных контактов ZO1, ZO2 и ZO3, тогда как адгезивные контакты включают кадгерин, молекулу адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов и молекулы адгезии в местах соединения (junctional adhesion molecules, JAMS) JAMA, JAMB и JAMC [2]. Отсутствие пиноцитоза и объемного транцитоза жидкости способствует ограничению обмена растворенных веществ через эндотелий капилляров мозга, хотя кислород и углекислый

газ быстро диффундируют через него. Мелкие артериолы и капилляры являются основными источниками снабжения мозга кислородом. Кроме того, небольшие жирорастворимые молекулы и соединения с молекулярной массой <400 Да или <8 водородных связей (такие как этанол) могут проникать через ГЭБ путем простой трансмембранной диффузии [8]. Транспорт, опосредованный растворенными переносчиками, обеспечивает перенос углеводов, аминокислот, жирных кислот, монокарбоновых кислот, нуклеотидов, гормонов, витаминов, органических анионов и катионов через ГЭБ. Рецептор-опосредованный транцитоз обеспечивает трансэндотелиальный транспорт белков и пептидов в обоих направлениях: из крови в мозг (трансферрин и инсулин) и из мозга в кровь (аполипопротеины) [2, 8]. Натрийзависимый симпортер лизофосфатидилхолина 1 транспортирует незаменимые ω 3-жирные кислоты в мозг, что также имеет решающее значение для формирования ГЭБ [9, 10]. Специальные переносчики контролируют приток натрия в мозг в обмен на калий (Na^+ , K^+ -АТФаза) [11]. Другие переносчики регулируют транспорт ионов хлорида и кальция и способствуют обмену натрия на ионы водорода, хлорида — на ионы бикарбоната. АТФ-зависимые транспортеры, экспрессируемые на внутренней стороне ГЭБ, предотвращают накопление в мозге лекарств, ксенобиотиков и их метаболитов [2, 12]. Транспорт, опосредованный растворенными переносчиками, способствует выведению из центральной нервной системы в кровь возбуждающих аминокислот (таких как глутамат и аспартат), тогда как рецептор-опосредованный транцитоз выводит амилоид- β ($\text{A}\beta$) через ГЭБ, некоторые формы которого связаны с болезнью Альцгеймера (БА), поддерживая низкий уровень этих потенциально токсичных веществ в мозге [2, 13, 14].

Молекулы выводятся из мозга с помощью 2 механизмов: трансвазкулярного транспорта через ГЭБ и параваскулярного транспорта церебральной ИСЖ, которая движется в направлении, обратном потоку крови в артериальных сосудах [1, 2, 15, 16]. Результаты исследований, проведенных в 1980–1990-х годах, показали, что растворенные вещества, переносимые параваскулярным потоком церебральной ИСЖ, достигают субарахноидального пространства, которое заполнено цереброспинальной жидкостью (ликвором), и стекают в грудной лимфатический проток. Результаты дальнейших исследований подтвердили роль дуральной лимфатической системы в выведении ИСЖ и макромолекул пинальными лимфатическими сосудами, которые впадают в шейные лимфатические узлы [17, 18]. В физиологических условиях параваскулярный путь церебральной ИСЖ обеспечивает 15–20 % выведения связанных с БА форм $\text{A}\beta$ из мозга мышей, тогда как 80–85 % выводится путем трансвазкулярного переноса ГЭБ [19].

Эндотелиальный гликокаликс

Состоящий из протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов, эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) покрывает всю внутреннюю поверхность эндотелиальных клеток капилляров в пределах ГЭБ [20]. Эта динамическая структура играет ключевую роль в регуляции проницаемости эндотелия, микроваскулярных реакций, адгезии лейкоцитов и продукции оксида азота (NO) [20–22].

Эндотелиальный гликокаликс представляет собой двухслойную волокнистую матрицу. Динамический слой толщиной $460 \text{ нм}^{-1} \text{ мкм}$ контактирует с кровью и состоит в основном (90 %) из гликозаминогликанов, таких как гепарансульфат, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат и кератинсульфат. Гликозаминогликаны несут в себе значительное количество отрицательно заряженных участков связывания, которые в зависимости от сульфатирования регулируют связывание с белками и, следовательно, влияют на проницаемость сосудов [23]. Они ковалентно связаны с протеогликанами, такими как синдеканы, которые образуют более плотную сетчатую структуру – стабильный эндотелиальный слой толщиной 200–300 нм. Динамическое взаимодействие между 2 слоями определяет функциональные и механические особенности гликокаликса. В результате этих структурных различий ЭГК может существовать в 3 различных формах в зависимости от его жесткости и толщины: интактной (мягкий и прямой), свернутой (жесткий и плоский) и утильной (более мягкий и плоский) в зависимости от концентрации Na^+ , который регулирует баланс жидкости в организме [24]. Высокая концентрация Na^+ в плазме крови уменьшает высвобождение NO и разрушает ЭГК, что является признаком эндотелиальной дисфункции [24, 25]. Интактный ЭГК указывает на его нормальное функционирование [26, 27]. В физиологически здоровой внеклеточной среде, характеризующейся низким содержанием Na^+ , структура ЭГК относительно стабильна, однако ей постоянно необходимо поддерживать баланс биосинтеза гликозаминогликанов и удаления существующих компонентов [26, 27]. Свернутый и утильный гликокаликсы являются признаками повреждения ЭГК. Свернутое состояние ЭГК вызвано высоким уровнем внеклеточного Na^+ . Утильный ЭГК является результатом действия гепараназы, фактора некроза опухоли α или других провоспалительных цитокинов при высоком содержании Na^+ [25]. Поскольку эти структурные различия связаны с функцией эндотелиоцитов, они используются в качестве маркеров для оценки функционирования ЭГК [24].

Результаты исследований показали, что ЭГК выполняет несколько ролей. Как регулятор проницаемости сосудов он предотвращает взаимодействие крупных молекул с эндотелиальными клетками и способствует поддержанию онкотического градиента [28]. Повреж-

дение ЭГК характеризуется увеличением проницаемости капилляров [22].

Другая роль связана с функцией механорецепторов, которые реагируют на изменение эластичности сосудистой стенки, вызванное воздействием мозгового кровообращения [29]. Более сильное давление, создаваемое кровотоком, увеличивает поглощение альбумина, изменяя свойства гликокаликса и увеличивая его толщину [22]. Это особенно очевидно в артериях с высоким давлением кровотока, где напряжение, оказываемое на сосудистую стенку, намного выше по сравнению с капиллярами. Повышенное напряжение на сосудистую стенку приводит к изменению ее реактивности, следствием чего является выработка NO, который расширяет кровеносные сосуды и снижает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [22, 30]. Неповрежденный ЭГК также обладает противосвертывающими свойствами, продуцируя и высвобождая NO, а также действуя как механотрансдуктор, влияющий на регуляцию кровотока [20, 31]. Эндотелиальные клетки секретируют хондроитинсульфат, крупный компонент ЭГК, который усиливает антикоагулянтные свойства циркулирующего в плазме антитромбина, обеспечивая постоянный уровень мозгового кровообращения [22].

Неповрежденный ЭГК также регулирует клеточную адгезию за счет уменьшения взаимодействия плазматических клеток с молекулами поверхностной адгезии эндотелиальных клеток, такими как молекула межклеточной адгезии 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, ограничивая лиганд-рецепторные взаимодействия, которые способствуют адгезии лейкоцитов [32]. При инфекции этот процесс рекрутирования лейкоцитов является жизненно важным и многоэтапным в иммунологическом ответе организма [22].

Наконец, ЭГК также является регулятором иммунных клеток. Компонентом ЭГК, играющим эту роль, является сиаловая кислота – моносахарид [33]. Сиалированные гликолипиды, гликопротеины и белки плазмы воздействуют на иммунные клетки, что способствует подавлению иммунной системы [33, 34]. В связи с этим десиалирование раковых клеток является перспективной терапевтической задачей [33].

Повреждение ЭГК приводит к нарушению ГЭБ, которое считается ранним биомаркером когнитивных нарушений человека [35]. Изменения структуры микрососудов головного мозга, проницаемости ГЭБ и нейрососудистого взаимодействия также связаны с многочисленными неврологическими расстройствами, такими как БА [36]. Однако существует общее понимание, что ЭГК представляет собой динамичную и хрупкую структуру, легко подверженную повреждениям [21].

Сосудистая патология при нейродегенерации

Цереброваскулярная дисфункция и сосудистая патология способствуют снижению когнитивных

способностей и потере нейронов при БА в дополнение к патологии, связанной с отложением Аβ- и τ-протеина [1, 2, 37–40]. Многие данные указывают на то, что нарушение мозгового кровообращения при БА нельзя просто отнести к сопутствующей сосудистой деменции. Например, в 1 исследовании взаимосвязи между цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями в подгруппе пациентов с диагнозом БА, у которых не было признаков смешанной деменции, в 80 % случаев имелась сосудистая патология, включая цереброваскулярные заболевания, лакуны и множественные микроинфаркты, свидетельствующие о поражении мелких сосудов, кровоизлияниях, атеросклерозе, артериолосклерозе и церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) [40]. Две подгруппы пациентов с диагнозом БА или цереброваскулярного заболевания на основании аутопсии продемонстрировали удивительно схожую распространенность сосудистых факторов риска, таких как ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и диабет [40]. Повышение проницаемости ГЭБ у пациентов с ЦАА статистически значимо продемонстрировали в исследовании при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с динамическим контрастированием (dynamic contrast enhancement, DCE), что, вероятно, прогнозирует отсроченное снижение когнитивных функций [41]. ЦАА, которая является важной причиной нарушения ГЭБ и одним из 3 патологических признаков БА, вызывает различные сосудистые патологии, которые способствуют снижению когнитивных способностей [15, 42]. Заболевание мелких сосудов головного мозга — распространенное состояние у пациентов с БА, оно является причиной ~50 % всех деменций в мире [6].

Сосудистые (инсульт, гипертония, диабет и т.д.) и генетические факторы (APOE4) — 2 пути, вызывающих нарушение ГЭБ и олигемию (снижение мозгового кровообращения), которые приводят к деменции. Согласно двухфакторной сосудистой гипотезе БА, поражение кровеносных сосудов является начальным этапом, вызывающим дисфункцию ГЭБ и снижение перфузии мозга, что, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов и накоплению Аβ в головном мозге [1, 2, 38].

Сосудистая патология также способствует развитию других нейродегенеративных заболеваний. Например, цереброваскулярное заболевание играет важную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП), 2-го по распространенности нейродегенеративного заболевания, которое характеризуется накоплением α-синуклеина и дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции [40]. Сосудистые заболевания и факторы риска усугубляют двигательную дисфункцию и когнитивные нарушения при БП [43]. Цереброваскулярные заболевания, нарушение ГЭБ и сосудисто-нервные аномалии также обнаруживаются при болезни Гентинг-

тона (БГ) [44, 45]. Нарушение ГЭБ описано также при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [46].

Признаки нарушения гематоэнцефалического барьера по данным нейровизуализации

В этом разделе представлены данные обзора результатов недавних исследований целостности и функции ГЭБ при БА и других нейродегенеративных заболеваниях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и МРТ.

Нарушение транспорта глюкозы

Глюкоза является ключевым энергетическим субстратом для мозга. Поглощение глюкозы мозгом измеряют с использованием ¹⁸F-фтор-2-дезоксиглюкозы (ФДГ) в качестве ПЭТ-индикатора [37]. ФДГ проникает в мозг через переносчика глюкозы 1 (GLUT-1), который экспрессируется только в эндотелии ГЭБ, а не в нейронах [2, 47]. Помимо этого, поглощение мозгом ФДГ зависит от мозгового кровообращения, которое снижено при умеренных когнитивных нарушениях (УКР) и на ранней стадии БА и предшествует атрофическим изменениям мозга [1, 5].

Поскольку поглощение ФДГ мозгом через ГЭБ зависит от GLUT-1, а не от прямого поглощения нейронами, сниженное поглощение ФДГ в головном мозге при БА указывает на сосудистый дефицит (то есть на нарушение функции ГЭБ). Уровни GLUT-1 существенно снижаются в микрососудах головного мозга при БА [48, 49]. Снижение транспорта ФДГ через ГЭБ и его поглощение мозгом предшествуют нейродегенерации и атрофии мозга у пациентов с УКР, у которых позже диагностируется БА, а также у пациентов с ранней стадией БА. Этот сосудистый дефицит следует учитывать при постановке доклинической стадии БА [50].

Результаты исследований ФДГ-ПЭТ также показывают, что у лиц с УКР снижено поглощение глюкозы в нескольких областях мозга (включая прекунеус, заднюю поясную извилину, правую угловую извилину и височную кору 2 сторон) до любых обнаруживаемых нейродегенеративных изменений, атрофии мозга и/или перехода в БА [51]. Снижение поглощения глюкозы в гиппокампе, теменно-височной коре и/или задней поясной извилине демонстрировалось с помощью ФДГ-ПЭТ на ранних стадиях БА [52].

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для гадолиния

Нарушение ГЭБ в гиппокампе, центре памяти и обучения, наблюдалось у лиц с УКР при нейровизуализации с помощью DCE-МРТ. При этом методе проницаемость гадолиниевого контрастного вещества в мозг позволяет количественно определить региональную константу проницаемости ГЭБ, K_{trans} , используя метод анализа Патлака [39, 53]. Результаты исследования, в котором сравнивалось нарушение ГЭБ в гиппокампе

у лиц с УКР по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, показали, что степень нарушения ГЭБ не зависела от сосудистых факторов риска, но коррелировала с повышенными уровнями в ликворе рецептора фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β), маркера повреждения перicytтов [39, 54]. Нарушение ГЭБ в гиппокампе произошло до развития его атрофии, которая обычно наблюдается на ранних стадиях БА, что повышает вероятность того, что нарушение ГЭБ может предшествовать нейродегенерации [39, 55].

По данным DCE-MPT-исследований выявлена повышенная проницаемость гадолиния через ГЭБ в коре, теменной и затылочной долях головного мозга у пациентов с деменцией с тельцами Леви по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы [56]. У пациентов с БГ при DCE-MPT-анализе выявляется положительная корреляция повышенной проницаемости ГЭБ в хвостатом ядре с увеличением показателя тяжести заболевания [44].

Микрокровоизлияния

Повреждение кровеносных сосудов может привести к выраженному нарушению ГЭБ, проявляющемуся в виде церебральных микрокровоизлияний (микрогеморрагии), что часто наблюдается при БА, УКР и у лиц с повышенным генетическим риском БА (носители аллеля APOE* ϵ 4) [57–59]. ЦАА является одной из основных причин сосудистой дегенерации и долевых микрокровоизлияний при БА, способствуя нарушению ГЭБ, инфарктам, изменениям белого вещества и когнитивным нарушениям [15]. Локализация микрокровоизлияний зависит от этиологии: ЦАА вызывает долевые микрокровоизлияния, а гипертензивная васкулопатия — микрокровоизлияния в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке и стволе головного мозга [60]. Микрокровоизлияния при БА преимущественно долевые (аналогично микрокровоизлияниям, связанным с ЦАА) и в основном обнаруживаются в затылочной доле [58, 61].

Поверхностный сидероз коры головного мозга (обнаружение субпиальных отложений гемосидерина) предложен в качестве альтернативного биомаркера визуализации для ЦАА [62, 63]. Степень поверхностного сидероза коры головного мозга, долевых микрокровоизлияний и амилоидных бляшек выше у пациентов с БА, чем в когнитивно-сохранной контрольной группе (как показано при МРТ- и ПЭТ-исследованиях [59]).

Микрокровоизлияния часто используются в качестве критерия для определения заболевания мелких сосудов головного мозга [64]. Небольшие гипоинтенсивные участки при МРТ (T2*, SWI), как полагают, представляют собой отложения гемосидерина, полученные из крови, вероятно, фагоцитированной макрофагами в периваскулярных пространствах после микрокровоизлияний [61]. Сила магнитного поля МРТ

определяет способность обнаруживать микрогеморрагии головного мозга [65]. Например, результаты 3T-MPT-исследований показывают, что примерно у 45 % пациентов с БА и у 25 % с УКР развиваются микрогеморрагии, тогда как результаты 7T-MPT-исследования показали, что у 78 % пациентов с БА есть микрогеморрагии [57, 59]. Поскольку в большинство современных исследований включены 1,5T- и 3T-MPT, частота микрогеморрагий при УКР и БА, вероятно, недооценена.

Церебральные микрокровоизлияния были обнаружены в глубоких областях серого вещества (включая хвостатое ядро, таламус, путамен и бледный шар), кортикальных областях и белом веществе у пациентов с БП с помощью T2*-взвешенных МРТ и SWI-MPT. Частота микрокровоизлияний выше у пациентов с БП-деменцией, чем у пациентов с БП без деменции и в контрольной группе, и связана со степенью поражения белого вещества [66, 67]. Гипоинтенсивные участки в коре головного мозга при T2-взвешенной МРТ, свидетельствующие о микрокровоизлияниях, также выявлены у пациентов с БАС [46].

Нарушение функции Р-гликопротеина

Р-гликопротеин опосредует активный транспорт лекарственных средств и ксенобиотических соединений из эндотелия в кровь, тем самым предотвращая их накопление в головном мозге [2, 12]. Р-гликопротеин очищает ГЭБ от А β , для чего требуется белок 1, подобный рецептору липопротеина низкой плотности (low density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) [68, 69]. Функцию Р-гликопротеина клинически оценивают с помощью ¹¹C-верапамил-ПЭТ. Данные ПЭТ-исследований при БА продемонстрировали повышенное поглощение верапамила в лобной, теменной, височной и затылочной коре, а также в задней и передней поясных извилинах [70]. Аналогичным образом по данным ПЭТ-исследований с применением верапамила у пациентов с легкой формой БА выявлено существенное снижение активности Р-гликопротеина в теменно-височной, лобной и задней поясной извилинах коры головного мозга и гиппокампе [71]. Кроме того, результаты исследований с применением верапамила и ПЭТ показали снижение активности Р-гликопротеина в среднем мозге пациентов с БП, что указывает на дисфункцию ГЭБ [72]. В совокупности эти результаты предполагают, что снижение функции Р-гликопротеина вовлечено в патогенез нейродегенеративных заболеваний — либо за счет накопления ксенобиотических соединений в мозге (высокие уровни которых могут повреждать нейроны и приводить к воспалению), либо за счет снижения клиренса А β через ГЭБ. Таким образом, Р-гликопротеин и LRP-1 могут быть важными терапевтическими мишенями при БА и, возможно, при БП.

Патологоанатомические свидетельства нарушения гематоэнцефалического барьера

В этом разделе рассмотрены доказательства нарушения ГЭБ, полученные на основе анализа посмертных тканей пациентов с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями. В этих исследованиях нарушение ГЭБ демонстрируется диффундированием молекул из капилляров мозга, дегенерацией ГЭБ-ассоциированных клеток (включая перициты и эндотелиальные клетки), инфильтрацией мозга циркулирующими лейкоцитами и эритроцитами, aberrантным ангиогенезом и молекулярными изменениями.

Эндотелиальная дегенерация и aberrантный ангиогенез

Сообщалось об уменьшении длины и диаметра капилляров (что указывает на эндотелиальную дегенерацию), снижении экспрессии белков плотных контактов и изменениях базальной мембраны капилляров в ткани головного мозга у пациентов с БА, а также у животных с генетической моделью БА [1, 73–76]. Эти изменения могут отражать aberrантный ангиогенез головного мозга при БА, вызванный низкой экспрессией в эндотелиальных клетках головного мозга гена *MEOX2*, кодирующего гомеобоксный белок *MEOX2* — регулятор пролиферации сосудистых клеток [76]. Растворимые факторы, синтезируемые перицитами, которые поддерживают здоровый эндотелий, также могут отсутствовать в головном мозге при БА из-за дегенерации перицитов, что потенциально может способствовать дегенерации эндотелия, как показано на животных моделях [77].

Эндотелиальная дегенерация с изменениями микрососудов (уменьшение толщины, длины и плотности эндотелиальных клеток), потеря и аномалии белков плотных контактов, а также изменения базальной мембраны также зарегистрированы в ткани головного мозга у пациентов с БП [78]. При иммуногистологическом анализе спинного мозга и мозговой ткани пациентов с БАС выявлены эндотелиальная дегенерация с уменьшением плотности соединений, изменениями базальной мембраны капилляров и увеличением периваскулярных пространств, а также диссоциация концевых ножек астроцитов от капилляров [79, 80]. Повышенная плотность капилляров и сниженное число более крупных микрососудов, свидетельствующие об aberrантном ангиогенезе, обнаружены при БГ в коре головного мозга и черной субстанции [44, 45].

Дегенерация перицитов

Иммуноокрашивание на перицитарный маркер PDGFR β выявило снижение покрытия перицитов и количества капилляров головного мозга в образцах головного мозга пациентов с БА, что свидетельствует о влиянии дозы гена, связанного с количеством аллелей *APOE** ϵ 4 (по сравнению с гомозиготностью по *APOE** ϵ 3)

[74, 75]. Результаты иммуноанализа кортикальной ткани БА подтвердили потерю перицитарного маркера PDGFR β в прекунеусе — области, поражаемой на ранних стадиях БА [81]. Перициты поддерживают целостность ГЭБ, а их дегенерация приводит к нарушению его функций [3, 77, 82]. Кроме того, перициты выводят А β из мозга, и их потеря ускоряет начало и прогрессирование А β - и τ -патологии у мышиных моделей БА [83]. Для некоторых нейродегенеративных заболеваний также подтверждена роль дегенерации перицитов в дисфункции ГЭБ [46, 80, 84].

Периваскулярная инфильтрация белками

В нескольких посмертных исследованиях ткани головного мозга пациентов с БА обнаружена (с использованием различных методов анализа: иммуногистохимии, иммуноблоттинга и окрашивания берлинской лазурью) периваскулярная инфильтрация белками в префронтальной и энторинальной коре и гиппокампе, включая скопления фибриногена, тромбина, альбумина, иммуноглобулина G и гемосидерина [74, 75, 81, 85]. Это также подтверждается результатами экспериментальных исследований с использованием моделей β -амилоидоза при БА и у трансгенных мышей *APOE** ϵ 4 [83, 86]. Признаки нарушения ГЭБ наиболее выражены у лиц — носителей аллеля *APOE** ϵ 4 — основной генетический фактор риска развития БА. При БП периваскулярное отложение белков локализуется в полосатом теле, что указывает на нарушение ГЭБ [78, 87]. Отложения фибриногена обнаружены в ткани головного мозга у пациентов с БГ [44]. Также отложения тромбина, иммуноглобулина G и гемосидерина выявлены в головном и спинном мозге у пациентов со спорадическими и семейными формами БАС [46, 79, 80].

Клеточная инфильтрация

Экстравазация эритроцитов обнаружена при БА, БП и БАС [46, 85, 87]. Инфильтрация периферическими макрофагами и нейтрофилами также была показана при БА [88, 89]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что нарушение ГЭБ при БА и других нейродегенеративных заболеваниях не только способствует экстравазации эритроцитов, что вызывает отложение гемосидерина (производного гемоглобина, переносимого эритроцитами), но и активирует врожденный иммунный ответ в головном мозге.

Молекулярные изменения

Результаты нескольких исследований показали, что эндотелий головного мозга при БА экспрессирует низкие уровни GLUT-1, специфичного для ГЭБ переносчика глюкозы, что приводит к снижению транспорта глюкозы через ГЭБ [47–49]. В микрососудах головного мозга при БА также наблюдается снижение экспрессии LRP-1, основного рецептора клиренса А β в ГЭБ [75, 90]. Снижение экспрессии LRP-1 приводит

к снижению клиренса Аβ из головного мозга, способствуя его накоплению в головном мозге [14]. Таким образом, LRP-1 является ключевой мишенью для повышения трансваскулярного клиренса Аβ [91]. Этот механизм может быть важен для увеличения эффективности современных методов лечения с выводом Аβ на основе анти-Аβ-антител, особенно методов лечения с механизмом действия периферического поглощения Аβ, для которого требуется вывод Аβ из мозга в кровь через ГЭБ [92, 93].

У пациентов с БА повышается уровень рецепторов к конечным продуктам расширенного гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE) в микрососудах мозга — как в эндотелии, так и в муральных клетках [90]. RAGE транспортирует Аβ в направлении, противоположном LRP-1, опосредуя возвращение циркулирующего Аβ в мозг, что способствует воспалению. По данным экспериментальных исследований RAGE также выявлены в качестве основной терапевтической мишени при БА, что привело к началу клинического испытания азелирагона (блокатор RAGE) у пациентов с БА [94, 95]. Однако испытание соединения потерпело неудачу в исследовании III фазы и было остановлено ввиду неэффективности при дозе 5 мг. В настоящее время продолжаются поиски новых эффективных молекул-блокаторов RAGE.

По сравнению с контрольной группой у пациентов с БА повышены уровни как циклофилина А (провоспалительный цитокин), так и матриксной металлопротеиназы 9 в эндотелии и перицитах головного мозга. Такое увеличение особенно выражено у носителей АРОЕ*ε4, результаты сопоставимы с таковыми у трансгенных мышей АРОЕ*ε4; это позволяет предположить, что данное увеличение представляет собой активацию пути, разрушающего ГЭБ [75, 86]. Поскольку ингибитор циклофилина А алиспоривир показал себя многообещающим в клиническом исследовании III фазы в качестве дополнительного средства для лечения гепатита С, результаты этих исследований повышают вероятность того, что данные препараты также могут быть полезны для стабилизации ГЭБ у носителей аллеля АРОЕ*ε4 [96].

Роль нарушения гематоэнцефалического барьера в развитии нейродегенерации

Нейродегенеративные заболевания, рассмотренные выше, включают патологические изменения стенки сосуда, приводящие к нарушению ГЭБ. Эндотелиальная дегенерация приводит к потере белков плотных контактов и/или увеличению объемного кровотока в эндотелии за счет транцитоза [1, 2]. Связанная с этим дегенерация перицитов вызывает разрушение ГЭБ и запускает множественные пути нейродегенерации вследствие проникновения нескольких нейротоксичных белков из крови, включая плазминоген, тромбин и фибриноген, которые попадают в разные области

центральной нервной системы при различных нейродегенеративных заболеваниях [3, 77, 82].

Интерес представляют данные 2021 г., согласно которым церебролизин, обладающий свойствами естественных нейротрофических факторов, показал способность снижать проницаемость церебрального эндотелия, а также уровень провоспалительных и прокоагулянтных белков, одновременно увеличивая экспрессию белков плотных контактов, таких как окклюдин и клаудин-5, на 50 % в модели tPA-индуцированного повреждения ГЭБ ($p < 0,001$) [97]. В другой экспериментальной работе показаны снижение уровня матриксной металлопротеиназы 9 и повышение фактора роста эндотелия сосудов, что, вероятно, может способствовать улучшению проходимости и целостности сосудов, а также выживанию нейронов под действием церебролизина [98]. Эти результаты указывают на потенциал церебролизина в восстановлении функций ГЭБ.

Экстравазация красных кровяных телец (микровоизлияния) наблюдается почти при всех нейродегенеративных заболеваниях и приводит к периваскулярному накоплению токсичных железосодержащих белков (таких как гемоглобин), которые при расщеплении высвобождают свободное железо (Fe^{2+}), генерируя активные формы кислорода и способствуя развитию окислительного стресса в нейронах [46, 58, 65, 79, 99].

При нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, БП, дисфункция активного транспорта, опосредованного Р-гликопротеином, в ГЭБ приводит к накоплению токсичных ксенобиотических агентов (таких как загрязнители окружающей среды, пищевые добавки, пестициды и лекарства) в головном мозге [70–72]. Сниженные уровни Р-гликопротеина и LRP-1 в ГЭБ и повышенные уровни RAGE в микрососудах головного мозга приводят к нарушению выведения токсичных форм Аβ, связанных с БА, и их накоплению в головном мозге [2, 68, 90, 94]. Снижение кровотока и повышение уровня Аβ могут способствовать развитию τ-патологии — еще одного ключевого патологического признака БА [5].

Накопление нейротоксичных агентов и снижение мозгового кровообращения могут активировать микроглию и астроциты, что приводит к воспалительной реакции с секрецией нейротоксичных цитокинов и хемокинов [38]. Кроме того, при некоторых заболеваниях (таких как БА) инфильтрация мозга периферическими макрофагами и нейтрофилами предполагает активацию врожденного иммунного ответа [88, 89]. Нарушение ГЭБ приводит к образованию некоторых аутоантител к центральной нервной системе у людей, но их роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний до конца не изучена [100].

Заключение

Знания о молекулярных механизмах, лежащих в основе нарушения ГЭБ при немногочисленных нейродегенеративных заболеваниях человека, очень ограничены.

Большинство механистических данных получены на моделях этих заболеваний на животных. Однако разработка передовых методов нейровизуализации, способных выявлять изменения целостности ГЭБ у людей в небольших областях мозга, а также определять частоту и распределение микроповреждений с использованием высокопрочных магнитов 7Т, повысит выявляемость этих сосудистых изменений, которые

представляются многообещающими для будущих исследований. Изменения в структуре и функционировании ГЭБ, работе его рецепторов являются не только перспективными диагностическими маркерами, способными предсказывать развитие когнитивных нарушений за десятилетия до дебюта заболевания, но также представляют собой факторы, которые способствуют прогрессированию нейродегенеративного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(12):723–38. DOI: 10.1038/nrn3114
2. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015;163(5):1064–78. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067
3. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci* 2016;19(6):771–83. DOI: 10.1038/nn.4288
4. Mann G.E., Zlokovic B.V., Yudilevich D.L. Evidence for a lactate transport system in the sarcolemmal membrane of the perfused rabbit heart: kinetics of unidirectional influx, carrier specificity and effects of glucagon. *Biochim Biophys Acta* 1985;819(2):241–8. DOI: 10.1016/0005-2736(85)90179-8
5. Kiser K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(7):419–34. DOI: 10.1038/nrn.2017.48
6. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80(4):844–66. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
7. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(5):11–6. DOI: 10.17116/jnevro202212205111
Levin O.S., Bogolepova A.N., Lobzin V.Yu. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2022;122(5):11–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212205111
8. Pardridge W.M. Targeted delivery of protein and gene medicines through the blood-brain barrier. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97(4):347–61. DOI: 10.1002/cpt.18
9. Nguyen L.N., Ma D., Shui G. et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 2014;509(7501):503–6. DOI: 10.1038/nature13241
10. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 2014;509(7501):507–11. DOI: 10.1038/nature13324
11. Mokgokong R., Wang S., Taylor C.J. et al. Ion transporters in brain endothelial cells that contribute to formation of brain interstitial fluid. *Pflugers Arch* 2014;466(5):887–901. DOI: 10.1007/s00424-013-1342-9
12. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E. et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010;37(1):13–25. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030
13. Vazana U., Veksler R., Pell G.S. et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery. *J Neurosci* 2016;36(29):7727–39. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0587-16.2016
14. Storck S.E., Meister S., Nahrath J. et al. Endothelial LRP1 transports amyloid- β (1–42) across the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2016;126(1):123–36. DOI: 10.1172/JCI81108
15. Saito S., Ihara M. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29(2):168–73. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000239
16. Bakker E.N., Bacskaï B.J., Arbel-Ornath M. et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36(2):181–94. DOI: 10.1007/s10571-015-0273-8
17. Aspelund A., Anttila S., Proulx S.T. et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212(7):991–9. DOI: 10.1084/jem.20142290
18. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523(7560):337–41. DOI: 10.1038/nature14432
19. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342(6156):373–7. DOI: 10.1126/science.1241224
20. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H. et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007;454(3):345–59. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8
21. Reed M.J., Damodarasamy M., Banks W.A. The extracellular matrix of the blood-brain barrier: structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease. *Tissue Barriers* 2019;7(4):1651157. DOI: 10.1080/21688370.2019.1651157
22. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;17(2):283–94. DOI: 10.1111/jth.14371
23. Becker B.F., Chappell D., Bruegger D. et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):300–10. DOI: 10.1093/cvr/cvq137
24. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I. et al. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res* 2014;355(3):727–37. DOI: 10.1007/s00441-014-1853-5
25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M. et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci Rep* 2017;7:46476. DOI: 10.1038/srep46476
26. Wiesinger A., Peters W., Chappell D. et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One* 2013;8(11):e80905. DOI: 10.1371/journal.pone.0080905
27. Fels J., Kusche-Vihrog K. Endothelial nanomechanics in the context of endothelial (Dys)function and inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2019;30(7):945–59. DOI: 10.1089/ars.2017.7327
28. Radeva M.Y., Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;222(1). DOI: 10.1111/apha.12860
29. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 2000;440(5):653–66. DOI: 10.1007/s004240000307

30. Ebong E.E., Lopez-Quintero S.V., Rizzo V. et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. *Integr Biol (Camb)* 2014;6(3):338–47. DOI: 10.1039/c3ib40199e
31. Ott I., Miyagi Y., Miyazaki K. et al. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):874–82. DOI: 10.1161/01.atv.20.3.874
32. Shuvaev V.V., Tliba S., Nakada M. et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1-directed endothelial targeting of superoxide dismutase alleviates oxidative stress caused by either extracellular or intracellular superoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(2):450–7. DOI: 10.1124/jpet.107.127126
33. Möckl L. The emerging role of the mammalian glycocalyx in functional membrane organization and immune system regulation. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:253. DOI: 10.3389/fcell.2020.00253
34. Sieve I., Münster-Kühnel A.K., Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2018;100:26–33. DOI: 10.1016/j.vph.2017.09.002
35. Nation D.A., Sweeney M.D., Montagne A. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019;25(2):270–6. DOI: 10.1038/s41591-018-0297-y
36. Erdő F., Denes L., de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37(1):4–24. DOI: 10.1177/0271678X16679420
37. Montagne A., Nation D.A., Pa J. et al. Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2016;131(5):687–707. DOI: 10.1007/s00401-016-1570-0
38. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(5):887–900. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.12.016
39. Montagne A., Barnes S.R., Sweeney M.D. et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 2015;85(2):296–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032
40. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013;136(Pt9):2697–706. DOI: 10.1093/brain/awt188
41. Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И. и др. Контролируемая артериальная гипертензия и повреждение гематоэнцефалического барьера у больных с возрастзависимой церебральной микроангиопатией и когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(11):74–9. DOI: 10.17116/jnevro202212211174
Dobrynnina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I. et al. Controlled arterial hypertension and blood-brain barrier damage in patients with age-related cerebral small vessel disease and cognitive impairments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2022;122(11):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212211174
42. Hardy J., Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(10):383–8. DOI: 10.1016/0165-6147(91)90609-v
43. Malek N., Lawton M.A., Swallow D.M. et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31(10):1518–26. DOI: 10.1002/mds.26698
44. Drouin-Ouellet J., Sawiak S.J., Cisbani G. et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol* 2015;78(2):160–77. DOI: 10.1002/ana.24406
45. Lin C.Y., Hsu Y.H., Lin M.H. et al. Neurovascular abnormalities in humans and mice with Huntington's disease. *Exp Neurol* 2013;250:20–30. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.08.019
46. Winkler E.A., Sengillo J.D., Sullivan J.S. et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):111–20. DOI: 10.1007/s00401-012-1039-8
47. Winkler E.A., Nishida Y., Sagare A.P. et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci* 2015;18(4):521–30. DOI: 10.1038/nn.3966
48. McDougal D.B., Ferrendelli J.A., Yip V. et al. Use of nonradioactive 2-deoxyglucose to study compartmentation of brain glucose metabolism and rapid regional changes in rate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(4):1357–61. DOI: 10.1073/pnas.87.4.1357
49. Cunnane S., Nugent S., Roy M. et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 2011;27(1):3–20. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.021
50. Piert M., Koeppe R.A., Giordani B. et al. Diminished glucose transport and phosphorylation in Alzheimer's disease determined by dynamic FDG-PET. *J Nucl Med* 1996;37(2):201–8.
51. Rokka J., Grönroos T.J., Viljanen T. et al. HPLC and TLC methods for analysis of [¹⁸F]FDG and its metabolites from biological samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1048:140–9. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.01.042
52. Simpson I.A., Chundu K.R., Davies-Hill T. et al. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;35(5):546–51. DOI: 10.1002/ana.410350507
53. Barnes S.R., Ng T.S., Montagne A. et al. Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low K trans blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2016;75(5):1967–77. DOI: 10.1002/mrm.25793
54. Sagare A.P., Sweeney M.D., Makhanoff J., Zlokovic B.V. Shedding of soluble platelet-derived growth factor receptor-β from human brain pericytes. *Neurosci Lett* 2015;607:97–101. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.09.025
55. Whitwell J.L., Dickson D.W., Murray M.E. et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2012;11(10):868–77. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70200-4
56. Gan J., Xu Z., Chen Z. et al. Blood-brain barrier breakdown in dementia with Lewy bodies. *Fluids Barriers CNS* 2024;21(1):73. DOI: 10.1186/s12987-024-00575-z
57. Brundel M., Heringa S.M., de Bresser J. et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7 Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;31(2):259–63. DOI: 10.3233/JAD-2012-120364
58. Shams S., Martola J., Granberg T. et al. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis – the Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(4):661–6. DOI: 10.3174/ajnr.A4176
59. Yates P.A., Desmond P.M., Phal P.M. et al. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2014;82(14):1266–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000285
60. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8(2):165–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
61. Viswanathan A., Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70(6):871–80. DOI: 10.1002/ana.22516
62. Feldman H.H., Maia L.F., Mackenzie I.R. et al. Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 2008;39(10):2894–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510826
63. Charidimou A., Ni J., Martinez-Ramirez S. et al. Cortical superficial siderosis in Memory Clinic patients: further evidence for underlying cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 2016;41(3–4):156–62. DOI: 10.1159/000442299

64. Blair G.W., Hernandez M.V., Thrippleton M.J. et al. Advanced neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19(7):56. DOI: 10.1007/s11936-017-0555-1
65. Shams S., Wahlund L.O. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease? A review in the field. *Biomark Med* 2016;10(1):9–18. DOI: 10.2217/bmm.15.101
66. Ham J.H., Yi H., Sunwoo M.K. et al. Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2014;261(8):1628–35. DOI: 10.1007/s00415-014-7403-y
67. Janelidze S., Lindqvist D., Francardo V. et al. Increased CSF biomarkers of angiogenesis in Parkinson disease. *Neurology* 2015;85(21):1834–42. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002151
68. Cirrito J.R., Deane R., Fagan A.M. et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid-beta deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 2005;115(11):3285–90. DOI: 10.1172/JCI25247
69. Wang W., Bodles-Brakhop A.M., Barger S.W. A role for P-glycoprotein in clearance of Alzheimer amyloid β -peptide from the brain. *Curr Alzheimer Res* 2016;13(6):615–20. DOI: 10.2174/1567205013666160314151012
70. Van Assema D.M., Lubberink M., Bauer M. et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. *Brain* 2012;135(Pt1):181–9. DOI: 10.1093/brain/awr298
71. Deo A.K., Borson S., Link J.M. et al. Activity of P-glycoprotein, a β -amyloid transporter at the blood-brain barrier, is compromised in patients with mild Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2014;55(7):1106–11. DOI: 10.2967/jnumed.113.130161
72. Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain *in vivo*. *Ann Neurol* 2005;57(2):176–9. DOI: 10.1002/ana.20369
73. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В. и др. Аберрантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины* 2020;19(4):46–52. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-46-52
Gorina Ya.V., Osipova E.D., Morgun A.V. et al. Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2020;19(4):46–52. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-46-52
74. Sengillo J.D., Winkler E.A., Walker C.T. et al. Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2013;23(3):303–10. DOI: 10.1111/bpa.12004
75. Halliday M.R., Rege S.V., Ma Q. et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(1):216–27. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.44
76. Wu Z., Guo H., Chow N. et al. Role of the *MEOX2* homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11(9):959–65. DOI: 10.1038/nm1287
77. Bell R.D., Winkler E.A., Sagare A.P. et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010;68(3):409–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.043
78. Pienaar I.S., Lee C.H., Elson J.L. et al. Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2015;74:392–405. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.12.006
79. Kwan J.Y., Jeong S.Y., Van Gelderen P. et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One* 2012;7(4):e35241. DOI: 10.1371/journal.pone.0035241
80. Garbuzova-Davis S., Hernandez-Ontiveros D.G., Rodrigues M.C. et al. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res* 2012;1469:114–28. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.056
81. Miners J.S., Schulz I., Love S. Differing associations between A β accumulation, hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and loss of PDGFRB pericyte marker in the precuneus and parietal white matter in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38(1):103–15. DOI: 10.1177/0271678X17690761
82. Armulik A., Genové G., Mäe M. et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010;468(7323):557–61. DOI: 10.1038/nature09522
83. Sagare A.P., Bell R.D., Zhao Z. et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun* 2013;4:2932. DOI: 10.1038/ncomms3932
84. Gerrits E., Giannini L.A.A., Brouwer N. et al. Neurovascular dysfunction in GRN-associated frontotemporal dementia identified by single-nucleus RNA sequencing of human cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2022;25(8):1034–48. DOI: 10.1038/s41593-022-01124-3
85. Cullen K.M., Kócsi Z., Stone J. Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(12):1656–67. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600155
86. Bell R.D., Winkler E.A., Singh I. et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485(7399):512–6. DOI: 10.1038/nature11087
87. Gray M.T., Woulfe J.M. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(5):747–50. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.32
88. Zenaro E., Pietronigro E., Della Bianca V. et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med* 2015;21(8):880–6. DOI: 10.1038/nm.3913
89. Fiala M., Liu Q.N., Sayre J. et al. Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur J Clin Invest* 2002;32(5):360–71. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00994.x
90. Donahue J.E., Flaherty S.L., Johanson C.E. et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2006;112(4):405–15. DOI: 10.1007/s00401-006-0115-3
91. Sagare A.P., Deane R., Zlokovic B.V. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* 2012;136(1):94–105. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.008
92. DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J. et al. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002;295(5563):2264–7. DOI: 10.1126/science.1067568
93. DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J. et al. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(15):8850–5. DOI: 10.1073/pnas.151261398
94. Deane R., Singh I., Sagare A.P. et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2012;122(4):1377–92. DOI: 10.1172/JCI58642
95. 2-Year extension study of azeliragon in subjects with Alzheimer's disease (STEADFAST Extension) US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02916056>
96. Zeuzem S., Flisiak R., Vierling J.M. et al. Randomised clinical trial: alisporivir combined with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection (ESSENTIAL II). *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):829–44. DOI: 10.1111/apt.13342
97. Teng H., Li C., Zhang Y. et al. Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. *Neuroreport* 2021;32(5):359–66. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001598
98. Zhang Y., Chopp M., Meng Y. et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J Neurosurg* 2013;118(6):1343–55. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122061

99. Zhong Z., Ilieva H., Hallagan L. et al. Activated protein C therapy slows ALS-like disease in mice by transcriptionally inhibiting SOD1 in motor neurons and microglia cells. *J Clin Invest* 2009;119(11):3437–49. DOI: 10.1172/JCI38476

100. Calderón-Garcidueñas L., Vojdani A., Blaurock-Busch E. et al. Air pollution and children: neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;43(3):1039–58. DOI: 10.3233/JAD-141365

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

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

З.К. Гехаева / Z.K. Gekhaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5285-7602>

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

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

Статья поступила: 14.05.2025. **Принята к публикации:** 23.06.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.
Article submitted: 14.05.2025. **Accepted for publication:** 23.06.2025. **Published online:** 27.06.2025.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ ПОБЕДИТЕЛЕЙ КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СТУДЕНТОВ*

Всероссийского конгресса с международным участием
«XIII Нестеровские чтения»

21–22 марта 2025 г.

Москва

RED FLAG В РЕВМАТОЛОГИИ: СЛУЧАЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Э.Р. Криман, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: krimaner545@gmail.com

Цель работы — описать вероятные маркеры паранеопластического ревматического процесса на примере клинического случая пациентки К.

Материал и методы. Пациентка К., 59 лет, в феврале 2024 г. направлена на консультацию к врачу-ревматологу. Поводом послужили характерные для системной склеродермии внешние проявления, а также интерстициальные изменения в легких по данным компьютерной томографии. Из анамнеза: в 2014 г. — вероятная болезнь Стилла; в 2015 г. — рак шейки матки, оперативное лечение (экстирпация матки с придатками), пациентка находится на диспансерном наблюдении у онкогинеколога; в 2017 г. — появление синдрома Рейно; в 2020 г. — инфекция COVID-19 с пневмонией, после чего появилась стойкая одышка при физической нагрузке.

Результаты. На приеме обращали на себя внимание двухфазный феномен Рейно, склеродактилия, кожный счет 10 баллов (по Rodnan), дигитальные рубчики, артриты суставов кистей (число припухших суставов — 8), микростомия. Пациентка также предъявляла жалобы на одышку при физической нагрузке, малопродуктивный кашель, дисфагию. Проведена капилляроскопия ногтевого ложа, выявлен склеродермический паттерн, поздний неактивный тип. На этом этапе в качестве основного заболевания предполагалась системная склеродермия, лимитированная форма; пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение для дообследования и определения тактики ведения.

Выполнен онкопоиск, данных о наличии злокачественного новообразования (ЗНО) не получено. При лабораторном исследовании обращали на себя внимание повышенный уровень креатинина плазмы (202,6 мкмоль/л), суточная протеинурия 2,04 г/сут и микрогематурия. Лабораторные изменения развились менее чем за 3 мес, что позволило предположить быстропрогрессирующий гломеруло-нефрит. В ходе дифференциально-диагностического поиска выполнен анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, выявлено повышение титра антител к миелопероксидазе (34 Ед/л, норма до 5 Ед/л). Таким образом, клинические проявления соответствовали критериям одновременно 2 иммуновоспалительных ревматических заболеваний — системной склеродермии и микроскопического полиангиита, поэтому был выставлен диагноз overlap-синдрома.

Начата терапия: циклическое введение циклофосфамида и метилпреднизолон перорально. Пациентка не была привержена к терапии: в июне пропустила плановую инфузию циклофосфамида, самостоятельно снизила дозу метилпреднизолона вдвое. С июля наблюдалось клинико-лабораторное прогрессирование заболевания.

С учетом неэффективности стандартной терапии и ЗНО в анамнезе пациентке рекомендована консультация онкогинеколога, при обращении к которому в сентябре был выявлен рецидив рака шейки матки в культе влагалища с инвазивным ростом в мезоректальную фасцию и поверхностной инвазией в заднюю стенку мочевого пузыря. Новые данные потребовали пересмотра диагноза: overlap-синдром расценен как паранеопластический синдром, осложняющий течение основного заболевания — рака шейки матки.

Заключение. Заподозрить скрытый онкологический процесс у пациента с ревматическим заболеванием можно по ряду признаков, в числе которых упорное прогрессирующее течение, неэффективность стандартной терапии и наличие ЗНО в анамнезе.

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

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ НА СТЫКЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ

И.С. Неофитов

Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань
e-mail: ilya.neofitov.00@mail.ru

Цель работы — описать сложности дифференциальной диагностики дебюта гиперэозинофильного синдрома.

Материал и методы. Пациентка М., 27 лет, болеет с весны 2019 г., когда впервые отметила стойкую заложенность носа, в связи с чем обратилась к врачу-аллергологу с подозрением на аллергию. Для купирования ринита был назначен мометазон. Эффект терапии был положительный. Кожные пробы выявили аллергию на эпидермис кошки и полынь. В августе 2019 г. пациентка отметила у себя сильный кашель и одышку, с чем обратилась к врачу. По результатам оценки функции внешнего дыхания установлена бронхиальная астма. В качестве терапии по назначению врача начала принимать фостер и беродуал с положительным эффектом, но редкими приступами одышки на фоне избыточной нагрузки. В августе 2022 г. пациентка была госпитализирована в отделение пульмонологии с тяжелым обострением бронхиальной астмы, спровоцированным острой респираторной вирусной инфекцией, и появлением симптомов пневмонии. В общем анализе крови наблюдалась выраженная эозинофилия, которую связывали с аллергической реакцией. Больная отмечала эффективность базисной терапии с добавлением дексаметазона. Дозировку пациентка не уточняет. После выписки использовала базисные препараты с ранее установленной кратностью приема. В декабре 2024 г. появились слабость в теле, заложенность носа, сильное потоотделение, боли в поясничной области, отечность голеностопного сустава слева; принимала нестероидные противовоспалительные препараты без эффекта. Произошло ухудшение состояния в виде выраженной боли в икроножных мышцах с обеих сторон, усиления их отечности, появилась коричневая, «ржавая» мокрота.

При госпитализации в стационар выполнена компьютерная томография легких, по результатам которой выявлен симптом «матового стекла» в верхних долях. Заподозрено системное заболевание соединительной ткани, назначен преднизолон в дозе 1,5 мг/кг/сут. На фоне терапии кортикостероидами отечность и боль в нижних конечностях купировались частично. Возникли жалобы, характерные для синусита; на магнитно-резонансной томограмме черепных пазух обнаружен экссудативный гайморит. Появились красная мелкоочечная сыпь на голенях и предплечьях сзади, пигментная сыпь на ладонных поверхностях, кольцевидная сыпь на стопах, анестезия в нижних конечностях с переходом в парестезию по мере

разрешения отека. При тщательном сборе анамнеза выявлено, что в декабре 2018 г., со слов пациентки, были симптомы пневмонии, при рентгенографии обнаружено левостороннее верхнедолевое неоднородное затемнение доли с полостью распада, проведено обследование на туберкулез с отрицательным результатом.

Результаты. Учитывая полиорганную симптоматику в виде обострения бронхиальной астмы, наличие коричневой, «ржавой» мокроты, уплотнения верхних долей легких на компьютерной томограмме, синусита, отеков нижних конечностей, экзантемы, полинейропатии, гиперэозинофилии ($5,68-4,90 \times 10^9/\text{л}$), повышения уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов, неполного ответа на терапию преднизолоном, резистентности к кортикостероидам, пациентка была госпитализирована в Республиканскую клиническую больницу с подозрением на системный васкулит. При дообследовании выявлены антинейтрофильные цитоплазматические антитела к миелопероксидазе. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500 мг в течение 3 дней, на фоне которой сохраняются боль в икроножных мышцах, парестезии голеней. В настоящее время проводится также дифференциальная диагностика с клональной эозинофилией. В связи с тяжестью состояния и прогрессированием симптомов проведена первая инфузия ритуксимаба в дозе 500 мг. Продолжается наблюдение пациентки.

Заключение. Данный случай демонстрирует необходимость тщательного обследования пациентов с быстро прогрессирующим течением бронхиальной астмы в молодом возрасте, особенно при выявлении изменений в легких, развитии гиперэозинофильного синдрома. Наличие полиорганной симптоматики, которая на ранних этапах заболевания может иметь субклиническое течение, должно настораживать в отношении системного процесса, требующего прицельного диагностического поиска с целью своевременного начала терапии.

РЕЗИСТЕНТНАЯ ТОФУСНАЯ ПОДАГРА: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.Н. Точилкина, В.С. Васенина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: tochilkinanna@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай и перспективы лечения резистентной тофусной подагры.

Материал и методы. Пациент К., 63 года, поступил в ревматологическое отделение городской клинической больницы с жалобами на боль в мелких суставах кистей и стоп, локтевых, коленных суставах и их деформацию за счет гигантских тофусов. Из анамнеза: дебют в 2002 г. с острого артрита I плюснефалангового сустава правой

стопы на фоне гиперурикемии, далее присоединились крупные суставы, был назначен аллопуринол в возрастающих дозировках от 100 до 500 мг/сут, без эффекта. С 2007 г. — появление тофусов, которые нередко осложнялись свищами и язвами. С 2012 г. возникли признаки подагрической нефропатии (повышение уровня креатинина, артериальная гипертензия). С 2021 г. — смена терапии на фебуксостат в нарастающих дозировках от 80 до 120 мг, без значимого эффекта. Заболевание приобрело непрерывно-рецидивирующее течение, тофусы увеличились до гигантских размеров, уровень мочевой кислоты сохранялся в пределах 500–650 мкмоль/л.

Результаты. В локальном статусе: деформация кистей, локтевых, коленных суставов, большеберцовых костей и стоп за счет тофусов, на подушечках I пальца правой и I–II пальцев левой кисти видны участки свищевых ходов, зарубцевавшихся язв. Функция кистей нарушена, пациент не может сжать кисти в кулак. Пораженные суставы при пальпации болезненны. Также тофусы располагаются в области ушных раковин, крыльев носа. При обследовании: повышение скорости оседания эритроцитов (41 мм/ч), уровней С-реактивного белка (14,8 мг/л), мочевой кислоты (530 мкмоль/л), креатинина (130 мкмоль/л). Результат рентгенографии кистей: сужение суставных щелей, множественные эро-

зии, внутрикостные кисты на фоне костной пролиферации в межфаланговых и пястнофаланговых суставах, суставах кистей запястий и лучезапястных суставах, подвывих дистального межфалангового сустава II пальца слева, мягкие ткани уплотнены и резко увеличены в объеме. Результат рентгенографии стоп: сужение суставных щелей плюснефаланговых и межфаланговых суставов, в головках плюсневых костей, основаниях проксимальных фаланг и костях свода стоп множественные эрозии, участки кистовидных просветлений (симптом «пробойника»), внутрикостные тофусы, подвывих I плюснефалангового сустава справа. Ультразвуковое исследование почек: микролиты в обеих почках. Установлен диагноз идиопатической тофусной подагры, осложненной уратной нефропатией.

Заключение. Тяжелая тофусная подагра может быть резистентной к стандартной урикоостатической терапии, что и наблюдается у пациента. Противопоказанием к назначению урикозурической терапии является развившаяся за время болезни нефропатия. В данном случае препаратом выбора является пегилированная уриказ — пеглотиказа, расщепляющая мочевую кислоту до растворимого аллантиона. Препарат показал свою высокую эффективность в лечении тяжелой тофусной подагры.