

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

Том 17  
Vol 17

№ 4

4

2023

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

КЛИНИЦИСТ ТОМ 17 4 2023 • THE CLINICIAN VOLUME 17 4 2023

# Клиницист

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



**СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САРКОПЕНИИ**

**ЗРИТЕЛЬНЫЙ ГАЛЛЮЦИНОЗ  
ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

**ТРАНСТИРЕТИНОВЫЙ АМИЛОИДОЗ**

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

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

№ 4<sup>ТОМ 17</sup>'23

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

*Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей.*

*В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.*

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**Адрес редакции:**  
115522, Москва, Каширское ш., 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19,  
e-mail: abv@abvpress.ru  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Редактор И.К. Пряхина,**  
**Корректоры: Р.В. Журавлева,**  
**Т.Н. Помилуйко**  
**Дизайн Е. В. Степанова**  
**Верстка О. В. Гончарук**

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

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

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

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

**может не совпадать с мнением редакции.**

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

Клиницист. 2023.  
Том 17. № 4. 1–72.

Оформление, верстка.  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023

Отпечатано в типографии  
«Лайдер Принт». 142104,  
Московская обл.,  
Подольск, ул. Свердлова, 26.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно  
<http://klinistsit.abvpress.ru>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Мясоедова Светлана Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Насонов Евгений Львович**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Савенков Михаил Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

**Шило Валерий Юрьевич**, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

№ 4<sup>VOL 17</sup>'23

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

# THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

**Founder:**  
PH "ABV-Press"

**Publishing office:** Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15, Moscow, 115522.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Editor I.K. Pryakhina**  
**Proofreaders:** R.V. Zhuravleva, T.N. Pomiluko  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O. V. Goncharuk**

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

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

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

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

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

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

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

The Clinician. 2023. Vol. 17.  
№4, 1–72.

Design, layout  
© PH "ABV-Press", 2023  
10,000 copies.

Free distribution.

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

<http://klinitsist.abvpress.ru>



## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTIES EDITORS

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

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

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

## EXECUTIVE EDITOR

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russian Federation)**

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

**Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)**

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

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

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

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

**Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)**

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

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

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

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

**Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## SCIENTIFIC EDITORS

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, В.Т. Тимофеев*  
**Кардиоваскулярный риск у больных воспалительными артритами . . . . . 12**

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Ю.А. Сафонова*  
**Серологические маркеры саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше . . . . . 19**
- А.Ю. Никитина, Н.В. Мельникова, Л.К. Мошетова, О.С. Левин*  
**Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона . . . . . 27**
- А.А. Клименко, Е.П. Михеева, Н.А. Шостак*  
**Предикторы снижения качества жизни пациентов с системной склеродермией . . . . . 36**

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- В.А. Мареева, А.А. Клименко, Э.Р. Москалец, П.А. Глазунов,  
 Н.А. Шостак, Е.В. Жилев*  
**Клинический случай транстретинового амилоидоза с проявлениями  
 серонегативного артрита . . . . . 42**

### ЛЕКЦИЯ

- Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова*  
**Боль в спине у лиц молодого возраста: подходы к диагностике и лечению . . . . . 51**

### ИНФОРМАЦИЯ

- Дислипидемия – 2024: время побеждать . . . . . 64**

### РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2023 году . . . . . 71

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . . 72



## CONTENTS

### EDITORIAL

*D.A. Anichkov, N.A. Shostak, V.T. Timofeev*

**Cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis . . . . . 12**

### ORIGINAL INVESTIGATION

*Yu.A. Safonova*

**Serological markers of sarcopenia in ages 65 and over . . . . . 19**

*A.Y. Nikitina, N.V. Melnikova, L.K. Moshetova, O.S. Levin*

**Visual hallucinosis in patients with Parkinson's disease . . . . . 27**

*A.A. Klimenko, E.P. Mikheeva, N.A. Shostak*

**Predictors of reduced quality of life in patients with systemic sclerosis . . . . . 36**

### CASE REPORT

*V.A. Mareeva, A.A. Klimenko, E.R. Moskalets, P.A. Glazunov, N.A. Shostak, E.V. Zhilyaev*

**A clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis . . . . . 43**

### LECTION

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

**Back pain in young people: approaches to diagnosis and treatment . . . . . 51**

### INFORMATION

**Dyslipidemia 2024: Time to win . . . . . 64**

**THE REVIEWERS OF KLINITISIST ("THE CLINICIAN") IN 2023. . . . . 71**

**INFORMATION FOR AUTORS . . . . . 72**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K702>

## КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ АРТРИТАМИ

Д.А. Аничков<sup>1,2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, В.Т. Тимофеев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>Научно-исследовательская лаборатория ревматических заболеваний ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Дмитрий Александрович Аничков [d.anichkov@gmail.com](mailto:d.anichkov@gmail.com)

При ревматоидном и других воспалительных артритах (анкилозирующий спондилит и псориатический артрит) наблюдается высокий риск сердечно-сосудистых (кардиоваскулярных) заболеваний (ССЗ). Он обусловлен ускоренным развитием атеросклероза, ассоциированным с хроническим системным воспалительным процессом. Тем не менее традиционные факторы риска ССЗ (артериальная гипертензия, курение, дислипидемия) также имеют значение для больных воспалительными артритами. Наибольшее количество данных накоплено в отношении взаимосвязи ССЗ и ревматоидного артрита. В связи с трудностями диагностики ишемической болезни сердца и других ССЗ большое значение приобретает выявление пациентов высокого и очень высокого риска. Применение шкал оценки суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE/SCORE2 с коэффициентом 1,5 позволяет выявить пациентов, нуждающихся в проведении мероприятий по снижению высокого риска ССЗ. Контроль воспалительной активности заболевания, изменение образа жизни, применение статинов и антигипертензивных препаратов в соответствии с рекомендациями, осторожность при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и минимизация дозы глюкокортикоидов – основные компоненты стратегии снижения риска ССЗ у больных воспалительными артритами.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, статины, базисная противовоспалительная терапия, генно-инженерные биологические препараты

**Для цитирования:** Аничков Д.А., Шостак Н.А., Тимофеев В.Т. Кардиоваскулярный риск у больных воспалительными артритами. Клиницист 2023;17(4):12–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K702>

### Cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis

D.A. Anichkov<sup>1,2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, V.T. Timofeev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Rheumatic Diseases Research Laboratory N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Dmitry Alexandrovich Anichkov [d.anichkov@gmail.com](mailto:d.anichkov@gmail.com)

Rheumatoid and other inflammatory arthritis (ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis) have a high risk of cardiovascular disease (CVD). It is caused by the accelerated development of atherosclerosis associated with a chronic systemic inflammatory process. Nevertheless, traditional CVD risk factors (hypertension, smoking, dyslipidemia) are also important for patients with inflammatory arthritis. The greatest amount of data has been accumulated regarding the relationship between CVD and rheumatoid arthritis. Due to the difficulties in diagnosing coronary heart disease and other CVD, it is of great importance to identify patients at high and very high risk. The use of scales for assessing the total cardiovascular risk SCORE/SCORE 2 with a coefficient of 1.5 allows to identify patients who need measures to reduce their high risk of CVD. Control of the of the disease activity, lifestyle modification, therapy with statins and anti-hypertensive drugs in accordance with current guidelines, caution when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs and minimizing the dose of glucocorticoids are the main components of the strategy for reducing the risk of CVD in patients with inflammatory arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, cardiovascular diseases, risk factors, coronary heart disease, statins, disease-modifying antirheumatic drugs, biologics

**For citation:** Anichkov D.A., Shostak N.A., Timofeev V.T. Cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(2):12–8. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K702>

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – причина преждевременной смерти больных ревматоидным артритом (РА) более чем в 50 % случаев. При РА наблюдается высокий риск развития инфаркта миокарда, сопоставимый с риском заболевания сахарным диабетом [1]. Вероятность внезапной сердечной смерти вследствие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца в 2 раза выше у больных РА, чем в общей популяции [2]. Согласно обновленным в 2017 г. рекомендациям Европейской антиревматической лиги (ранее известной как European League Against Rheumatism, EULAR), повышенный риск ССЗ наблюдается также у больных другими воспалительными артритами (ВА) – анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) [3].

## Сердечно-сосудистые заболевания у больных воспалительными артритами

Наибольшее количество данных накоплено в отношении взаимосвязи ССЗ и РА. Повышенный риск ССЗ при ВА обусловлен ускоренным развитием атеросклероза, ассоциированным с хроническим системным воспалительным процессом. Тем не менее традиционные факторы риска ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия) также имеют значение для больных РА [4]. По результатам опубликованного в 2012 г. метаанализа проведенных исследований в сравнении с общей популяцией риск развития ССЗ у больных РА выше на 48 %, инфаркта миокарда – на 68 %, инсульта и транзиторной ишемической атаки – на 41 % и хронической сердечной недостаточности – на 87 % [5]. В недавнем метаанализе 14 исследований, опубликованных с 2005 по 2023 г., подтвержден повышенный риск сердечно-сосудистых событий (ССС) – «композитная» конечная точка – у больных РА в сравнении с популяцией. Показано, что риск сердечно-сосудистых катастроф значимо выше у больных РА: для инфаркта миокарда относительный риск (ОР) равен 1,43, 95 % доверительный интервал (ДИ) – 1,29–1,57, при  $p < 0,001$ , а для инсульта – ОР 1,3, 95 % ДИ 1,13–1,50,  $p < 0,001$  [6].

Появляются новые данные по ССЗ у больных ПсА и АС. В популяционном когортном исследовании (1994–2010) изучили риск серьезных, неблагоприятных ССС у больных ПсА, РА и псориазом без известного ПсА по сравнению с популяцией после корректировки на традиционные факторы сердечно-сосудистого (кардиоваскулярного) риска. Показано, что после корректировки на традиционные факторы риска вероятность

ССС была выше у пациентов с ПсА, РА и псориазом, которым не назначалась базисная противовоспалительная терапия, а также у пациентов с тяжелым псориазом, получающих такую терапию. Авторы делают вывод о необходимости оценки риска ССЗ у всех больных ПсА, РА и псориазом [7].

В недавно опубликованном исследовании проанализирована база данных национальной выборки стационарных больных с января 2005 г. по декабрь 2018 г. Доля госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности среди пациентов с ПсА с поправкой на возраст снизилась с 2,5 % (2005, 2006 гг.) до 1,4 % (2011, 2012 гг.,  $P$ -тренд = 0,013) и впоследствии увеличилась до 2,0 % (2017, 2018 гг.,  $P$ -тренд = 0,044). Скорректированный по возрасту процент госпитализаций по поводу инфаркта миокарда у пациентов с ПсА показал статистически незначимую тенденцию к снижению с 2,1 % (2005, 2006 гг.) до 1,7 % (2011, 2012,  $P$ -тренд = 0,248) и статистически незначимое увеличение до 2,3 % (2017, 2018,  $P$ -тренд = 0,056). По результатам исследования выявлена тенденция к увеличению числа госпитализаций по поводу ССЗ у пациентов с ПсА [8].

Повышенный риск ССЗ наблюдается и у больных АС [9]. По данным метаанализа, опубликованного в 2021 г., по сравнению с популяцией у больных АС наблюдается повышенный риск инфаркта миокарда (ОР 1,52, 95 % ДИ 1,29–1,80) и инсульта (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,0–1,47), при этом различий в летальности от всех причин не выявлено [10]. Систематический обзор исследований, посвященных сердечно-сосудистому риску у больных аксиальным спондилоартритом, продемонстрировал, что ССЗ – частое коморбидное состояние у таких пациентов и что наблюдается повышенная частота серьезных ССС. Показана взаимосвязь ССЗ с длительностью АС [11].

Таким образом, повышенный сердечно-сосудистый риск у больных ВА диктует необходимость своевременной диагностики ишемической болезни сердца и других атеросклеротических ССЗ у больных ВА.

## Проблемы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных воспалительными артритами

Диагностика ишемической болезни сердца у больных РА и другими ВА связана с определенными трудностями: пациенты – чаще всего молодого и среднего возраста, женщины; симптомы стенокардии стертые на фоне постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в большинстве случаев невозможно адекватно оценить связь симптомов

с физической нагрузкой, а возможности применения нагрузочных тестов ограничены [12]. В связи с этим большое значение приобретает выявление категории пациентов высокого и очень высокого риска, а также больных субклиническим атеросклерозом.

Шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, разработанные для общей популяции – Фремингемская и SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), занижают истинный риск ССЗ при ВА [13]. В связи с этим разработаны модели оценки сердечно-сосудистого риска для больных РА и другими ВА с включением специфических факторов (воспалительная активность заболевания, степень инвалидизации, терапия преднизолоном и длительность заболевания) [14, 15]. Однако модели оценки риска ССЗ для больных РА, включающие РА как один из факторов риска или специально разработанные, не обладают преимуществами по сравнению с созданными для общей популяции [15].

### Методы оценки кардиоваскулярного риска при воспалительных артритах

В обновленных рекомендациях EULAR по кардиоваскулярному риску при РА и других ВА подчеркнуто: «Клиницисты должны знать о высоком риске ССЗ у больных РА, в сравнении с популяцией. Это положение касается также больных анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом» [3]. Рекомендована оценка риска ССЗ в соответствии с национальными рекомендациями, при их отсутствии должна применяться шкала SCORE. Следует использовать показатели общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности, в идеале – при низкой активности или ремиссии. Необходимо применять коэффициент 1,5, если он уже не включен в модель. Скрининг субклинического атеросклероза (например, дуплексное сканирование сонных артерий) мог рассматриваться как компонент оценки риска ССЗ. На рис. 1 представлены результаты дуплексного сканирования области бифуркации правой общей сонной артерии пациентки З. 56 лет, страдающей РА. При оценке суммарного риска ССЗ по шкале SCORE с применением коэффициента 1,5 показатель составил 3 % (высокий риск – более 5 %). По данным дуплексного сканирования выявлена атеросклеротическая бляшка со стенозом 20 %, что позволяет отнести пациентку к категории высокого риска и проводить мероприятия по снижению риска ССЗ.

Стратегия кардиоваскулярной профилактики при РА, кроме того, должна включать выявление коморбидных состояний, существенно повышающих риск ССЗ, таких как депрессия, гиперурикемия, гипотиреоз и синдром обструктивного апноэ сна [16].

В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по профилактике ССЗ в клинической практике,



**Рис. 1.** Результаты дуплексного сканирования области бифуркации правой общей сонной артерии пациентки З. (собственное наблюдение): выделена атеросклеротическая бляшка

**Fig. 1.** Results of duplex scanning of the bifurcation area of the right common carotid artery of patient Z. (own observation): an atherosclerotic plaque has been isolated

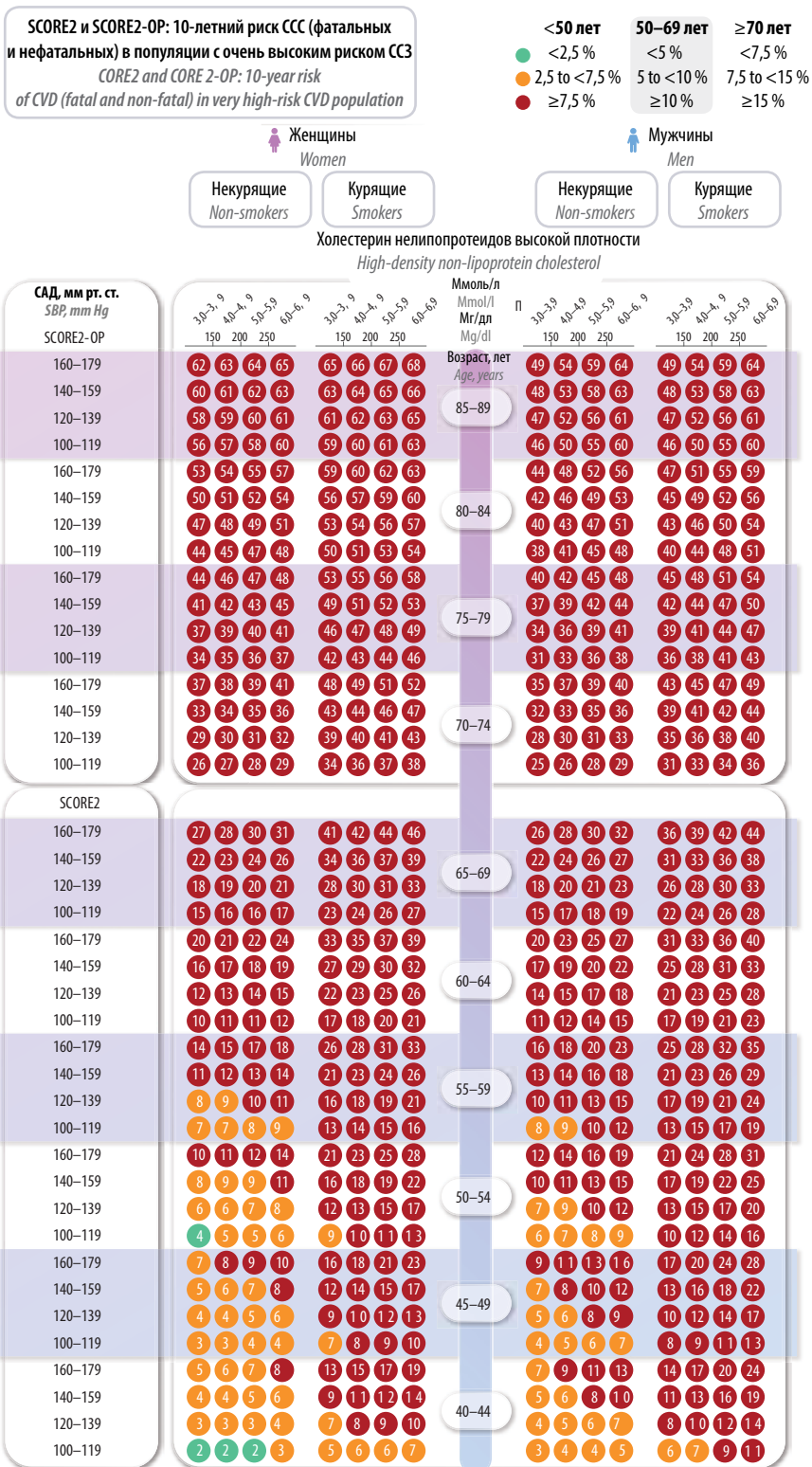
опубликованных в 2021 г. (официальный перевод на русский язык в 2022 г.), введены новые шкалы оценки риска для бессимптомных лиц SCORE2 и SCORE2-OP (SCORE2 для лиц старше 70 лет) [17]. В России применяется вариант шкалы для стран с очень высоким риском (рис. 2). В соответствии с рекомендациями для взрослых с РА рекомендуется умножение общего сердечно-сосудистого риска на 1,5. Документирование субклинического атеросклероза с помощью методов визуализации возможно при наличии атеросклеротических бляшек по данным коронарографии, или дуплексного сканирования сонных артерий, или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий.

### Стратегии снижения сердечно-сосудистого риска при воспалительных артритах

Определены стратегии снижения риска ССЗ у пациентов с ВА:

- контроль активности ВА: достижение ремиссии;
- оценка индивидуального риска ССЗ с использованием шкал, выявление пациентов высокого риска;
- популяционная стратегия: оценка традиционных факторов риска у всех больных ВА при обращении [18].

В нескольких исследованиях показано влияние базисной противовоспалительной терапии/терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на риск ССЗ. Уже в начале 2000-х годов продемонстрировано, что терапия метотрексатом приводит к существенному снижению летальности больных РА, главным образом за счет снижения смертности от ССЗ [19]. Терапия блокаторами фактора некроза опухоли



**Рис. 2.** Шкалы оценки суммарного кардиоваскулярного риска SCORE2 и SCORE2-OP для населения стран с очень высоким риском сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) (адаптировано из [17])

SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons) – систематическая оценка коронарного риска 2 и то же для пожилых лиц соответственно, САД – систолическое артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ССС – сердечно-сосудистое событие.

Fig. 2. Scales for assessing the total cardiovascular risk of CORE2 and CORE 2-OP for the population of countries with a very high risk of cardiovascular disease (CVD) (adapted from [17])

SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) and SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons) – systematic assessment of coronary risk 2 and the same for the elderly, respectively, SBP – systolic blood pressur, CVD – cardiovascular disease; CVE – cardiovascular event.



альфа (инфликсимаб или этанерцепт) также снижала частоту ССС у больных РА [20].

Роль метотрексата в снижении риска летальных исходов при РА, обусловленных прежде всего ССЗ, продемонстрирована в метаанализе 15 исследований, опубликованном в 2022 г. [21]. Показано также, что применение ГИБП приводит к снижению риска ССС у больных ВА (РА, ПсА и АС). Важно, что у пациентов, прекративших прием ГИБП, снижение риска ССС не отмечается [22].

Результаты наблюдательных исследований подтверждают взаимосвязь низкой активности или ремиссии с сердечно-сосудистым риском. Так, по данным регистра Консорциума исследователей-ревматологов Северной Америки (The Consortium of Rheumatology Researchers of North America, CORRONA), в который с 2002 г. включены 24 989 больных РА со средним сроком наблюдения 2,7 года и оценкой активности по клиническому индексу активности болезни (Clinical Disease Activity Index, CDAI), снижение усредненного по времени CDAI приводит к уменьшению риска ССЗ на 21 % (95 % ДИ 13–29) [23]. В когортном исследовании, проведенном с участием 1157 больных РА, наблюдавшихся в среднем 10 лет, продемонстрировано существенное снижение риска ССЗ по шкале активности 28 заболеваний суставов (Disease Activity Score, DAS-28) не более 3,2 [24].

В последние годы обсуждается противовоспалительная эффективность статинов, в том числе у больных ВА, в частности РА [25]. В нескольких исследованиях показано, что у больных РА статины обладают не только гиполипидемическим, но и противовоспалительным эффектом, что сопровождается снижением риска ССС [26]. Интересные данные опубликованы тайваньскими исследователями. Проведен анализ регистра серьезных («катастрофических») заболеваний Национального исследовательского института здравоохранения (National Health Research Institute, NHRI) Тайваня, в который включены 49 227 пациентов, из них 5483 получали статины. Средний срок наблюдения составил 8 лет 5 мес. По результатам анализа, терапия статинами значимо снижает риск острого коронарного синдрома в группе больных РА, при этом наибольшим эффектом обладал розувастатин [27].

По данным опубликованного в 2022 г. метаанализа 6 исследований, включавшего 40 307 пациентов, применение статинов значимо снижает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта, коронарной и некоронарной реваскуляризации и смерти от ССЗ при РА [28].

В актуальных клинических рекомендациях тем не менее указано, что статины необходимо назначать в соответствии с принципами, применимыми в популяции.

Так, согласно рекомендациям EULAR [3], при выявлении пациентов с ВА категории высокого риска необходим ряд мероприятий для снижения риска ССЗ:

- контроль активности заболевания;
- рекомендация всем пациентам модифицировать образ жизни (диета, регулярные нагрузки и отказ от курения);
- применение статинов и антигипертензивных препаратов необходимо проводить в соответствии с национальными рекомендациями так же, как и в общей популяции;
- применение НПВП с осторожностью, особенно у пациентов с документированными ССЗ или факторами риска;
- минимизация доз глюкокортикоидов (ГК) при длительном применении и попытка уменьшения дозы ГК при ремиссии или снижении активности.

В рекомендациях Российского кардиологического общества и Национального общества профилактической кардиологии «Кардиоваскулярная профилактика 2022» представлены ключевые положения по снижению риска ССЗ у больных аутоиммунными заболеваниями [29]:

- «У больных РА высокой активности показатель сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE следует умножить на коэффициент 1,5.
- Другие аутоиммунные заболевания, такие как АС или тяжелые формы псориаза, увеличивают сердечно-сосудистый риск, однако несколько в меньшей степени, чем РА.
- У больных с аутоиммунными заболеваниями интенсивная гиполипидемическая терапия обеспечивает снижение риска развития ССЗ и их осложнений».

### Заключение

Больные РА и другими ВА нуждаются в своевременной оценке сердечно-сосудистого риска. Применение шкал SCORE/SCORE2 с коэффициентом 1,5 позволяет выявить пациентов категории высокого риска, нуждающихся в проведении мероприятий по его снижению. Контроль воспалительной активности заболевания, изменение образа жизни, применение статинов и антигипертензивных препаратов в соответствии с рекомендациями, осторожность при назначении НПВП и минимизация дозы ГК — основные компоненты стратегии снижения риска ССЗ у больных ВА.

1. Schattner A. The Cardiovascular burden of rheumatoid arthritis – implications for treatment. *Am J Med* 2023;136(12):1143–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2023.09.004
2. Masoud S., Lim P.B., Kitas G.D., Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. *World J Cardiol* 2017;9(7):562–73. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562
3. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
4. Matteson E.L., Mankad R. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(11):1947–9. DOI: 10.3899/jrheum.161025
5. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1524–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
6. Barkhane Z., Zaree A., Zulfiqar S. et al. Comparison of cardiovascular outcomes in patients with and without rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Cureus* 2023;15(6):e40348. DOI: 10.7759/cureus.40348
7. Ogdie A., Yu Y., Haynes K. et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):326–32. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205675
8. Akhlaq A., Ali H.F., Sheikh A.B. et al. Cardiovascular diseases in the patients with psoriatic arthritis. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(6):101131. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101131
9. Bhattad P.B., Kulkarni M., Patel P.D., Roumia M. Cardiovascular morbidity in ankylosing spondylitis: a focus on inflammatory cardiac disease. *Cureus* 2022;14(6):e25633. DOI: 10.7759/cureus.25633
10. Kim J.H., Choi I.A. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with spondyloarthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2021;24(4):477–86. DOI: 10.1111/1756-185X.13970
11. Hintenberger R., Affenzeller B., Vladychuk V., Pieringer H. Cardiovascular risk in axial spondyloarthritis-a systematic review. *Clin Rheumatol* 2023;42(10):2621–33. DOI: 10.1007/s10067-023-06655-z
12. Руководство по неинвазивной кардиологии / Под. ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Non-ischemic cardiology guidelines / Ed. N.A. Shostak. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.).
13. Alemao E., Cawston H., Bourhis F. et al. Comparison of cardiovascular risk algorithms in patients with vs without rheumatoid arthritis and the role of C-reactive protein in predicting cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(5):777–86. DOI: 10.1093/rheumatology/kew440
14. Solomon D.H., Greenberg J., Curtis J.R. et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):1995–2003. DOI: 10.1002/art.39195
15. Crowson C.S., Rollefstad S., Kitas G.D. et al; A Trans-Atlantic Cardiovascular Risk Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Challenges of developing a cardiovascular risk calculator for patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2017;12(3):e0174656. DOI: 10.1371/journal.pone.0174656. eCollection 2017
16. Hollan I., Dessen P.H., Ronda N. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2015;14(10):952–69. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004
17. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5155. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022;27(7):5155. (In Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2022-5155.
18. Chodara A.M., Wattiaux A., Bartels C.M. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(4):16. DOI: 10.1007/s11926-017-0643-y
19. Choi H.K., Hernán M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2
20. Jacobsson L.T., Turesson C., Gülfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(7):1213–8.
21. Xu J., Xiao L., Zhu J. et al. Methotrexate use reduces mortality risk in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Semin Arthritis Rheum* 2022;55:152031. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2022.152031
22. Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R. et al. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):171. DOI: 10.1186/s13075-018-1669-x
23. Solomon D.H., Reed G.W., Kremer J.M. et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1449–55. DOI: 10.1002/art.39098
24. Arts E.E., Fransen J., Den Broeder A.A. et al. Low disease activity (DAS28 ≤ 3.2) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1693–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210997
25. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистый риск: перспективы применения статинов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;1(3):47–53. DOI: 10.20996/1819-6446-2005-1-3-47-53 Anichkov D.A., Shostak N.A. Rheumatoid arthritis and cardiovascular risk: perspectives of treatment with statins. *Ratsionalnaia farmakoterapiia v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005;1(3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2005-1-3-47-53
26. Lv S., Liu Y., Zou Z. et al. The impact of statins therapy on disease activity and inflammatory factor in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(1):69–76. PMID: 25327393
27. Huang C.Y., Lin T.T., Yang Y.H. et al. Effect of statin therapy on the prevention of new-onset acute coronary syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 2018;253:1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.009
28. Rahmadi A.R., Pranata R., Raffaello W.M. et al. The effect of statin on major adverse cardiovascular events and mortality in patients with rheumatoid arthritis – a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(9):3171–8. DOI: 10.26355/eurrev\_202205\_28734
29. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2023;28(5):5452. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2023;28(5):5452. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452

**Вклад авторов**

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

Д.А. Аничков: анализ литературы, написание текста;

Н.А. Шостак: научное редактирование рукописи;

В.Т. Тимофеев: анализ литературы, научное редактирование рукописи.

**Authors' contributions**

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

D.A. Anichkov: literature analysis, writing the text;

N.A. Shostak: scientific editing of the manuscript;

V.T. Timofeev: literature analysis, scientific editing of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

В.Т. Тимофеев / V.T. Timofeev: <https://orcid.org/0000-0002-3805-5942>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

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

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Статья поступила:** 28.12.2023. **Принята к публикации:** 15.01.2024.

**Article submitted:** 28.12.2023. **Accepted for publication:** 15.01.2024.

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САРКОПЕНИИ У ЛЮДЕЙ В ВОЗРАСТЕ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ

**Ю.А. Сафонова**

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная, 41;

СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25»; Россия, 190068 Санкт-Петербург, Большая Подьяческая, 30

**Контакты:** Юлия Александровна Сафонова [jula\\_safonova@mail.ru](mailto:jula_safonova@mail.ru)

**Цель исследования** – определение серологических маркеров саркопении (СП) для использования в общей врачебной практике у людей в возрасте 65 лет и старше, проживающих самостоятельно.

**Материалы и методы.** В исследование включены 230 человек 65 лет и старше (70 мужчин и 160 женщин, медиана возраста 75 [68; 79] лет), обратившихся за консультативной помощью в медицинское учреждение Санкт-Петербурга. СП диагностировали по критериям Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2, 2018 г.). Лабораторное исследование включало клинический и биохимический анализ крови, определение уровня 25(OH)D (25-гидроксикальциферол), паратиреоидного гормона, С-реактивного белка (СРБ).

**Результаты.** Риск СП увеличивался при уровне 25(OH)D менее 21 нг/мл (отношение шансов (ОШ) 4,989; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,321–12,626;  $p = 0,04200$ ), общего белка менее 65 г/л (ОШ 8,567; 95 % ДИ 2,658–27,617;  $p = 0,00032$ ), СРБ в сыворотке крови 6 мг/л и более (ОШ 14,279; 95 % ДИ 3,511–58,071;  $p = 0,00020$ ) и при снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ОШ 12,108; 95 % ДИ 3,944–37,170;  $p = 0,00001$ ).

**Заключение.** Установлены серологические маркеры СП, такие как витамин D, общий белок, СРБ в сыворотке крови и расчетная скорость клубочковой фильтрации, которые могут быть применены в общей врачебной практике.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, саркопения, мышечная сила, мышечная масса, физическая работоспособность, лабораторные маркеры, витамин D, индекс аппендикулярной мышечной массы

**Для цитирования:** Сафонова Ю.А. Серологические маркеры саркопении у людей в возрасте 65 лет и старше. Клиницист 2023;17(4):19–26. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K687>

### Serological markers of sarcopenia in ages 65 and over

*Yu. A. Safonova*

*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russia; 41 Kirochnaya St., St.-Petersburg 191015, Russia; St. Petersburg State Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30 Bolshaya Podyacheskaya St., St. Petersburg 190068, Russia*

**Contacts:** Yuliya Alexandrovna Safonova [jula\\_safonova@mail.ru](mailto:jula_safonova@mail.ru)

**Aim.** To determine serological markers of sarcopenia (SP) for use in general medical practice in people aged 65 years and older living independently.

**Materials and methods.** The study included 230 people aged 65 years and older (70 men and 160 women, median age 75 [68; 79] years) were consulted in a medical institution in St. Petersburg. The diagnosis of SP was made according to the criteria of EWGSOP2 (2018). The laboratory examination included clinical and biochemical blood analysis, determine the level of 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), C-reactive protein (CRP).

**Results.** The risk of SP increased at levels 25(OH)D less than 21 ng/mL (odds ratio 4.989; 95 % confidence interval 1.321–12.626;  $p = 0.0420$ ), total protein less than 65 g/L (OR 8.567; 95 % CI 2.658–27.617;  $p = 0.00032$ ), serum CRP 6 mg/L or more (OR 14.279; 95 % CI: 3.511–58.071;  $p = 0.00020$ ) and decrease in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 62 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (OR 12.108; 95 % CI 3.944–37.170;  $p = 0.00001$ ).

**Conclusion.** Serological markers of SP, such as vitamin D, total protein, C-reactive protein in blood serum and eGFR can be used in general medical practice.

**Keywords:** elderly age, sarcopenia, muscle strength, muscle mass, physical performance, laboratory markers, appendicular muscle mass index

**For citation:** Safonova Yu.A. Serological markers of sarcopenia in ages 65 and over. Klinitsist = Clinician 2023;17(4): 19–26. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K687>

## Введение

Успехи современной медицины за последние несколько десятилетий привели к существенному увеличению продолжительности жизни людей, что неизбежно повлекло глобальное постарение населения. Основные проблемы, связанные с многогранностью последствий старения, в первую очередь определяются развитием ассоциированных с возрастом заболеваний. Одним из них является саркопения (СП), которая представляет собой прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов. Для ее подтверждения необходимо провести измерение мышечной силы и массы скелетных мышц, а для выявления тяжелой СП – оценку физической работоспособности по результатам различных функциональных тестов [1].

В настоящее время не представляется возможным осуществлять эффективную диагностику и мониторинг СП без лабораторного обследования. Механизмы, лежащие в основе СП, до конца не изучены, и вполне вероятно, что это – многофакторное состояние с сетью взаимодействующих между собой различных патологических изменений, которые происходят на разных уровнях биологической системы. Среди них следует выделить процессы, связанные со снижением синтеза белка, гормонов, инфильтрацией жировой и соединительной ткани в скелетные мышцы, развитием митохондриальной дисфункции и слабого хронического воспаления [2]. Предполагается, что эти изменения приводят к уменьшению числа мышечных волокон, площади поперечного сечения мышц и нарушению их регенерации [3].

Таким образом, в развитии СП принимают участие разнообразные механизмы, которые связаны между собой сложными процессами и влияют на метаболизм мышечных белков, что не дает возможности идентифицировать какой-либо один уникальный биомаркер заболевания. И только широкая панель различных по механизму действия лабораторных показателей позволит диагностировать данное заболевание. Это сформировало цель исследования – определение серологических маркеров СП для использования в общей врачебной практике у людей в возрасте 65 лет и старше, проживающих самостоятельно.

## Материалы и методы

В исследование включены 230 человек 65 лет и старше (медиана возраста 75 [68; 79] лет), обратившихся за консультативной помощью в медицинское

учреждение г. Санкт-Петербурга. Соотношение мужчин (70) и женщин (160) составило 1: 3. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Характеристика участников представлена в табл. 1.

В исследовании 48,7 и 43,9 % составили лица 65–74 и 75–84 лет соответственно и 7,4 % – в возрасте 85 лет и старше. Женщин было 69,6 % от числа всех обследованных. Высшее образование имели 51,7 %, одиноко проживали в своих квартирах 44,3 % пациентов. Люди в представленной выборке имели множественную

**Таблица 1.** Социально-демографическая характеристика исследуемой выборки лиц в возрасте 65 лет и старше

**Table 1.** Socio-demographic characteristics of the study sample of persons aged 65 years and older

Параметр Parameter	Число лиц, n (%) Number of persons, n (%)
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]: Age, years, Me [Q1; Q3]:	75 [68; 79]
65–74 года 65–74 years	112 (48,7)
75–84 года 75–84 years	101 (43,9)
85 лет и старше 85 years and older	17 (7,4)
Пол: Sex:	
Женщины Women	160 (69,6)
Мужчины Men	70 (30,4)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]: Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]:	25,5 [23,7; 30,2]
<18,5	51 (22,2)
18,5–24,9	66 (28,7)
25–29,9	57 (24,8)
≥30,0	56 (24,3)
Образование: Education:	
начальное, initial,	13 (5,7)
среднее, average,	98 (42,6)
высшее higher	119 (51,7)
Проживание: Accommodation:	
в семье, in family,	128 (55,7)
одинокое lonely	102 (44,3)



Окончание табл. 1  
End of table 1

Параметр Parameter	Число лиц, n (%) Number of persons, n (%)
Статус курения: Smoking status: некурящие, non-smokers, курящие на момент исследования smokers at the time of the study	219 (95,2) 11 (4,8)
Социальный статус: Social status: работающие, working, неработающие на момент исследования not working at the time of the study	26 (11,3) 204 (88,7)
Наличие группы инвалидности Having a disability	176 (76,5)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	171 (74,3)
Ишемическая болезнь сердца Myocardial ischemia	146 (63,5)
Постменопаузальный остеопороз Postmenopausal osteoporosis	187 (81,3)
Остеоартрит крупных суставов Osteoarthritis of large joints	159 (69,1)
Сахарный диабет 2-го типа Diabetes type 2	20 (8,7)
Ожирение Obesity	56 (24,3)
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	17 (7,4)

**Примечание.** Me [Q1; Q3] – медиана [25-й и 75-й перцентили].

*Note.* Me [Q1; Q3] – the median of the [25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles].

патологию, в которой чаще выявлялись болезни кровообращения и костно-мышечной системы. Хронические заболевания контролировались приемом лекарственных препаратов. В исследование не включали: пожилых людей, имевших хронические заболевания с выраженной органной недостаточностью или функциональными нарушениями в стадии декомпенсации; любые клинически значимые нарушения или заболевания, затруднявшие передвижение и самообслуживание, в том числе переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования; лиц, нуждавшихся в посторонней помощи или принимавших лекарственные препараты, влиявшие на функцию скелетных мышц и повышавшие риск падений (глюкокортикоиды системного действия, петлевые диуретики, трициклические антидепрессанты, нейролептические средства и транквилизаторы).

ские антидепрессанты, нейролептические средства и транквилизаторы).

Диагностику СП проводили в соответствии с обновленными в 2018 г. критериями Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2). Мышечную силу измеряли с помощью кистевого динамометра Jamar-00105 (Sammons Preston Inc; Боллингтон, США), мышечную массу рассчитывали по индексу аппендикулярной мышечной массы (ИАММ) на аппарате двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) HOLOGIC Explorer QDR (Hologic, Inc.; США). Физическую работоспособность определяли по результатам краткого комплекса тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB). Лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализ крови, определение уровня 25(OH)D (25-гидроксикальциферол), паратиреоидного гормона (ПТГ), С-реактивного белка (СРБ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле сотрудничества в области эпидемиологии хронической болезни почек CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Забор крови для определения уровня 25(OH)D проводили в период низкой инсоляции (с октября по апрель).

Полученные результаты обработаны с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3]. Качественные показатели изложены в виде абсолютных и относительных частот. Многофакторный анализ проводился с использованием методов логистического регрессионного анализа, робастного регрессионного анализа и построения классификационных деревьев.

### Результаты

По результатам обследования людей в возрасте 65 лет и старше СП выявлена в 28,7 % случаев. Пациенты с СП были старше по возрасту по сравнению с лицами без СП (76 [69; 80] лет против 74 [67; 78] лет;  $p = 0,0018$ ). Медиана индекса массы тела (ИМТ) в изучаемой выборке пациентов составила 25,5 [23,7; 30,2] кг/м<sup>2</sup> (ИМТ варьировал от 15,1 до 39,8 кг/м<sup>2</sup>), при этом у пациентов с СП медиана была значимо ниже (20,6 [18,8; 23,6] кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с пациентами без СП (28,6 [22,5; 30,8] кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ).

В изучаемой выборке проведен анализ клинических и биохимических показателей крови (табл. 2). У пациентов с СП и без нее не было выявлено существенных различий клинических и биохимических показателей крови, а также содержания кальция, фосфора и ПТГ. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была ниже адекватных значений, ее медиана составила 19 [14; 24] нг/мл, при этом дефицит витамина D (<20 нг/мл)

Таблица 2. Сравнительная оценка лабораторных показателей в зависимости от наличия саркопении, Me [Q1; Q3]

Table 2. Comparative evaluation of laboratory parameters depending on the presence of sarcopenia, Me [Q1; Q3]

Показатель Parameter	Пациент Patient		Уровень значимости <i>p</i> Significance level <i>p</i>
	с саркопенией, <i>n</i> = 66 with sarcopenia, <i>n</i> = 66	без саркопении, <i>n</i> = 164 without sarcopenia, <i>n</i> = 164	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	120 [118; 125]	124 [120; 125]	0,252
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, 10 <sup>9</sup> /l	6,8 [5,9; 7,2]	6,8 [5,8; 7,0]	0,234
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л Platelets, 10 <sup>9</sup> /l	234 [202; 243]	237 [210; 242]	0,185
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	21 [16; 25]	20 [16; 24]	0,201
Кальций крови, ммоль/л Blood calcium, mmol/l	2,34 [2,14; 2,52]	2,32 [2,12; 2,54]	0,267
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	1,05 [0,92; 1,34]	1,11 [0,96; 1,33]	0,356
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/l	56 [39; 92]	58 [38; 94]	0,281
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,9 [4,6; 6,8]	5,9 [4,5; 6,9]	0,259
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,4 [4,8; 5,7]	5,4 [4,7; 5,8]	0,310
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	14,2 [10,1; 18,5]	14,6 [12,3; 17,9]	0,342
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	65 [62; 69]	62 [60; 68]	0,287
25(ОН)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	17 [14; 21]	20 [15; 26]	0,019
Общий белок, г/л Total protein, g/l	65 [63; 69]	70 [67; 74]	<0,001
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/l	10 [3; 10]	5 [2; 8]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	78 [66; 88]	75 [67; 83]	0,286
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	62 [56; 68]	72 [61; 79]	0,014

**Примечание.** 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

*Note.* 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C reactive protein, eGFR is the estimated glomerular filtration rate.

встречался значительно чаще у пациентов с СП по сравнению с лицами без нее (72,7 % против 53,0 %, *p* = 0,007). Медиана уровня общего белка и СРБ в крови у людей в возрасте 65 лет и старше соответствовала референсным значениям. В то же время у пациентов с СП гипопропротеинемия (<64 г/л) и высокие уровни СРБ в сыворотке крови (выше 5 мг/л) выявлялись чаще, чем у лиц, у которых СП не была выявлена (53,0 и 8,5 % соот-

ветственно, *p* < 0,001 и 71,2 % против 26,2 %, *p* < 0,001). Расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ показал незначительное снижение функции почек в изучаемой выборке людей, медиана расчетной СКФ (рСКФ) составила 66 [59; 79] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом умеренное снижение рСКФ (45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) у пациентов с СП наблюдалось чаще, чем у лиц без СП (45,5 и 25,6 % соответственно, *p* = 0,004).

Для определения принципиально значимых пороговых значений серологических маркеров СП был использован метод построения классификационных деревьев, что в дальнейшем позволило провести многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 3).

Риск развития СП увеличивался в 5 раз при уровне 25(ОН)D менее 21 нг/мл ( $p = 0,0420$ ), в 8,6 раза при значениях общего белка менее 65 г/л ( $p = 0,00032$ ), в 14,3 раза при СРБ в сыворотке крови 6 мг/л и более ( $p = 0,00020$ ) и в 12,1 раза при рСКФ менее 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,00001$ ).

Наличие СП подтверждается низкими значениями мышечной массы и функции скелетных мышц, поэтому для определения связи между серологическими маркерами и диагностическими компонентами заболевания был применен многофакторный робастный регрессионный анализ с расчетом по методу Хубера (табл. 4).

Выявлена связь между мышечной силой и уровнем 25(ОН)D ( $b = 0,057$ ;  $p = 0,015$ ), общего белка ( $b = 0,026$ ;  $p = 0,006$ ), СРБ в сыворотке крови ( $b = -0,107$ ;  $p = 0,027$ ) и рСКФ ( $b = 0,020$ ;  $p = 0,028$ ). Также установлена ассоциация между мышечной массой и уровнем общего белка ( $b = 0,314$ ;  $p < 0,0001$ ), а также СРБ в сыворотке крови ( $b = -0,396$ ;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, обнаружена связь между физической работоспособностью и уровнем 25(ОН)D ( $b = 0,034$ ;  $p = 0,018$ ), общего белка ( $b = 0,062$ ;  $p = 0,007$ ), СРБ в сыворотке крови ( $b = -0,086$ ;  $p = 0,017$ ) и рСКФ ( $b = 0,016$ ;  $p = 0,006$ ).

**Обсуждение**

В нашем исследовании установлены серологические маркеры, доступные для их оценки в общей вра-

чебной практике при подозрении на СП у людей в возрасте 65 лет и старше. Было показано, что дефицит витамина D в 5 раз повышал риск развития заболевания ( $p = 0,0420$ ). В литературе представлены работы как доказывающие взаимосвязь между низким уровнем витамина D и СП, так и опровергающие эту точку зрения. Так, в метаанализе 12 исследований пациенты с диагностированной СП вне зависимости от наличия ожирения, которое является самостоятельным фактором риска дефицита витамина D, имели более низкие концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови [4]. В других исследованиях уровень витамина D анализировали в зависимости от диагностических компонентов, применяемых для выявления СП. Например, в исследовании N. Aspell и соавт. дефицит витамина D был фактором риска слабой мышечной силы (отношение рисков (ОР) 1,44; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,71;  $p < 0,001$ ) и низкой физической работоспособности (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,31–2,09;  $p < 0,001$ ) [5]. В работе J. Mendes и соавт. у людей с недостаточностью витамина D скорость ходьбы и мышечная сила были хуже по сравнению с лицами с нормальными его значениями, причем у мужчин эти показатели были ниже (отношение шансов (ОШ) 3,24; 95 % ДИ 1,56–6,73 и ОШ 3,28; 95 % ДИ 1,47–7,31 соответственно), чем у женщин (ОШ 2,72; 95 % ДИ 1,37–5,41 и ОШ 1,56; 95 % ДИ 0,81–3,00 соответственно) [6]. В отечественной публикации авторы выявили значительное снижение функциональной активности пациентов при уровне 25(ОН)D 10 нг/мл и менее [7]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с полученными литературными данными, а именно: с наличием связи дефицита витамина D со слабой мышечной силой ( $b = 0,057$ ; 95 % ДИ 0,002–0,128;  $p = 0,015$ )

**Таблица 3.** Логистический регрессионный анализ лабораторных маркеров, ассоциированных с наличием саркопении

**Table 3.** Logistic regression analysis of laboratory markers associated with the presence of sarcopenia

Переменная в уравнении Variables in the equation		Регрессионный коэффициент <i>b</i> Regression coefficient <i>b</i>	ОШ <i>exp(b)</i> OR <i>exp(b)</i>	95 % ДИ для <i>exp(b)</i> 95 % CI for <i>exp(b)</i>	Уровень значимости <i>p</i> Significance level <i>p</i>
Показатель Indicator	Значение Value				
25(ОН)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	<21	2,125	4,989	1,321–12,626	0,0420
Общий белок, г/л Total protein, g/l	<65	2,148	8,567	2,658–27,617	0,00032
СРБ, мг/л CRP, mg/l	≥6	2,659	14,279	3,511–58,071	0,00020
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	<62	2,494	12,108	3,944–37,170	0,00001

**Примечание.** 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол, *exp(b)* – экспоненциальный коэффициент, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, СРБ – С-реактивный белок, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

**Note.** 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol, *exp(b)* – the exponential coefficient, DI – the confidence interval, OR – the odds ratio, ESR – erythrocyte sedimentation rate, CRP – C-reactive protein, eGFR is the estimated glomerular filtration rate.

**Таблица 4.** Связь между мышечной силой, аппендикулярной мышечной массой, физической работоспособностью и лабораторными маркерами саркопении

**Table 4.** Relationship between muscle strength, appendicular muscle mass, physical performance and laboratory markers of sarcopenia

Лабораторный маркер саркопении Laboratory markers of sarcopenia	Регрессионный коэффициент $b$ Regression coefficient $b$	Границы 95 % ДИ для $b$ Limit 95 % CI for $b$		Уровень значимости $p$ Significance level $p$
		нижняя lower	верхняя upper	
<b>Мышечная сила, кг</b> Muscle strength, kg				
25(ОН)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	0,057	0,002	0,128	0,015
Общий белок, г/л Total protein, g/l	0,026	0,013	0,145	0,006
СРБ, мг/л CRP, mg/l	-0,107	-0,225	-0,093	0,027
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0,020	-0,017	0,057	0,028
<b>Мышечная масса, ИАММ, кг/м<sup>2</sup></b> Muscle mass, IАММ, kg/m <sup>2</sup>				
25(ОН)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	0,091	-0,039	0,218	0,171
Общий белок, г/л Total protein, g/l	0,314	0,189	0,428	<0,0001
СРБ, мг/л CRP, mg/l	-0,396	-0,503	-0,276	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0,113	-0,017	0,240	0,086
<b>Физическая работоспособность по тесту SPPB, балл</b> Physical performance, SPPB test, score				
25(ОН)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	0,034	0,009	0,077	0,018
Общий белок, г/л Total protein, g/l	0,062	0,050	0,073	0,007
СРБ, мг/л CRP, mg/l	-0,086	-0,157	-0,016	0,017
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0,016	0,006	0,037	0,006

**Примечание.** 25(ОН)D – 25-гидроксикальциферол, SPPB (Short physical performance battery) – краткий комплекс тестов оценки физической формы, ДИ – доверительный интервал, ИАММ – индекс аппендикулярной мышечной массы, СРБ – С-реактивный белок, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

**Note.** 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol, SPPB (Short physical performance battery) – a short set of fitness assessment tests, DI – the confidence interval, IАММ – the index of appendicular muscle mass, CRP – C-reactive protein, eGFR – the estimated glomerular filtration rate.

и низкой физической работоспособностью ( $b = 0,034$ ; 95 % ДИ 0,009–0,077;  $p = 0,018$ ), но с отсутствием этой связи с мышечной массой ( $b = 0,091$ ; 95 % ДИ -0,039... 0,218;  $p = 0,171$ ). Вместе с тем в работе М. Uchiyama и соавт. связь с мышечной массой была установлена только у мужчин [8].

СП ассоциируется со слабым хроническим воспалением, одним из маркеров которого является СРБ. В нашей работе вероятность СП увеличивалась в 14,279 раза у людей с уровнем СРБ в сыворотке крови 6 мг/л и более ( $p = 0,00020$ ). Тем не менее в литературе представлены разные точки зрения по поводу связи между СРБ и СП. Например, в исследовании Т. Hida и соавт.

установлена положительная корреляция между высоким уровнем СРБ и СП у людей пожилого возраста [9], а в работе Т. Tang и соавт. она не найдена [10]. Были проведены исследования, в которых изучалась ассоциация между СРБ и диагностическими компонентами СП. В одном метаанализе выявлена отрицательная корреляция между уровнем СРБ и мышечной массой ( $r = -0,12$ ;  $p < 0,001$ ) [11], в другом слабая отрицательная корреляция обнаружена между концентрацией СРБ и мышечной силой ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,001$ ) [12]. В нашей работе установлена связь между СРБ и мышечной силой ( $b = -0,107$ ; 95 % ДИ -0,225... -0,093;  $p = 0,027$ ), а также мышечной массой ( $b = -0,396$ ; 95 % ДИ -0,503... -0,276;

$p < 0,0001$ ). Не найдено исследований, в которых изучалась бы взаимосвязь между уровнем СРБ в сыворотке крови и физической работоспособностью, определяющей тяжесть СП, вместе с тем в нашей работе эта связь была выявлена ( $b = -0,086$ ; 95 % ДИ  $-0,157...-0,016$ ;  $p = 0,017$ ).

Метаболизм белков при СП нарушается за счет снижения их синтеза и обусловлен недостаточным потреблением протеинов или нарушением их всасывания. Следует предположить, что это приводит к снижению общего белка и альбумина в сыворотке крови. Однако в литературе представлено недостаточно исследований по изучению данного вопроса. В одной работе у пациентов с СП уровни общего белка и альбумина были ниже, чем у пациентов без СП ( $p < 0,05$ ) [13], в другой – низкий уровень сывороточного альбумина встречался в 2,74 раза чаще (95 % ДИ 1,58–4,77) у пациентов с установленным диагнозом [14]. В представленной нами работе при концентрации общего белка менее 65 г/л вероятность СП была в 8,567 раза выше (95 % ДИ 2,658–27,617;  $p = 0,00032$ ). Кроме того, выявлена взаимосвязь между низким уровнем общего белка и мышечной силой ( $b = 0,026$ ; 95 % ДИ 0,013–0,145;  $p = 0,006$ ), мышечной массой ( $b = 0,314$ ; 95 % ДИ 0,189–0,428;  $p < 0,0001$ ) и физической работоспособностью ( $b = 0,062$ ; 95 % ДИ 0,050–0,073;  $p = 0,007$ ).

Креатинин сыворотки крови представляет собой конечный продукт распада креатина и креатинфосфата, и его синтез зависит от объема мышечной массы человека, поэтому его можно использовать в качестве биомаркера СП [15]. R. Moreno-Gonzalez и соавт. показали, что СП встречалась чаще у пациентов с рСКФ

менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с лицами, у которых рСКФ была выше этих значений ( $p = 0,042$ ) [16], а J.N. An и соавт. установили, что у пациентов с рСКФ по креатинину менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск СП увеличивался в 1,6 раза (95 % ДИ 1,11–2,38;  $p = 0,012$ ) [17]. В нашем исследовании у лиц с СП умеренное снижение рСКФ (45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) наблюдалось чаще, чем у лиц без СП (45,5 и 25,6 % соответственно,  $p = 0,004$ ), при этом не было выявлено пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в обеих группах.

В литературе представлены исследования, в которых проводился анализ связи рСКФ с диагностическими компонентами СП. В одной работе наблюдалось закономерное ослабление мышечной силы ( $p < 0,001$ ) [18], в другой уменьшение скорости ходьбы ( $p < 0,05$ ) по мере снижения рСКФ у пожилых людей [19]. Однако в последнем исследовании не было выявлено связи мышечной массы с рСКФ. Вместе с тем Y. Zhou и соавт. установили ассоциации между мышечной массой ( $p < 0,001$ ), силой мышц верхних и нижних конечностей ( $p < 0,001$ ) и рСКФ [20]. В представленном нами исследовании выявлена взаимосвязь между рСКФ и мышечной силой ( $b = 0,020$ ; 95 % ДИ  $-0,017...-0,057$ ;  $p = 0,028$ ), а также физической работоспособностью ( $b = 0,016$ ; 95 % ДИ 0,006–0,037;  $p = 0,006$ ).

### Заключение

Установлены серологические маркеры СП, такие как витамин D, общий белок, СРБ в сыворотке крови и рСКФ, которые могут быть применены в общей врачебной практике.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2019;4(4):105–16. Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V. et al. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamentalnaya i klinicheskaya medicina = Fundamental and Clinical Medicine* 2019;4(4):105–16. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116
- McCormick R., Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: changes to life-style as a therapy. *Biogerontology* 2018;19(6): 519–36. DOI: 10.1007/s10522-018-9775-3
- Luo J., Quan Z., Lin S., Cui L. The association between blood concentration of 25-hydroxyvitamin D and sarcopenia: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018;7(6):1258–70. DOI: 10.6133/apjcn.201811\_27(6).0013
- Aspell N., Laird E., Healy M. et al. Vitamin D deficiency is associated with impaired muscle strength and physical performance in community-dwelling older adults: Findings from The English Longitudinal Study of Ageing. *Clin Interv Aging* 2019;14:1751–61. DOI: 10.2147/CIA.S222143
- Mendes J., Santos A., Borges N. et al. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. *PLoS One* 2018;13(8):e0201840. DOI: 10.1371/journal.pone.0201840
- Тренева Е.В., Булгакова С.В., Курмаев Д.П. и др. Влияние уровня витамина D на базовую функциональную активность долгожителей Самарской области. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2022;(4):173–90. Treneva E.V., Bulgakova S.V., Kurmaev D.P. et al. The effect of vitamin D levels on the basic functional activity of centenarians of the Samara region. *Sovremennye problemy zdravookhraneniya i medicinskoj statistiki = Current problems of health care and medical statistics* 2022;(4):173–90. (In Russ.). DOI: 10.24412/2312-2935-2022-4-173-190
- Uchiyama M., Mizukami S., Arima K. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and physical performance measures in middle-aged and old Japanese men and women: The Unzen study. *PLoS One* 2021;16(12):e0261639. DOI: 10.1371/journal.pone.0261639



9. Hida T., Imagama S., Ando K. et al. Sarcopenia and physical function are associated with inflammation and arteriosclerosis in community-dwelling people: The Yakumo study. *Mod Rheumatol* 2018;28(2):345–50. DOI: 10.1080/14397595.2017.1349058
10. Tang T., Xie L., Tan L. et al. Inflammatory indexes are not associated with sarcopenia in Chinese community-dwelling older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):457. DOI: 10.1186/s12877-020-01857-5
11. Tuttle C.S.L., Thang L.A.N., Maier A.B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2020;64:101185. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101185
12. Shokri-Mashhadi N., Moradi S., Heidari Z., Saadat S. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Exp Gerontol* 2021;150:111330. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111330
13. Can B., Kara O., Kizilarslanoglu M.C. et al. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(4):745–52. DOI: 10.1007/s40520-016-0626-2
14. Uemura K., Doi T., Lee S., Shimada H. Sarcopenia and low serum albumin level synergistically increase the risk of incident disability in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(1):90–3. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.06.011
15. Jang J.Y., Shin H.E., Won C.W., Kim M. Comparison of the serum creatinine- and cystatin-C-based indices as screening biomarkers for sarcopenia in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;115:105207. DOI: 10.1016/j.archger.2023.105207
16. Moreno-Gonzalez R., Corbella X., Mattace-Raso F. et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the updated EWGSOP2 definition according to kidney function and albuminuria: The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr* 2020;20(1):327. DOI: 10.1186/s12877-020-01700-x
17. An J.N., Kim J.K., Lee H.S. et al. Late stage 3 chronic kidney disease is an independent risk factor for sarcopenia, but not proteinuria. *Sci Rep* 2021;11(1):18472. DOI: 10.1038/s41598-021-97952-7
18. Zhou W., Zhou H., Zhao S. et al. Association between muscle strength and cystatin C-based estimated glomerular filtration rate among middle-aged and elderly population: findings based on the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), 2015. *Int J Gen Med* 2021;14:3059–67. DOI: 10.2147/IJGM.S317067
19. Song P., Xu X., Zhao Y. et al. Different stages of chronic kidney disease are associated with physical performance in adults over 60 years. *Front Public Health* 2022;10:963913. DOI: 10.3389/fpubh.2022.963913
20. Zhou Y., Hellberg M., Svensson P. et al. Sarcopenia and relationships between muscle mass, measured glomerular filtration rate and physical function in patients with chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(2):342–8. DOI: 10.1093/ndt/gfw466

**Вклад автора**

Ю.А. Сафонова: сбор, анализ и интерпретация данных, разработка концепции статьи и написание рукописи, утверждение окончательного варианта статьи.

**The author's contribution**

Yu.A. Safonova: collection, analysis and interpretation of data, development of the concept of the article and writing of the manuscript, approval of the final version of the article.

**ORCID автора / ORCID of author**

Ю.А. Сафонова / Yu.A. Safonova: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

**Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

**Conflict of interest.** The author declares that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (государственное задание № 1021051403074-2).

**Financing.** The study was conducted as part of the research work of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (state assignment No. 1021051403074-2).

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все пациентки 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 the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients signed an informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.07.2023. Принята к публикации: 19.01.2024.

Article submitted: 04.07.2023. Accepted for publication: 19.01.2024.

# ЗРИТЕЛЬНЫЙ ГАЛЛЮЦИНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

А.Ю. Никитина, Н.В. Мельникова, Л.К. Мошетова, О.С. Левин

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

**Контакты:** Анастасия Юрьевна Никитина [i@petasya.ru](mailto:i@petasya.ru)

**Цель исследования** – определение влияния нарушения зрения на формирование зрительного галлюциноза (ЗГ) при болезни Паркинсона (БП).

**Материалы и методы.** В исследование включены 87 пациентов с БП. Средний возраст составил  $65,16 \pm 8,22$  года. Пациентам проведено комплексное неврологическое и офтальмологическое обследование, в том числе оптическая когерентная томография сетчатки.

**Результаты.** У 50,6 % пациентов с БП отмечался ЗГ. Наиболее часто встречались экстракампильные феномены (ЭКФ), причем на всех стадиях БП и у пациентов с разными формами заболевания. У пациентов с ЭКФ не выявлено снижения остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности, а также когнитивных функций. Важным отличием пациентов с ЭКФ от пациентов без них было статистически значимое истончение слоев сетчатки. У 18,4 % пациентов с БП выявлены жалобы на иллюзии. По результатам нашего исследования у пациентов с иллюзиями было выражено снижение остроты зрения, нарушение цветовосприятия и контрастной чувствительности. По всей видимости, наличие иллюзий у пациентов с БП может быть объяснено нарушением зрительного восприятия и амблиопией. По результатам нейропсихологического тестирования у пациентов с иллюзиями отмечается снижение в первую очередь зрительно-пространственных функций. Истинные зрительные галлюцинации характерны для поздних стадий БП, у пациентов старше 65 лет с наличием умеренных когнитивных нарушений.

**Заключение.** В результате нашего исследования выявлено, что развитие ЗГ у пациентов с БП связано не только с центральными (корковыми) механизмами. Немалое значение имеют и периферический отдел зрительного анализатора, и, в первую очередь, поражение сетчатки и нарушение зрительной афферентации.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, нейродегенеративное заболевание, экстракампильные феномены, иллюзии, зрительные галлюцинации, зрительный галлюциноз, феномен присутствия, феномен прохождения, дорзальный зрительный путь, оптическая когерентная томография, зрительный анализатор

**Для цитирования:** Никитина А.Ю., Мельникова Н.В., Мошетова Л.К., Левин О.С. Зрительный галлюциноз у пациентов с болезнью Паркинсона. Клиницист 2023;17(4):27–35. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K700>

## Visual hallucinosis in patients with Parkinson's disease

A. Y. Nikitina, N. V. Melnikova, L. K. Moshetova, O. S. Levin

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

**Contacts:** Anastasia Yurievna Nikitina [i@petasya.ru](mailto:i@petasya.ru)

**Aim.** To determine the effect of visual impairment on the formation of visual hallucinosis.

**Materials and methods.** We studied 87 patients with Parkinson's disease (PD). The average age of the patients was  $65.16 \pm 8.22$  years. The patients underwent a comprehensive neurological and ophthalmological examination, including optical coherence tomography of the retina.

**Results.** The presence of visual hallucinosis was reported by 50.6 % of patients with PD. Extracampine hallucinations (ECH) are the most common. ECH was detected at all stages of PD and in patients with different forms of the disease and patients with ECH have no cognitive impairment. In patients with ECH, there was no decrease in visual acuity, impaired color perception, contrast sensitivity, as well as ophthalmic diseases such as cataracts, glaucoma, etc. An important difference between patients with ECH and patients without ECH was a statistically significant thinning of the retinal layers. Complaints about the presence of illusions were detected in 18.4 % of patients with PD. According to the

results of our study, patients with illusions were characterized by a marked decrease in visual acuity, impaired color perception and contrast sensitivity, and, apparently, the presence of illusions in patients with PD can be explained by impaired visual perception and amblyopia. According to the results of neuropsychological testing, patients with illusions have impaired visual-spatial functions. Visual hallucinations appeared in the late-stages of PD, patients over 65 years of age with mild cognitive impairment.

**Conclusion.** As a result of our study, it was revealed that the development of visual hallucinosis in patients with PD is associated not only with central (cortical) mechanisms, but the peripheral part of the visual analyzer is also of considerable importance, primarily retinal damage and loss of visual afferentation.

**Keywords:** Parkinson's disease, neurodegenerative disease, extracampine hallucinations, illusions, visual hallucinations, visual hallucinosis, dorsal visual pathway, passage hallucinations, presence hallucinations, optical coherence tomography, visual analyzer

**For citation:** Nikitina A.Yu., Melnikova N.V., Moshetova L.K., Levin O.S. Visual hallucinosis in patients with Parkinson's disease. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(4):27–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K700>

## Введение

К зрительным галлюцинозам (ЗГ) при БП можно отнести экстракампиальные феномены (ЭКФ) — феномены «присутствия» и «прохождения», иллюзии и истинные зрительные галлюцинации (ИЗГ). Феномен «присутствия» — это ощущение присутствия некоего существа (человека, животного), обычно у себя за плечом, тогда, когда там никого нет. Феномен «прохождения» характеризуется кратковременным видением человека, животного, их тени или другого объекта на периферии поля зрения. Согласно исследованиям, ЭКФ часто возникают в дебюте БП у пациентов, не принимающих противопаркинсоническую терапию [1]. ЭКФ обычно кратковременны и не вызывают выраженного дискомфорта, пациенты часто даже не предъявляют жалобы на эти ощущения [2]. По результатам исследований у 30 % пациентов с БП отмечается наличие ЭКФ в дебюте заболевания [1].

Иллюзии — расстройство восприятия, выражающееся в искаженном формировании субъективного образа реально существующих объектов или явлений, при котором пациенты представляют себе предметы действительности измененными или совершенно другими объектами.

Пациент может принять складку штор за склонившегося или стоящего человека, шапку на стуле за кошку и т. д. Иллюзии часто возникают при недостаточном освещении и могут иногда наблюдаться у здоровых лиц. У 16 % пациентов с БП отмечается наличие иллюзий [2]. Особый вид иллюзии — парейдолии, проявляющиеся в результате не только неспособности распознавать объекты, но и в связи с активным процессом восприятия, который придает смысл бессмысленной визуальной информации [3]. Так, например, у пациентов бутоны цветов или узоры на обоях начинают складываться в лица людей или животных. Распространенность парейдолии при БП составляет 4,2–19 % [4].

ИЗГ при БП часто имеют форму сложно оформленных зрительных галлюцинаций в виде четких,

реальных образов знакомых или незнакомых людей, реже животных (обычно дружелюбных человеку — собачка, лошадей, кошек), насекомых, растений или предметов. Видения могут быть статичными или динамичными (иногда представляя собой сложные сцены). Содержание галлюцинаций довольно многообразно, но у данного конкретного больного они относительно стереотипны. Первоначально ИЗГ имеют преходящий характер, продолжаясь несколько секунд или минут, и, хотя они не зависят от освещенности (в отличие от иллюзий), возникают чаще в вечернее или ночное время, выступая иногда своеобразным «продолженным» сновидением. В последующем ИЗГ становятся более стойкими и могут являться днем. Галлюцинации часто посещают больных, когда они в одиночестве или заняты рутинной деятельностью, не требующей напряженного внимания (например, когда они смотрят телевизор).

В настоящий момент психотические нарушения при БП малоизучены, неизвестны патогенез ЭКФ и иллюзий, их прогностическая значимость, а также возможности их коррекции. Считается, что ЗГ, в том числе ЭКФ и иллюзии, это симптомы, связанные исключительно с поражением корковых отделов головного мозга. В связи с этим целью исследования стало определение влияния нарушения зрения на формирование ЗГ, а также степени вовлеченности сетчатки у пациентов со ЗГ при БП.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие 87 пациентов с БП (51 женщина, 36 мужчин), средний возраст пациентов составил  $65,16 \pm 8,22$  года. Диагноз БП установлен согласно критериям международного Общества двигательных расстройств (Movement Disorder Society, MDS) [5]. Для оценки симптомов паркинсонизма использовались вопросы из унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона MDS (UPDRS). В исследовании участвовали пациенты на различных стадиях заболевания (23,0 % пациентов на I стадии

по шкале Хен и Яра, 29,9 % – на II, 46,0 % – на III и 1,1 % – на IV; среднее значение стадии заболевания  $2,25 \pm 0,82$ ) и с разной продолжительностью заболевания (от 0 до 20 лет, средняя продолжительность  $5,59 \pm 4,48$  года).

Темпы прогрессирования заболевания оценивали следующим образом: время достижения III стадии менее 5 лет соответствует быстрому темпу прогрессирования (БП), от 5 до 10 лет – умеренному темпу прогрессирования, более 10 лет – медленному темпу прогрессирования [6].

Для оценки частоты встречаемости ЗГ у пациентов с БП применен опросник офтальмологических нарушений при БП, включающий в себя следующие вопросы, предполагающий ответы «да» и «нет» [7]:

1. Иногда мне кажется, что кто-то стоит за спиной или кто-то пробежал сзади или сбоку, хотя там никого нет.
2. Иногда я неправильно воспринимаю предметы (мне кажется, что рисунки на обоях – это лица людей, шапка на стуле – кошка и т. д.).
3. Иногда я вижу животных и/или людей, которые не являются реальными и легко исчезают.

Когнитивные нарушения оценивались с помощью Монреальской шкалы когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), а также теста 3-КТ (Три когнитивных нейропсихологических теста), который включает в себя тесты: 1) рисования часов, 2) на фонетическую и семантическую речевую активность, 3) на зрительную память [8, 9].

Для определения остроты зрения использовалась таблица Головина–Сивцева, содержащая 12 рядов знаков различной величины. Пациентам также проводилась авторефрактометрия на кераторефрактометре KR-1 (Торсон, Япония). Внутриглазное давление измерялось на бесконтактном компьютеризированном офтальмологическом тонометре СТ-1Р (Торсон, Япония). Кроме того, на аппарате выполнялась пахиметрия (измерение толщины роговицы).

Пространственную контрастную чувствительность исследовали с помощью программы «Зебра» версии 3.02 (с) (ООО «Астроинформ СПЕ», Россия). Для определения порогового контраста в «Зебре» использовали черно-белые синусоидальные решетки, решетки вертикальной ориентации с пространственными частотами от 0,5 до 16 цикл/град.

Цветовосприятие проверялось по полихроматическим таблицам Е.Б. Рабкина (скрининговый тест из 27 таблиц).

Кроме того, пациентам проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, Inc, Fremont, USA). С помощью стандартного протокола ONH/GCC OU Report оценивалась общая толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в микрометрах (мкм), а также толщина СНВС и слоя ГКС

в верхнем и нижнем сегментах. Глазное дно пациентов исследовалось в состоянии медикаментозного мидриаза в щелевой лампе AIA-12-5S (Appasamy, Индия) с помощью высокодиоптрийной (90 дптр) линзы.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, v. 22. Для определения статистической значимости различий между группами применялся критерий Манна–Уитни. Для сравнения частоты проявления качественных признаков в группах использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки силы связи рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для описания количественных переменных учитывали число пациентов, среднее арифметическое значение ( $M$ ), стандартное отклонение от среднего арифметического значения ( $\sigma$ ). Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

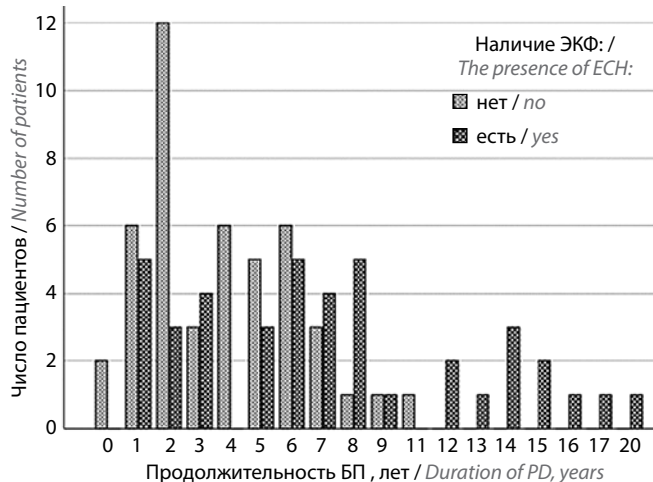
На основании результатов опросника офтальмологических нарушений при БП тот или иной вид ЗГ отмечался у 50,6 % пациентов с БП. Среди психотических нарушений при БП наиболее часто встречались жалобы на наличие ЭКФ (у 47,1 % пациентов), иллюзии выявлены у 18,4 % пациентов, а истинные зрительные галлюцинации – у 11,5 % пациентов.

Средний возраст пациентов с ЭКФ составил  $64,41 \pm 9,35$  года, при этом ЭКФ встречались во всех возрастных группах примерно с одинаковой частотой (31,7 % случаев ЭКФ выявлены у пациентов до 60 лет, 36,6 % – в возрасте 60–70 лет, 31,7 % – в возрасте 70–80 лет). Соотношение полов также было примерно одинаковым (женщин 53,7 %, мужчин 46,3 %).

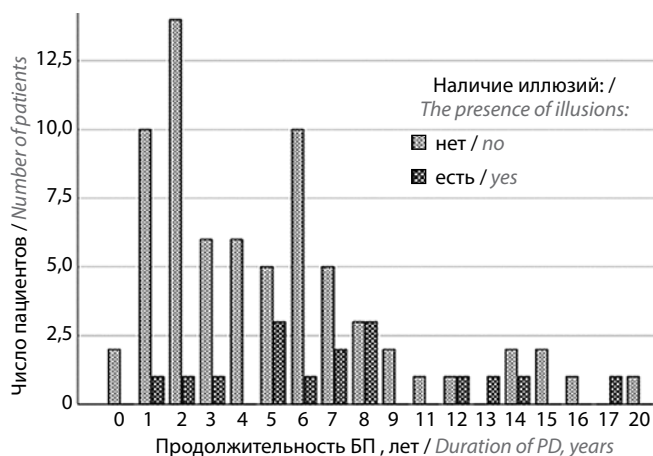
Как известно, ЭКФ появляются у пациентов в первые годы от начала заболевания и характерны для пациентов с любой продолжительностью болезни (рис. 1). В нашем исследовании все пациенты с БП после 12 лет от начала заболевания указывали на наличие ЭКФ. Средний возраст пациентов с иллюзиями составил  $67,69 \pm 6,94$  года (женщин и мужчин поровну). При этом частота встречаемости иллюзий увеличивается с возрастом. Так, только 3 обследованных (18,8 %) до 60 лет отмечали наличие иллюзий, тогда как в возрасте от 60 до 70 лет иллюзии выявлены у 6 пациентов (37,5 %), а после 70 лет – у 7 (43,8 %).

Иллюзии могут появиться у пациентов в начале заболевания, но чаще (в 62,5 % случаев) встречаются после 5 лет от начала болезни (рис. 2). Из 87 обследованных у 10 (11,5 %) пациентов с БП отмечались ИЗГ. Средний возраст пациентов составил  $66,60 \pm 6,29$  года (60 % мужчин, 40 % женщин). ИЗГ редко встречаются у пациентов до 60 лет. В нашем исследовании ИЗГ наличествовали только у 2 обследованных (20 %) до 60 лет, у 4 (40 %) пациентов – в 60–70 лет и также у 4 (40 %) старше 70 лет.

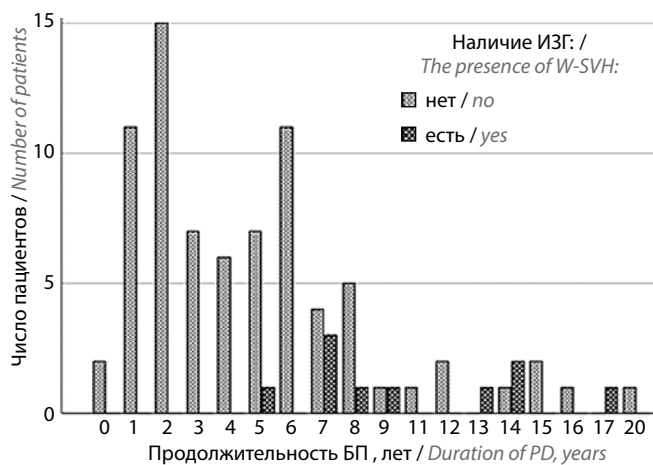




**Рис. 1.** Зависимость наличия экстракампильных феноменов (ЭКФ) от продолжительности болезни Паркинсона (БП)  
**Fig. 1.** Dependence of the presence of extracampine hallucinations (ECH) on the duration of Parkinson's disease (PD)



**Рис. 2.** Зависимость наличия иллюзий от продолжительности болезни Паркинсона (БП)  
**Fig. 2.** The dependence of the presence of illusions on the duration of Parkinson's disease (PD)



**Рис. 3.** Зависимость наличия истинных зрительных галлюцинаций (ИЗГ) от продолжительности болезни Паркинсона (БП)  
**Fig. 3.** Dependence of the presence of well-structured visual hallucinations (W-SVH) on the duration of Parkinson's disease (PD)

В основном ИЗГ развиваются у пациентов с БП после 7 лет от начала заболевания (рис. 3). В нашем случае лишь у 1 из обследуемых ИЗГ отмечались спустя 5 лет от начала заболевания. Кроме того, на графике видно, что спустя 15 и 20 лет от начала заболевания далеко не все пациенты отмечают наличие ИЗГ. Вероятность развития ЗГ не зависит от формы БП, а также от стороны дебюта заболевания ( $p > 0,05$ ).

Прогностически важным симптомом БП является поструральная неустойчивость (ПН), которая является необходимым критерием при оценке прогрессирования БП и ключевым фактором для определения стадии заболевания. Наличие ПН выявлено у 87,5 % пациентов с иллюзиями и у 90 % пациентов с ИЗГ ( $p < 0,05$ ). Важное значение для пациентов имеет темп прогрессирования БП, который оценивается по времени достижения III стадии по шкале Хен и Яра (появления ПН). Наличие ЗГ, особенно ЭКФ, больше характерно для пациентов с умеренным и медленным темпом прогрессирования заболевания (табл. 1).

Пациентам, участвующим в исследовании, проведено тестирование когнитивной сферы. Результаты тестирования, как видно из табл. 2, у пациентов с ЭКФ были незначительно хуже, чем у пациентов без ЭКФ. Наибольшие различия отмечены в тестах на семантическую речевую активность и тест на запоминание 12 картинок. Как известно, нормальный результат в тесте на семантическую речевую активность соответствует 16 баллам (у пациентов с ЭКФ –  $16,17 \pm 4,489$  балла), а в тесте на запоминание картинок – 6 баллам (у пациентов с ЭКФ –  $6,76 \pm 2,149$  балла). Для пациентов с иллюзиями характерны более выраженные нарушения зрительно-пространственных функций, которые отражаются на результатах МоСА и для которых характерны выраженные ошибки в тесте рисования часов. Как и предполагалось, ИЗГ связаны с выраженным когнитивным снижением показателей по всем тестам (табл. 2).

Наличие ЗГ в нашем исследовании не зависело от назначенной терапии. Большая часть пациентов с ЭКФ и иллюзиями принимали комбинированную терапию, получая одновременно агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) и препараты леводопы (табл. 3). Отсутствие пациентов с ИЗГ, принимающих только АДР, объясняется тем, что у 90 % пациентов с ИЗГ имеются поструральные нарушения, предполагающие назначение леводопы.

В рамках исследования 52 пациентам проведено офтальмологическое обследование, включающее в себя визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, исследование цветовосприятия и контрастной чувствительности, а также ОКТ (табл. 4). У пациентов с иллюзиями отмечается выраженное снижение остроты зрения, тогда как острота зрения значимо не влияла на наличие ни ЭКФ, ни ИЗГ. Следует отметить, что у пациентов с ЭКФ, иллюзиями и ИЗГ показатели толщины роговицы, внутриглазного давления не различались.



Таблица 1. Зависимость развития зрительного галлюциноза от темпа прогрессирования болезни Паркинсона, n (%)

Table 1. Dependence of the development of visual hallucinosis on the rate of progression of Parkinson's disease, n (%)

Темп прогрессирования Progression rate	ЭКФ, n = 28 ECH, n = 28	Иллюзия, n = 14 The illusion, n = 14	ИЗГ, n = 9 W-SVH, n = 9
Быстрый Fast	4 (14,3)	3 (21,4)	1 (11,1)
Умеренный Moderate	15 (53,6)	7 (50,0)	4 (44,4)
Медленный Slow	9 (32,1)	4 (28,6)	4 (44,4)
Значение p Value p	<b>0,036*</b>	0,753	0,169

\*Здесь и в табл. 2–4 жирным шрифтом выделено значение уровня достоверности p менее 0,05.

\*Here and in Tables 2–4, the values of the confidence level p less than 0.05 are highlighted in bold.

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ЭКФ – экстракампильные феномены, ИЗГ – истинные зрительные галлюцинации.

Note. Here and in Tables 2–4: ECH – extracampine hallucinations, W-SVH – well-structured visual hallucinations.

Таблица 2. Результаты исследования когнитивных функций у пациентов со зрительным галлюцинозом и без него, балл, M ± σ

Table 2. Results of the study of cognitive functions in patients with and without visual hallucinosis, score, M ± σ

Когнитивный тест Cognitive test	ЭКФ ECH			Иллюзия The illusion			ИЗГ V-SVH		
	Нет, n = 34 No, n = 34	Есть, n = 29 Yes, n = 29	Значение p Value p	Нет, n = 50 No, n = 50	Есть, n = 13 Yes, n = 13	Значение p Value p	Нет, n = 56 No, n = 56	Есть, n = 7 Yes, n = 7	Значение p Value p
MoCa MoCa	26,560 ± 2,798	25,480 ± 2,262	0,063	26,420 ± 2,500	24,690 ± 2,626	<b>0,030</b>	26,390 ± 2,469	23,430 ± 2,225	<b>0,005</b>
Тест рисования часов Clock Drawing Test	9,150 ± 1,306	8,590 ± 1,476	0,066	9,180 ± 1,063	7,770 ± 1,964	<b>0,010</b>	9,070 ± 1,277	7,430 ± 1,618	<b>0,004</b>
Речевая активность Speech activity									
фонетическая phonetic	11,470 ± 3,422	10,170 ± 4,384	<b>0,050</b>	11,240 ± 3,761	9,460 ± 4,332	0,132	11,290 ± 3,789	7,570 ± 3,552	<b>0,014</b>
семантическая semantic	18,940 ± 4,512	16,170 ± 4,489	<b>0,011</b>	18,000 ± 4,625	16,380 ± 4,840	0,260	18,270 ± 4,300	12,860 ± 5,113	<b>0,017</b>
Тест на запоминание 12 картинок The test for memorizing 12 pictures	8,320 ± 2,114	6,760 ± 2,149	<b>0,007</b>	7,900 ± 2,306	6,460 ± 1,664	<b>0,032</b>	7,820 ± 2,281	5,860 ± 1,900	<b>0,009</b>

Примечание. MoCa – Монреальская когнитивная шкала, M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение от среднего арифметического значения.

Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment, M – the arithmetic mean, σ – the standard deviation from the arithmetic mean.

Не выявлено разницы по наличию астигматизма, глаукомы, ангиопатии сетчатки, ангиосклероза и выраженности катаракты (p > 0,05).

При исследовании цветовосприятия выраженное снижение отмечается у пациентов с наличием иллюзий, в большей степени справа (табл. 5). Следует отметить, что результаты исследования цветовосприятия у пациентов с ИЗГ не учитывались в связи с малым числом исследуемых и наличием у этой категории пациентов когнитивных нарушений, усложняющих проведение исследования. Кроме того, только у пациентов с иллюзиями

выявлены выраженные нарушения контрастной чувствительности на оба глаза (табл. 6).

В результате ОКТ сетчатки у пациентов с ЭКФ отмечалось выраженное истончение верхних сегментов СНВС (табл. 7).

### Обсуждение

В настоящий момент в литературе существует термин «малые зрительные галлюцинации» при БП, который объединяет ЭКФ и иллюзии [1, 2]. Однако такое деление является некорректным, так как у ЭКФ и иллюзий

Таблица 3. Влияние противопаркинсонической терапии на развитие зрительного галлюциноза, n (%)

Table 3. The effect of antiparkinsonian therapy on the development of visual hallucinosis, n (%)

Лечение Treatment	ЭКФ, n = 41 ECH, n = 41	Иллюзия, n = 16 The illusion, n = 16	ИЗГ, n = 10 W-SVH, n = 10
Агонисты дофаминовых рецепторов Dopamine receptor agonists	10 (24,4)	2 (12,5)	0 (0,0)
Препараты леводопы Levodopa preparations	12 (29,3)	4 (25,0)	4 (40,0)
Комбинированная терапия Combination therapy	19 (46,3)	10 (62,5)	6 (60,0)
Значение p Value p	0,148	0,052	<b>0,050</b>

Таблица 4. Данные исследования остроты зрения у пациентов со зрительным галлюцинозом и без него

Table 4. Data from the study of visual acuity in patients with and without visual hallucinosis

Острота зрения, ед., M ± σ Visual acuity, units, M ± σ	ЭКФ ECH			Иллюзия The illusion			ИЗГ W-SVH		
	Нет, n = 29 No, n = 29	Да, n = 23 Yes, n = 23	Значение p Value p	Нет, n = 40 No, n = 40	Да, n = 12 Yes, n = 12	Значение p Value p	Нет, n = 47 No, n = 47	Да, n = 5 Yes, n = 5	Значение p Value p
Правый глаз Right eye	0,51 ± 0,35	0,51 ± 0,32	0,875	0,59 ± 0,33	0,26 ± 0,20	<b>0,003</b>	0,53 ± 0,34	0,35 ± 0,25	0,168
Левый глаз Left eye	0,55 ± 0,35	0,58 ± 0,33	0,731	0,60 ± 0,34	0,44 ± 0,31	<b>0,013</b>	0,57 ± 0,34	0,55 ± 0,36	0,660

Таблица 5. Число правильных ответов в исследовании цветовосприятия у пациентов со зрительным галлюцинозом и без него, M ± σ

Table 5. The number of correct answers in the study of color perception in patients with and without visual hallucinosis, M ± σ

Цветовосприятие Color perception	Экстракампильный феномен Extracampile phenomena			Иллюзия The illusion		
	Нет, n = 29 No, n = 29	Да, n = 23 Yes, n = 23	Значение p Value p	Нет, n = 40 No, n = 40	Да, n = 12 Yes, n = 12	Значение p Value p
Правый глаз Right eye	24,71 ± 3,12	23,93 ± 3,15	0,212	24,83 ± 2,83	22,17 ± 3,74	<b>0,028</b>
Левый глаз Left eye	25,14 ± 2,37	24,87 ± 1,41	0,167	25,13 ± 2,03	24,50 ± 1,98	0,355

различный генез (развиваются они при поражении не одних и тех же структур), неодинаковая прогностическая ценность и, соответственно, различные подходы к терапии. Нами впервые проведено комплексное офтальмологическое обследование пациентов со ЗГ при БП и выявлены особенности каждого вида галлюциноза.

Согласно результатам исследования J. Pagonabarraga и соавт., более половины пациентов с БП отмечали наличие ЗГ. Наиболее часто встречались ЭКФ, которые могут возникать в дебюте БП и даже до постановки диагноза [1]. Спустя 10–12 лет от начала заболевания почти все пациенты с БП указывали на наличие ЭКФ. По данным нашего исследования, наличие ЭКФ не

коррелировало ни с остротой зрения, ни с цветовосприятием и контрастной чувствительностью, ни с наличием офтальмологических заболеваний. Важным отличием пациентов с ЭКФ было истончение СНВС, выявленное с помощью ОКТ.

СНВС – это аксоны ганглиозных клеток сетчатки, которые формируют зрительный нерв. Большинство (90 %) зрительных волокон направляются к латеральному колленчатому телу (ЛКТ) и связаны с осознанным зрительным восприятием, а остальные – к предкрышечной (претектальной) зоне и верхним холмикам четверохолмия среднего мозга и участвуют в формировании рефлекторных (автоматических) движений,

Таблица 6. Контрастная чувствительность у пациентов с иллюзиями и без них, дБ,  $M \pm \sigma$

Table 6. Contrast sensitivity in patients with and without illusions, dB,  $M \pm \sigma$

Глаз Eye	Пространственная частота, цикл/град Spatial frequency, cycle/degree	Иллюзия The illusion		Значение $p$ Value $p$
		Нет, $n = 27$ No, $n = 27$	Есть, $n = 12$ Yes, $n = 12$	
OD	0,5	26,91 $\pm$ 4,48	24,90 $\pm$ 2,01	0,498
OS		24,76 $\pm$ 4,34	28,30 $\pm$ 2,49	0,060
OD	1	34,440 $\pm$ 7,022	36,40 $\pm$ 4,39	0,637
OS		36,82 $\pm$ 4,62	38,80 $\pm$ 2,17	0,159
OD	2	43,43 $\pm$ 4,40	37,60 $\pm$ 6,66	0,068
OS		42,426 $\pm$ 3,360	41,00 $\pm$ 4,26	0,480
OD	4	44,09 $\pm$ 4,76	37,50 $\pm$ 3,35	<b>0,006</b>
OS		43,67 $\pm$ 5,80	36,10 $\pm$ 6,66	<b>0,037</b>
OD	8	38,43 $\pm$ 6,20	28,00 $\pm$ 6,37	<b>0,005</b>
OS		38,20 $\pm$ 6,36	27,40 $\pm$ 6,73	<b>0,006</b>
OD	16	26,44 $\pm$ 9,42	16,60 $\pm$ 7,24	<b>0,033</b>
OS		26,63 $\pm$ 9,20	17,90 $\pm$ 6,11	<b>0,040</b>

Примечание: OD – правый глаз, OS – левый глаз.

Note: OD – the right eye, OS – the left eye.

Таблица 7. Результаты оптической когерентной томографии пациентов с экстракампильными феноменами (ЭКФ) и без них

Table 7. Results of optical coherence tomography of patients with and without extracampine hallucinations (ECH)

Толщина слоя нервных волокон сетчатки, мкм, $M \pm \sigma$ The thickness of the retinal nerve fiber layer, $\mu\text{m}$ , $M \pm \sigma$	Правый глаз Right eye			Левый глаз Left eye		
	ЭКФ, $n = 25$ ECH, $n = 25$	Без ЭКФ, $n = 19$ Without ECH, $n = 19$	Уровень $p$ The level $p$	ЭКФ, $n = 26$ ECH, $n = 26$	Без ЭКФ, $n = 18$ Without ECH, $n = 18$	Уровень $p$ The level $p$
Общая Total	91,74 $\pm$ 13,20	96,52 $\pm$ 9,73	0,192	93,50 $\pm$ 8,84	96,00 $\pm$ 8,22	0,345
Верхний сегмент The upper segment	92,32 $\pm$ 12,23	99,16 $\pm$ 10,27	<b>0,030</b>	95,11 $\pm$ 8,89	100,96 $\pm$ 9,37	<b>0,015</b>
Нижний сегмент The lower segment	90,32 $\pm$ 17,73	93,84 $\pm$ 10,50	0,627	91,15 $\pm$ 8,90	92,00 $\pm$ 9,91	0,924

возникающих в ответ на зрительный стимул: саккадических движений глаз, аккомодации, поворота головы [10].

ЛКТ представляет собой комплекс независимых ретинорецепиентных структур, расположенных слоями: 4 дорзальных слоя содержат парвоцеллюлярные клетки (Parvocellular cells, P-cells), 2 вентральных слоя – магноцеллюлярные клетки (Magnocellular cells, M-cells).

P-cells передают в зрительную кору детальную информацию о цвете, мелких деталях и форме объектов, воспринимают высококонтрастные изображения. M-cells воспринимают менее контрастные изображения и несут информацию преимущественно о движении объектов и их зрительно-пространственной ориентации [11, 12]. От ЛКТ M- и P-клетки проецируются на разные слои первичной зрительной коры и в дальнейшем делятся

на дорзальный и вентральный зрительные пути [13]. Дорзальный поток, вероятно, служит для анализа зрительных движений и визуального контроля действий, вентральному же потоку приписывают участие в зрительном восприятии мира и распознавании объектов [14].

По данным нейровизуализации у пациентов с ЭКФ отмечается атрофия структур, относящихся к дорзальному зрительному пути (латеральные и вентральные области внутритеменной борозды, верхняя медиальная височная область, а также верхняя теменная доля) [15, 16]. Вероятно, именно с поражением дорзального зрительного пути связано нарушение восприятия движения и пространственных взаимоотношений между субъектом и окружающим его пространством, что может быть причиной ощущения ложного присутствия и ложного движения у пациентов с БП.

Важно отметить, что у пациентов с ЭКФ не обнаружено грубых когнитивных нарушений. ЭКФ выявляли у пациентов на всех стадиях БП и у пациентов с разными формами заболевания. Кроме того, для пациентов с ЭКФ характерны более медленные темпы прогрессирования болезни.

Почти у 20 % пациентов с БП выявлены жалобы на наличие иллюзий. По результатам нашего исследования пациенты с иллюзиями отличались выраженным снижением остроты зрения, цветовосприятия и контрастной чувствительности, и, вероятно, наличие иллюзий можно объяснить нарушением зрительного восприятия и амблиопией. В некоторой степени развитие иллюзий при БП напоминает синдром Шарля Бонне, когда у пациентов с билатеральным снижением зрения и отсутствием когнитивных нарушений возникают зрительные галлюцинации [17]. Связывают развитие синдрома с тем, что снижение зрительной афферентации приводит к гиперактивности зрительной коры, пытающейся заполнить эти «пробелы», как при фантомных болях в ампутированной конечности.

Зрительные иллюзии чаще возникают спустя 5 лет от начала заболевания и их наличие коррелирует с возрастом пациентов и стадией заболевания. Согласно результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов с иллюзиями когнитивные функции более

снижены, чем у пациентов без иллюзий, в первую очередь за счет нарушения зрительно-пространственных функций.

ИЗГ характерны для поздних стадий БП и более возрастных (старше 65 лет) пациентов. У пациентов с ИЗГ наблюдаются выраженные нарушения когнитивных функций, что может указывать на вовлечение корковых отделов головного мозга на фоне прогрессирования БП. Согласно исследованиям с помощью методов нейровизуализации, у пациентов с ИЗГ отмечается атрофия серого вещества в регионах, соответствующих дорзальному и вентральному зрительным путям, холинергических структурах головного мозга, и гиппокампе, который играет важную роль в формировании галлюцинаций [2].

Существуют различные гипотезы происхождения ЗГ при БП, но большинство авторов связывает их с дисфункцией центральных структур, однако, как видно из исследования, не менее важную роль играют и периферические отделы зрительного анализатора.

Появление зрительных иллюзий при БП в первую очередь связано со снижением остроты зрения, нарушением цветовосприятия и контрастной чувствительности.

Развитие ЭКФ, по-видимому, связано с поражением дорзального зрительного пути, который служит для анализа движений и визуального контроля действий. А постепенное вовлечение структур, относящихся к вентральному зрительному пути, возникающее на более поздних стадиях БП, вероятно, приводит к появлению ИЗГ [18].

### Заключение

Нами выявлены особенности течения БП, сопровождающейся различными ЗГ, а также корреляции между галлюцинозами и результатами офтальмологического обследования. Нарушение зрения может оказаться потенциально модифицируемым фактором риска развития иллюзий и когнитивных нарушений при БП. В связи с этим важным аспектом лечения ЗГ при БП является не только назначение антипсихотических препаратов, но и тщательная диагностика офтальмологической патологии.

- Pagonabarraga J., Martinez-Horta S., de Bobadilla R.F. et al. Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord* 2016;31(1):45–52. DOI: 10.1002/mds.26432
- Lenka A., Pagonabarraga J., Pal P.K. et al. Minor hallucinations in Parkinson's disease: a subtle symptom with major clinical implications. *Neurology* 2019;93(6):259–66. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007913
- Yokoi K., Nishio Y., Uchiyama M. et al. Hallucinators find meaning in noises: pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia* 2014;56:245–54. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.017
- Kurumada K., Sugiyama A., Hirano S. et al. Pareidolia in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *Parkinsons Dis* 2021;2021:2704755. DOI: 10.1155/2021/2704755
- Postuma R.B., Berg D., Stern M. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(12):1591–601. DOI: 10.1002/mds.26424
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2015. Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson disease. Moscow: MEDpress-inform, 2015. (In Russ.).
- Borm C.D.J.M., Visser F., Werkman M. et al. Seeing ophthalmologic problems in Parkinson disease: Results of a visual impairment questionnaire. *Neurology* 2020;94(14):e1539–47. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009214
- Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Гуторова Д.А., Васенина Е.Е., Левин О.С. Скрининг когнитивных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста с помощью шкалы 3-КТ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(6–2):35–40. Gutorova D.A., Vasenina E.E., Levin O.S. Screening of cognitive impairment in the old and old-old population with the 3-CT scale. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* = C.C. Korsakov *Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;116(6–2): 35–40. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161166235-40
- Salazar J.J., Ramirez A.I., De Hoz R. et al. Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. *Optic Nerve*. IntechOpen 2019. DOI: 10.5772/intechopen.79827
- Qian Y., Zou J., Zhang Z. et al. Robust functional mapping of layer-selective responses in human lateral geniculate nucleus with high-resolution 7T fMRI. *Proc Biol Sci* 2020;B287(1925):20200245. DOI: 10.1098/rspb.2020.0245
- Huchzermeyer C., Horn F., Lämmer R. et al. Summation of Temporal L-Cone- and M-Cone-Contrast in the Magnocellular and Parvocellular Retino-Geniculate Systems in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(6):17. DOI: 10.1167/iovs.62.6.17
- Edwards M., Goodhew S.C., Badcock D.R. Using perceptual tasks to selectively measure magnocellular and parvocellular performance: Rationale and a user's guide. *Psychon Bull Rev* 2021;28:1029–50. DOI: 10.3758/s13423-020-01874-w
- Бяр М.Ф., Парадизо М.А., Коннорс Б.В. Нейронауки. Исследование мозга: в 3 т. Т. 1. Пер. с англ. Киев: Диалектика, 2020. Bear M.F., Paradiso M.A., Connors B.V. Neuroscience. Brain research: in 3 vol. Vol. 1. Trans. from English. Kiev: Dialectics, 2020. (In Russ.).
- Wurtz R.H., Kandel E.R. Central visual pathways. In: Principles of neural science/ E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessel (Eds.). New York: McGraw-Hill, 2000. P. 523–47.
- Bejr-Kasem H., Pagonabarraga J., Martinez-Horta S. et al. Disruption of default mode network and its intrinsic functional connectivity underlines minor hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34(1):78–86. DOI: 10.1002/mds.27557
- Jones L., Ditzel-Finn L., Enoch J., Moosajee M. An overview of psychological and social factors in Charles Bonnet syndrome. *Ther Adv Ophthalmol* 2021;13:25158414211034715. DOI: 10.1177/25158414211034715
- Lee W.W., Yoon E.J., Lee J.Y. et al. Visual hallucinations and pattern of brain degeneration in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2017;17(2–3):62–72. DOI: 10.1159/000448517

**Вклад авторов**

Все авторы принимали участие в сборе, анализе и интерпретации полученных результатов, а также в написании рукописи. Окончательная версия одобрена всеми авторами, и все они несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Authors' contribution**

All the authors participated in the collection, analysis and interpretation of the results obtained, as well as in the writing of the manuscript. The final version is approved by all authors. All authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Ю. Никитина / A.Yu. Nikitina: <https://orcid.org/0000-0002-5317-1052>  
 Н.В. Мельникова / N.V. Mel'nikova: <https://orcid.org/0000-0003-3917-0691>  
 Л.К. Мошетьева / L.K. Moshetova: <https://orcid.org/0000-0002-5899-2714>  
 О.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

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

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование одобрено этическим комитетом РМАНПО Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию медицинской информации.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. All patients signed an informed consent to participate in the study and publish medical information.

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

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Статья поступила: 21.12.2023. Принята в печать: 30.01.2024.**

**Article received: 21.12.2023. Accepted for publication: 30.01.2024**



DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K703>

## ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

А.А. Клименко, Е.П. Михеева, Н.А. Шостак

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

**Контакты:** Екатерина Павловна Михеева [katherina.mikheeva@mail.ru](mailto:katherina.mikheeva@mail.ru)

**Цель исследования** – изучение предикторов снижения качества жизни пациентов с системной склеродермией (ССД) в российской популяции.

**Материалы и методы.** В исследование включены 60 пациентов с достоверным диагнозом ССД: 58 женщин и 2 мужчин. Средний возраст респондентов составил  $61 \pm 12,8$  года. Лимитированную форму ССД имели 29 пациентов, диффузную – также 29, форму ССД без склеродермы – 2. Оценены результаты клинико-лабораторного и инструментального обследований, а также данные, полученные с помощью следующих опросников: оценки качества жизни The Short Form-36 (SF-36), физического и ментального компонента здоровья, Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), визуальной аналоговой шкалы для оценки выраженности слабости. Определена связь клинических проявлений, осложнений заболевания с качеством жизни пациентов.

**Результаты.** Среднее значение SF-36 (физический компонент) и SF-36 (ментальный компонент) у обследуемых пациентов составило  $36,08 \pm 8,84$  и  $31,51 \pm 12,7$ . Факторы, ассоциированные с низким качеством жизни по физическому компоненту – степень выраженности одышки ( $p < 0,001$ ) и наличие подкожных кальцинатов ( $p < 0,05$ ), по ментальному компоненту – слабость ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Качество жизни пациентов с ССД снижено и по физическому, и по ментальному компоненту. Степень выраженности одышки, наличие подкожных кальцинатов и слабость – основные предикторы снижения качества жизни.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, качество жизни, одышка, слабость, подкожные кальцинаты, феномен Рейно, физический компонент здоровья, ментальный компонент здоровья, предикторы, анкета оценки качества жизни SF-36, факторы риска

**Для цитирования:** Клименко А.А., Михеева Е.П., Шостак Н.А. Предикторы снижения качества жизни пациентов с системной склеродермией. Клиницист 2023;17(4):36–41. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K703>

### Predictors of reduced quality of life in patients with systemic sclerosis

A.A. Klimenko, E.P. Mikheeva, N.A. Shostak

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

**Contacts:** Ekaterina Pavlovna Mikheeva [katherina.mikheeva@mail.ru](mailto:katherina.mikheeva@mail.ru)

**Aim.** To study the predictors of a decrease in the quality of life of patients with Systemic Sclerosis (SSc) in the Russian population.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with a reliable diagnosis of SSc: 58 women and 2 men. The average age of the respondents was  $61 \pm 12.8$  years. 29 patients had a P-limited form of SSc, 29 also had a diffuse form, and 2 had a form of systemic scleroderma without scleroderma. The results of clinical, laboratory and instrumental examinations were evaluated, as well as data obtained using the following questionnaires: quality of life assessments The Short Form-36 (SF-36), physical and mental components of health, the modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC), a visual analog scale for assessing the severity of fatigue. The relationship of clinical manifestations and complications of the disease with the quality of life of patients has been determined.

**Results.** The mean values of SF-36 (physical component) and SF-36 (mental component) in the examined patients were  $36.08 \pm 8.84$  and  $31.51 \pm 12.7$ . Factors associated with poor quality of life in the physical component are the severity of shortness of breath ( $p < 0.001$ ) and the presence of subcutaneous calcifications ( $p < 0.05$ ), in the mental component – weakness ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The quality of life of patients with SSc is reduced in both physical and mental components. The severity of shortness of breath, the presence of subcutaneous calcifications and weakness are the main predictors of a decrease in quality of life.

**Keywords:** systemic sclerosis, quality of life, dyspnea, calcinosis, fatigue, Raynauds phenomenon, physical component of health, mental component of health, predictors, SF-36 quality of life assessment questionnaire, risk factors

**For citation:** Klimenko A.A., Mikheeva E.P., Shostak N.A. Predictors of reduced quality of life in patients with systemic sclerosis. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(4):36–41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K703>

## Введение

Прогрессирующее течение системной склеродермии (ССД) оказывает негативное влияние на физическое состояние пациентов и их ментальное здоровье, значимо снижая качество жизни лиц молодого трудоспособного возраста по физическому и ментальному компонентам.

Park E. H. и соавт., анализировавшие качество жизни 120 пациентов с ССД, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена в сравнении со здоровыми в контрольной группе, показали, что качество жизни пациентов с ревматическими заболеваниями значительно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Кроме того, значения ментального компонента здоровья пациентов с ССД ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом ( $p < 0,001$ ) и системной красной волчанкой ( $p = 0,001$ ) [1]. В исследовании L. Hromadkova и соавт., оценивавшим качество жизни 289 пациентов с ревматоидным артритом, спондилоартритами, ювенильными идиопатическими артритами и ССД, выявлено, что качество жизни пациентов с данными нозологиями снижено в основном по физическому компоненту, причем у пациентов с ССД наблюдались самые низкие показатели [2]. В голландском исследовании I. Aboouayha и соавт., включавшем 34 пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани и 102 пациента с ССД, показано, что в обеих группах средние показатели анкеты оценки качества жизни (The Short Form-36, SF-36) были ниже, чем в общей популяции голландцев. В группе пациентов со смешанным заболеванием соединительной ткани показатели качества жизни были сопоставимы с показателями при ССД со средним значением физического компонента (PCS) здоровья SF-36, равным  $39,9 \pm 9,1$ , и ментального компонента (MCS) SF-36 –  $45,1 \pm 9,8$ , что (почти) на 1 стандартное отклонение ниже, чем у населения Нидерландов в целом. Индекс SF-36 («общее восприятие состояния здоровья») был затронут в наибольшей степени в обеих группах [3].

**Цель исследования** – изучение качества жизни и выявление предикторов его снижения у пациентов с ССД в российской популяции.

## Материалы и методы

В одномоментное наблюдательное исследование вошли 60 пациентов с ССД: 58 женщин, 2 мужчин с достоверным диагнозом ССД, установленным на основании критериев 2013 г. Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, ACR/EULAR). Участники подписали информированное согласие и заполнили следующие опросники: SF-36 (PCS и MCS здоровья), Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) слабости. Критериями не включения были: наличие перекрестных синдромов, а также когнитивные нарушения, не позволявшие самостоятельно заполнить анкеты. Средний возраст респондентов составил  $61 \pm 12,8$  года. Лимитированная форма ССД была у 29 пациентов, диффузная – также у 29, форма ССД без склеродермы – у 2.

Для анализа выбраны следующие возможные предикторы: возраст, пол, уровень образования, продолжительность болезни с момента первого симптома (не связанного с феноменом Рейно), наличие или отсутствие легочной гипертензии, интерстициального заболевания легких, антител к топоизомеразе I, антицентромерных антител, наличие диффузной/лимитированной формы ССД, степень выраженности одышки по шкале mMRC, уровень слабости по ВАШ в последние 24 ч, наличие или отсутствие дисфагии, диареи, величина кожного счета по Rodnan, степень выраженности феномена Рейно в баллах (0–3), число дигитальных язвочек, наличие/отсутствие сухожильных контрактур, подкожных кальцинатов.

При статистической обработке данных использовался метод множественной линейной регрессии и прикладной пакет Statistica (data analysis software system, v. 12).

## Результаты

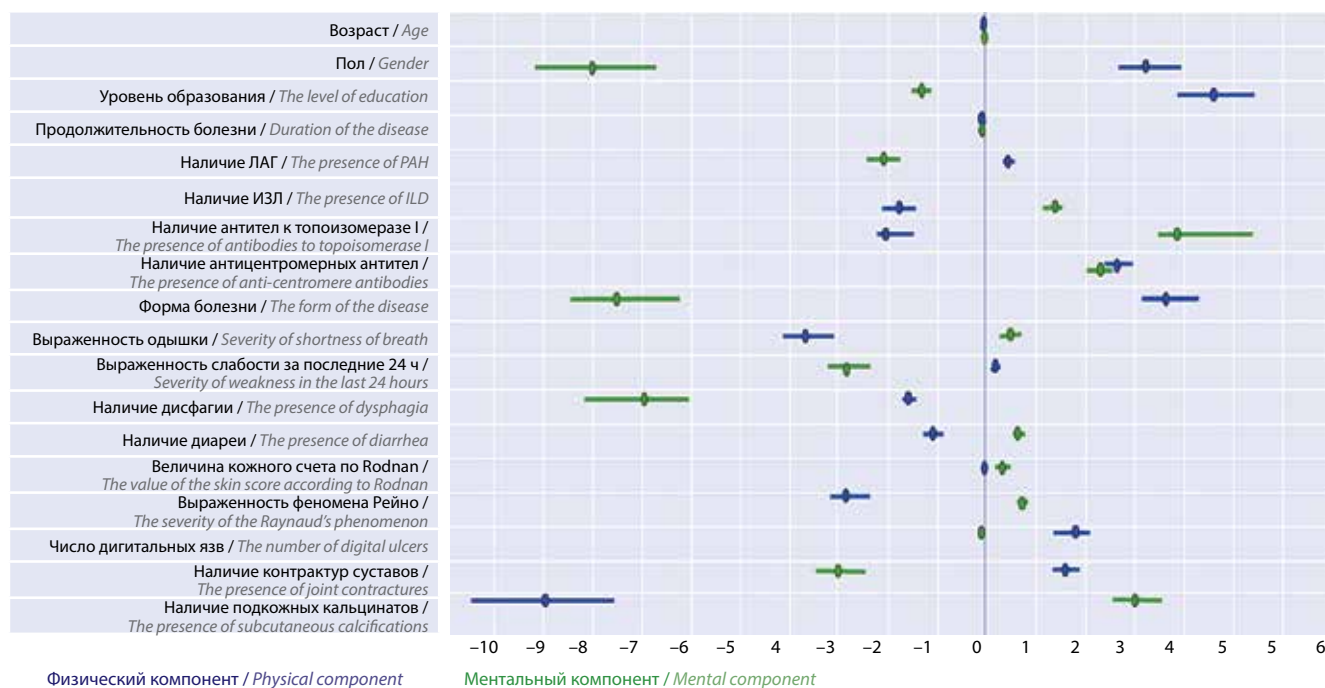
Среднее значение PCS и MCS по SF-36 у обследуемых пациентов составило  $36,08 \pm 8,84$  и  $31,51 \pm 12,7$  соответственно. С низким качеством жизни по PCS

ассоциировались: степень выраженности одышки ( $p < 0,001$ ) и наличие подкожных кальцинатов ( $p < 0,05$ ). Фактором, ассоциированным с низким качеством жизни по MCS, была слабость ( $p < 0,001$ ). Также выявлена тенденция к взаимосвязи степени выраженности феномена Рейно со снижением качества жизни по PCS, хотя она статистически незначима ( $p = 0,0587$ ). Возраст, пол, уровень образования, продолжительность болезни с момента первого симптома, не связанного с феноменом Рейно, наличие или отсутствие легочной гипертензии, интерстициального заболевания легких, антител к топоизомеразе I, антицентромерных антител, форма болезни, наличие дисфагии, диареи, величина кожного счета по Rodnan, число дигитальных язвочек и наличие сухожильных контрактур не продемонстрировали статистически значимого влияния на снижение качества жизни пациентов как по PCS, так и по MCS здоровья ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу и рис. 1).

### Обсуждение

По данным ряда зарубежных авторов качество жизни при ССД снижено. Сведения о клинических проявлениях, оказывающих наибольшее негативное влияние на качество жизни пациентов, весьма разрозненны. Так, по результатам С. Frantz и соавт., оценивших качество жизни по шкале SF-36 у 1902 пациентов из 60 стран (40 % с диффузной формой болезни, 50 % с лимитированной и 10 % с ССД без склеродермы), у пациентов с диффузной формой ССД качество жизни

ни хуже, чем у пациентов с лимитированной формой болезни как по PCS ( $46,6 \pm 23,7$  против  $39,8 \pm 22,3$ ;  $p < 0,0001$ ), так и по MCS ( $53,8 \pm 23,0$  против  $50,3 \pm 23,2$ ,  $p = 0,003$ ). Клинические проявления феномена Рейно и проявления со стороны желудочно-кишечного тракта оказывали наибольшее негативное влияние на качество жизни [4]. По данным нашего анализа среднее значение PCS по SF-36 и MCS по SF-36 у обследуемых пациентов составило  $36,08 \pm 8,84$  и  $31,51 \pm 12,7$  соответственно. Приведенные показатели в нашей когорте ниже, чем в исследовании С. Frantz и соавт. [4], изучавших качество жизни на европейской когорте пациентов. Статистически значимой взаимосвязи влияния формы болезни на качество жизни в нашем анализе выявлено не было. В исследовании N. M. van Leeuwen и соавт., в которое были включены 492 пациента из Нидерландов со средней продолжительностью болезни 3,4 года, отмечено, что чем тяжелее поражение органов, тем ниже балл PCS по SF-36 и оценка по Европейскому опроснику качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D). Желудочно-кишечные симптомы, выраженность феномена Рейно и дигитальные язвы негативно влияют на качество жизни пациентов как с вновь диагностированным заболеванием, так и с ранее выявленными случаями. При длительно текущей ССД легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), уменьшение дистанции теста шестиминутной ходьбы, уменьшение ротовой апертуры, расстояний между пальцами, силы захвата кисти ассоциированы с более



Связь между различными клиническими проявлениями системной склеродермы и качеством жизни по физическому и ментальному компоненту. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких  
 The relationship between the various clinical manifestations of systemic sclerosis and the quality of life in terms of physical and mental components. PAH – pulmonary arterial hypertension; ILD – interstitial lung disease

Предикторы, ассоциированные со снижением качества жизни пациентов с системной склеродермией  
 Predictors associated with decreased quality of life in patients with systemic scleroderma

Предиктор Predictor	Физический компонент The physical component			Ментальный компонент The mental component		
	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Значение <i>p</i> Value <i>p</i>	95 % ДИ 95 % CI	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Значение <i>p</i> Value <i>p</i>	95 % ДИ 95 % CI
	Возраст Age	-0,04983	0,529198	-0,20826...0,10859	-0,1316	0,3528
Уровень образования The level of education	2,798185	0,144761	-1,00112...6,597486	-0,4451	0,8952	-7,2188...6,3286
Продолжительность болезни с момента первого не-Рейно симптома The duration of the disease since the first non-Raynaud's symptoms	-0,01009	0,914896	-0,19944...0,17925	0,0556	0,7414	-0,2820...0,3932
Наличие ИЗЛ The presence of ILD	-0,68621	0,798208	-6,06550...4,693134	1,813	0,7049	-7,7777...11,4040
Наличие антител к топоизомеразе I The presence of antibodies to topoisomerase I	-1,93717	0,415763	-6,691380...2,817037	4,768	0,2629	-3,7082...13,2440
Наличие антицентромерных антител The presence of anti-centromere antibodies	1,1395	0,677341	-4,345740...6,624745	2,4428	0,617	-7,3367...12,2220
Степень выраженности одышки The severity of shortness of breath	<b>-3,91467</b>	<b>0,00094</b>	<b>-6,13670...-1,69263</b>	0,1179	0,9524	-3,8437...4,0796
Уровень слабости The level of weakness	0,33395	0,428977	-0,50949...1,17739	<b>-2,6588</b>	<b>0,0009</b>	<b>-4,1625...-1,1550</b>
Наличие дисфагии The presence of dysphagia	-1,78326	0,378889	-5,828050...2,261531	-4,7676	0,1895	-11,9790...2,4438
Величина кожного счета по Rodnan The value of the skin score according to Rodnan	-0,00573	0,96432	-0,262710...0,251243	0,3489	0,1319	-0,1092...0,8071
Выраженность феномена Рейно The severity of the Raynaud's phenomenon	-2,60463	0,058744	-5,309860...0,100594	1,2716	0,5977	-3,5515...6,0947
Количество дигитальных язв The number of digital ulcers	1,706162	0,167643	-0,745390...4,157717	-0,0734	0,9731	-4,4443...4,2974
Наличие контрактур суставов The presence of joint contractures	1,316405	0,619622	-3,993100...6,625941	-3,6586	0,44	-13,1250...5,8076
Наличие подкожных кальцинатов The presence of subcutaneous calcifications	<b>-7,50005</b>	<b>0,025555</b>	<b>-14,03850...-0,96164</b>	2,5944	0,6558	-9,0629...14,2520

Примечание. ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ДИ – доверительный интервал.  
 Note. ILD – interstitial lung disease, CI – the confidence interval.



низкими показателями качества жизни [5]. По данным С. Frantz и соавт., изучавших качество жизни на когорте из 1902 пациентов из 60 стран, у пациентов с диффузной формой ССД качество жизни хуже, чем у пациентов с лимитированной ее формой, как по PCS SF-36 ( $46,6 \pm 23,7$  против  $39,8 \pm 22,3$ ;  $p < 0,0001$ ), так и по MCS SF-36 ( $53,8 \pm 23,0$  против  $50,3 \pm 23,2$ ;  $p = 0,003$ ). На поздних стадиях болезни пациенты более четко осознают хронический характер ее течения ( $p < 0,0001$ ). Несмотря на тяжелые осложнения, связанные с ССД, на поздней стадии пациенты более осведомлены о данном заболевании, и в связи с этим испытывают меньше негативных эмоций. Феномен Рейно, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, изменения в других органах оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни. К другим проблемам относят чувство усталости, ограничение возможности выполнения повседневных действий (в основном связанных с работой руками), непредсказуемое течение заболевания (особенно у пациентов с диффузной формой ССД), уплотнение кожи, нарушение сна, изменение внешности, заниженную самооценку, недостаточную осведомленность о заболевании [4].

В нашем исследовании оценивалось влияние степени выраженности феномена Рейно на качество жизни. Прослеживалась тенденция к снижению качества жизни по PCS SF-36 с усилением степени выраженности феномена Рейно, однако она не была статистически значимой ( $p = 0,0587$ ). Ассоциации степени выраженности феномена Рейно со снижением качества жизни по MCS SF-36 не выявлено. Также не продемонстрировано статистически значимой взаимосвязи дисфагии, диареи и числа дигитальных язвочек со снижением качества жизни. Хотя наличие ЛАГ и уменьшение дистанции в тесте шестиминутной ходьбы в нашем исследовании не продемонстрировали статистически значимого влияния на качество жизни, степень выраженности одышки (как клиническое проявление ЛАГ и одна из основных причин уменьшения дистанции теста шестиминутной ходьбы) была ассоциирована со снижением качества жизни по PCS SF-36.

По мнению А. Valenzuela и соавт., изучавших предикторы снижения качества жизни на когорте из 568 пациентов из Северной Америки, Австралии и Мексики, кальциноз снижает качество жизни пациентов, является независимым предиктором дисфункции кисти и боли, особенно при отложении кальцинатов не только в области подушечек пальцев, но и более проксимально. В свою очередь с развитием кальциноза ассоциирована длительность болезни ( $p = 0,029$ ), наличие дигитальной ишемии ( $p = 0,002$ ) и акроостеолиза ( $p = 0,008$ ). Самыми частыми осложнениями кальциноза были боль (29 % пациентов) и спонтанный выход кальцината через кожу (20 %), в то время как инфицирование кальцинатов встречалось редко (2 % пациентов). Кроме того, выявлена связь между наличием тяжелого каль-

циноза у пациентов и развитием остеопороза [6]. В нашем исследовании мы получили сходные данные касательно взаимосвязи кальциноза и снижения качества жизни пациентов. Наличие подкожных кальцинатов в нашей когорте пациентов статистически значимо снижало качество жизни по PCS SF-36 ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить высоким уровнем боли, особенно при спонтанном выходе кальцината через кожу, а также инфицированием дигитальных язв, образующихся после выхода кальцината. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения связи кальциноза с развитием остеопороза.

Важной клинической проблемой, снижающей социальное функционирование и активность, является слабость. В работе S.L. Murphy и соавт., исследовавших уровень усталости, болевых ощущений, депрессивные симптомы, физические функции и социальное функционирование, средний показатель утомляемости по информационной системе оценки исходов, сообщаемых пациентами (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS) составил 58,7 балла. Выборка состояла преимущественно из женщин (91 %), средний возраст которых был 53,7 года, при средней продолжительности заболевания 9 лет. Из всех оцениваемых параметров усталость наиболее сильно связана с дефицитом социального участия. Усталость также обуславливала значительное снижение уровня физического функционирования и качества жизни (коэффициент детерминации 0,27 и 0,33 соответственно) [7]. Мы также получили данные, подтверждающие связь слабости со снижением качества жизни. В нашей когорте пациентов высокий уровень слабости ассоциирован со снижением качества жизни по MCS SF-36 ( $p < 0,05$ ). Необходимы дальнейшие исследования для дифференциальной диагностики причин слабости, связанных непосредственно с основным и сопутствующими заболеваниями. Так, например, в клинических исследованиях продемонстрирована высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза у пациентов с ССД [8]. Снижение функции щитовидной железы может обуславливать слабость у пациентов. Также дефицит и недостаточность витамина D, весьма распространенные у пациентов с ССД [9], могут вызывать слабость и утомляемость.

По данным исследования М. Sierakowska и соавт., включавшем 231 пациента, в т.ч. 198 (85,7 %) женщин (средний возраст больных 55,82 (12,55) года, продолжительность заболевания 8,39 (8,18) года), факторами, ассоциированными со снижением качества жизни при ССД, были функциональные нарушения ( $\beta = 2,854$ ,  $p < 0,001$ ) и тревожность ( $\beta = 0,404$ ,  $p < 0,001$ ). В исследовании Е. Preis и соавт., охватившем 129 пациентов (90,7 % женщин) с достоверным диагнозом ССД (средний возраст 59,1  $\pm$  13,8 года), показано, что распространенность мальнутриции достаточно высока (10,9 %). Показатели качества жизни по шкале SF 36 были



значительно снижены у пациентов с недостаточным питанием [10]. Эти клинические проявления не входили в возможные предикторы в нашем исследовании и могут быть приняты во внимание в дальнейших исследованиях.

### Заключение

Качество жизни пациентов с ССД снижено по физическому и по ментальному компонентам. Изучение

факторов, снижающих качество жизни пациентов с ССД, — важнейшая клиническая задача. Методом множественной линейной регрессии нами определены факторы, ассоциированные со сниженным качеством жизни пациентов с ССД в российской популяции. Степень выраженности одышки, наличие подкожных кальцинатов и слабость — основные предикторы снижения качества жизни, которые должны быть приняты во внимание клиницистами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park E.H., Strand V., Oh Y. et al. Health-related quality of life in systemic sclerosis compared with other rheumatic diseases: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):61. DOI: 10.1186/s13075-019-1842-x
2. Hromadkova L., Soukup T., Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Pract* 2015;21(5):919–24. DOI: 10.1111/jep.12399
3. Abouyahya I., Liem S.I.E., Amoura Z. et al. Health-related quality of life in patients with mixed connective tissue disease: a comparison with matched systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40(5):66–70. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/x5aras
4. Frantz C., Avouac J., Distler O. et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: A large international survey. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46(1):115–23. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.02.005
5. Van Leeuwen N.M., Ciaffi J., Liem S.I.E. et al. Health-related quality of life in patients with systemic sclerosis: evolution over time and main determinants. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(8):3646–55. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa827
6. Valenzuela A., Baron M., Rodriguez-Reyna T.S. et al. Calcinosis is associated with ischemic manifestations and increased disability in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(5):891–6. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.06.007
7. Murphy S.L., Kratz A.L., Whibley D. et al. Fatigue and Its Association With Social Participation, Functioning, and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73(3):415–22. DOI: 10.1002/acr.24122
8. Fallahi P., Ruffilli L., Giuggioli D. et al. Associations between Systemic Sclerosis and Thyroid Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;8:266. DOI: 10.3389/fendo.2017.00266
9. Hax V., Gasparin A.A., Schneider L. et al. Vitamin D and Cytokine Profiles in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2020;26(7):289–94. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001112
10. Preis E., Franz K., Siebert E. et al. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(4):504–10. DOI: 10.1038/s41430-018-0116-z

### Вклад авторов

А.А. Клименко: организация подготовки статьи, обсуждение и редактирование статьи;  
Е.П. Михеева: сбор материала, написание статьи, статистическая обработка данных;  
Н.А. Шостак: организация подготовки статьи, участие в написании, редактирование статьи.

### Authors' contribution

A.A. Klimenko: organization of article preparation, discussion and editing of the article;  
E.P. Mikheeva: collection of material, writing of the article, statistical data processing;  
N.A. Shostak: organization of article preparation, participation in writing, editing of the article.

### ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
Е.П. Михеева / E.P. Mikheeva: <https://orcid.org/0009-0003-4517-8435>  
Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

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

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

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

**Financing.** The study was conducted without sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и на публикацию своих данных. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова». Выписка из протокола заседания локальный этический комитет РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 213 от 13.12.2021.

**Respect for the rights of patients and the rules of bioethics.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to publish their data. The protocol of the study was approved by the Committee on Biomedical Ethics of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Extract from the minutes of the meeting of the local Ethics Committee of the Russian National Research University named after N.I. Pirogov No. 213 dated 12/13/2021.

**Статья поступила:** 16.01.2024. **Принята в печать:** 29.01.2024.

**Article received:** 16.12.2023. **Accepted for publication:** 29.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРАНСТИРЕТИНОВОГО АМИЛОИДОЗА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ СЕРОНЕГАТИВНОГО АРТРИТА

В.А. Мареева<sup>1,2</sup>, А.А. Клименко<sup>2</sup>, Э.Р. Москалец<sup>1</sup>, П.А. Глазунов<sup>1</sup>, Н.А. Шостак<sup>2</sup>, Е.В. Жилев<sup>1-3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117321 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

**Контакты:** Варвара Андреевна Мареева [m.varvara07@yandex.ru](mailto:m.varvara07@yandex.ru)

**Введение.** Описано клиническое наблюдение пациента 80 лет с клинико-инструментальными проявлениями амилоидоза, вызванного отложением немутантного («дикого типа») транстиретина (Amyloidosis «wild type» TransThyRetin, ATTRwt). Особенностью данного случая стало постановка диагноза амилоидоза одновременно с выявлением симметричного полиартрита.

**Цель работы** – представление примера успешной диагностики и своевременного лечения ATTRwt-амилоидоза.

**Материалы и методы.** Пациент К. 80 лет обратился к ревматологу в амбулаторном порядке с жалобами на слабость и боль в мышцах верхних и нижних конечностей, припухлость и болезненность обоих лучезапястных суставов, с проявлениями множественных туннельных синдромов (локтевого канала, каналов Гийона, двустороннего синдрома запястных каналов). Кроме того, в анамнезе у пациента имеется поражение сердца, проявляющееся гипертрофией левого желудочка, пароксизмальной формой фибрилляции–трепетания предсердий, хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, нарушением внутрижелудочковой проводимости и уменьшением вольтажа зубцов комплекса QRS. Из-за наличия сердечных проявлений наряду с нейропатией у пациента заподозрен ATTR-амилоидоз.

**Результаты.** Полинейропатия подтверждена результатами электронейромиографии. Иммуноглобулиновый амилоидоз (AL- (immunoglobulin Light chain) Amyloidosis) исключен в связи с отсутствием моноклональных белков в крови. Диагноз ATTRwt-амилоидоза установлен без проведения биопсии по результатам скintiграфии с меченым технециумом-99m пирофосфатом. Интенсивное накопление радиофармпрепарата зафиксировано в миокарде левого желудочка. Обследование также подтвердило наличие полиартрита, проявлявшегося повышенным накоплением синовиальной жидкости в обоих лучезапястных, плечевых и коленных суставах, а также в области I плюснефалангового сустава слева. Наследственный характер ATTR-амилоидоза исключен на основании результатов генетического анализа, не выявившего мутаций в гене транстиретина. Особенность данного случая – развитие симметричного полиартрита на фоне манифестации амилоидоза. Пациенту инициирована патогенетическая терапия тафамидисом. Артрит регрессировал после начала лечения метотрексатом.

**Заключение.** Транстиретиновый амилоидоз – это хроническое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, обусловленное образованием и отложением амилоидных фибрилл, сформированных на основе мономеров транстиретина. Разнообразие тропности амилоида к различным органам и тканям обуславливают его фенотипическую гетерогенность, что затрудняет раннюю постановку диагноза. Однако обнаружение симптомов «красных флагов», сигнализирующих о наличии ATTR-амилоидоза, может сократить время инициирования специфической терапии, способствуя улучшению качества жизни пациента.

**Ключевые слова:** амилоидоз, амилоидная нейропатия, транстиретиновый амилоидоз, транстиретин, синдром карпального канала, системный сенильный амилоидоз, радиофармпрепарат, тафамидис, радионуклеидная визуализация, качество жизни

**Для цитирования:** Мареева В.А., Клименко А.А., Москалец Э.Р. и др. Клинический случай транстиретинового амилоидоза с проявлениями серонегативного артрита. Клиницист 2023;17(4):42–50. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

## A clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis

V.A. Mareeva<sup>1,2</sup>, A.A. Klimenko<sup>2</sup>, E.R. Moskalets<sup>1</sup>, P.A. Glazunov<sup>1</sup>, N.A. Shostak<sup>2</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

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

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

**Contacts:** Varvara Andreevna Mareeva *m. varvara07@yandex.ru*

**Introduction.** A clinical case of an 80-year-old patient with clinical and instrumental manifestations of amyloidosis caused by the deposition of non-mutant ("wild type") transthyretin (Amyloidosis "wild type" TransThyRetin, ATTRwt) is described. A special feature of this case was the diagnosis of amyloidosis at the same time as the identification of symmetrical polyarthritis.

**Aim.** To present an example of successful diagnosis and timely treatment of ATTRwt amyloidosis.

**Materials and methods.** Male patient (80 years old) consulted a rheumatologist in an outpatient clinic with complaints of weakness and pain in the muscles of the upper and lower extremities, swelling and soreness of both wrist joints; with manifestations of multiple tunnel syndromes (ulnar canal, Guyon canals, bilateral carpal tunnel syndrome). In addition, the patient had a heart involvement which appeared as left ventricle hypertrophy, paroxysmal form of atrial fibrillation, chronic heart failure with preserved ejection fraction, intraventricular conduction defect and low QRS voltage. Due to the presence of cardiac manifestations along with neuropathy, transthyretin amyloidosis was suspected.

**Results.** Polyneuropathy was confirmed by the results of electroneuromyography. AL-amyloidosis (immunoglobulin Light chain Amyloidosis) is excluded due to the absence of monoclonal proteins in the blood. The diagnosis was confirmed by the results of scintigraphy with labeled technetium-99m pyrophosphate. Intensive accumulation of radiopharmaceutical was detected in the myocardium of the left ventricle. The study also confirmed the presence of polyarthritis, manifested by increased accumulation, in the area of the I metatarsophalangeal joint on the left, both wrist, shoulder and knee joints. The hereditary nature of ATTR amyloidosis was excluded by the results of genetic analysis, which did not reveal mutations in the transthyretin gene. The singularity of this case was in development of a symmetrical polyarthritis during amyloidosis manifestation. Pathogenetic therapy with tafamidis was initiated. Arthritis regressed after starting treatment with methotrexate.

**Conclusion.** Transthyretin amyloidosis is a chronic progressive life-threatening disease caused by the formation and deposition of transthyretin-derived amyloid fibrils. The variety of amyloid tropicity to various organs and tissues leads to it phenotypic heterogeneity, which makes it difficult to make a diagnosis on early stages. However, the detection of «red flags» symptoms signaling the presence of transthyretin amyloidosis can shorten the time before initiation of targeted treatment, contributing to the improvement of the patient's quality of life.

**Keywords:** amyloidosis, amyloid neuropathies, transthyretin amyloidosis, transthyretin, carpal tunnel syndrome, senile systemic amyloidosis, radiopharmaceutical, tafamidis, radionuclide imaging, quality of life

**For citation:** Mareeva V.A., Klimenko A.A., Moskalets E.R. A clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(4):42–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K701>

### Введение

Амилоидоз — это стромально-сосудистое нарушение белкового обмена, характеризующееся отложением в стенках сосудов и тканях белково-полисахаридного комплекса (амилоида), что приводит к их атрофии, ишемии, склерозу и дальнейшей функциональной недостаточности. В основу современной классификации амилоидоза Всемирной организации здравоохранения положен принцип специфичности основного белка амилоида [1]. Клиническая картина различных вариантов амилоидоза различается ввиду отличий в тропности отложений амилоида к отдельным органам и тканям.

Значительная часть случаев транстиретинового амилоидоза (TransThyRetin Amyloidosis, ATTR) вызвана отложением сформированного мономерами транстиретины (TRR) амилоида, который, в свою очередь,

может быть как мутантным (m), так и нормальным, или «дикого типа» (wild type, wt), белком. В последнем случае говорят об амилоидозе, вызванном отложением немутантного TRR (ATTRwt-амилоидоз). Наиболее частой формой наследственного амилоидоза с ауто-сомно-доминантным типом передачи является ATTRm-амилоидоз [2], который в прошлом называли старческим (сенильным), так как его частота экспоненциально нарастает с возрастом. По данным аутопсий отложения TRR-амилоида в миокарде выявляют у 25 % лиц в возрасте 80 лет и старше [3]. Клинически же ATTRwt-амилоидоз диагностируют намного реже. Суммарная встречаемость всех форм амилоидоза оценивается как 47 случаев на 100 тыс. населения [4].

**Цель работы** — продемонстрировать пример успешной диагностики и своевременного лечения ATTRwt-амилоидоза.

### Описание случая

**Пациент К.**, 81 год, в феврале 2023 г. был осмотрен ревматологом на амбулаторном приеме. Жаловался на слабость и боль в мышцах бедер с улучшением после физической активности, ограничение объема движений левого плечевого сустава, слабость и боль преимущественно в медиальных частях обеих кистей (в области IV и V пальцев). Боль возникала по ночам, в зависимости от положения рук, а также при нагрузке на сгибатели пальцев. При осмотре определялась припухлость и значительная болезненность обоих лучезапястных суставов, тест «поперечного сжатия» левой кисти положителен. Симптомы Тинеля и длительного пальцевого сдавления были положительными над запястными каналом и каналом Гийона справа.

Боль в кистях беспокоила пациента с января 2023 г., а слабость и боль в мышцах бедер — с декабря 2022 г. Для уточнения локализации воспалительного процесса и исключения теносиновита и артрита, в том числе эрозивного, пациент был направлен на магнитно-резонансную томографию (МРТ) кистей рук. При МРТ левой кисти выявлен остеоартроз I-го запястно-пястного сустава с отеком капсулы и умеренным выпотом в полость сустава, умеренно выраженный остеоартроз I-го пястно-фалангового сустава, признаки минимально выраженного теносиновита сгибателей I и V пальцев, а также умеренный отек мышц и жировой клетчатки в области тенара. Справа определялся умеренно выраженный остеоартроз I-го пястно-запястного и пястно-фалангового суставов, тендинит длинного и короткого сгибателей IV пальца на уровне выхода из карпального канала запястья, а также признаки умеренно выраженного теносиновита длинного и короткого разгибателей запястья, сгибателей I и V пальцев.

Пациент наблюдается по поводу постоянной формы трепетания—фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) IIА стадии II функционального класса, атриовентрикулярной блокады I степени, блокады правой ножки пучка Гиса, дислипидемии, кальцинированного сочетанного аортального порока, артериальной гипертензии II стадии, бессимптомной гиперурикемии и хронической болезни почек (ХБП) 3б стадии. Пациент перенес стентирование коронарных артерий (передняя межжелудочковая ветвь, огибающая артерия, правая коронарная артерия) в 2007 г., повторное стентирование (заднебоковая ветвь правой коронарной артерии) в 2014 г. На момент обращения пациент получал следующие препараты: 2,5 мг аписабана (2 раза в сутки), 50 мг валсартана + сакубитрила (2 раза в сутки), 10 мг дапаглифлозина, 100 мг аллопуринола, 40 мг аторвастатина, 10 мг амлодипина, 25 мг кветиапина, 1,5 мг ривастигмина (все 2 раза в сутки).

С 2021 г. наблюдался неврологом по поводу эпизодов слабости и головокружения.

В анализах крови обращали на себя внимание повышение креатинина до 123 мкмоль/л и гиперурикемия

(табл. 1). Результаты инструментального обследования приведены на рис. 1 и в табл. 2.

При осмотре у пациента диагностирован синдром кубитального канала, туннельные синдромы запястных каналов, в связи с чем проведена локальная инъекционная терапия — введение 14 мг в разведении 1 : 20 триамцинолона ацетонида (кеналога) в дистальную часть локтевого канала и энтезы передней поверхности внутреннего надмыщелка правого плеча. После процедуры боль в правой руке прекратилась, однако через 2 нед вновь стала нарастать и по прошествии месяца стала сильнее исходного уровня. После инъекции 16 мг в разведении 1 : 20 триамцинолона ацетонида в запястные каналы и каналы Гийона отмечен выраженный положительный, но неполный эффект: боль сохранялась в области лучезапястных суставов.

В апреле 2023 г. пациента проконсультировал невролог. Проведена электронейромиография, выявившая признаки аксональной полинейропатии. По данным ультразвукового сканирования локтевых и срединных нервов определялись признаки негрубого увеличения площади поперечного сечения локтевых нервов на уровне локтевого канала (см. табл. 2)

В июне 2023 г. усилилась боль в кистях, особенно по ночам. Ввиду наличия множественных туннельных синдромов (локтевого канала, запястных каналов, каналов Гийона), аксональной полинейропатии, нарушений проводимости сердца, ХСН с сохраненной ФВ заподозрен АТТР-амилоидоз. Для подтверждения диагноза, а также для исключения полиартрита как причины туннельных синдромов проведена сцинтиграфия тела с пирофосфатом, меченым технецием-99m ( $Tc-99m$ ) (рис. 2). Отмечено интенсивное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата (РФП) в миокарде ЛЖ (рис. 3). Коэффициент накопления в области сердца в сравнении с контрольной областью составил 1,78, что позволило с уверенностью диагностировать амилоидную миокардиопатию. Кроме того, накопление по синовиальному типу определялось в области лучезапястных, плечевых и коленных суставов, а также в области I плюснефалангового сустава слева (см. рис. 2).

Иммуноэлектрофорез с иммунофиксацией белков не выявил моноклонального белка в крови, что дало основание отвергнуть иммуноглобулиновый амилоидоз (AL-(immunoglobulin Light chain) Amyloidosis) и таким образом диагностировать АТТР-амилоидоз.

Проведенное генетическое исследование не выявило патогенных вариантов в экзонах 1-го — 4-го гена TRR, что подтвердило диагноз АТТРwf-амилоидоза, вызванного отложением мономеров немутированного TRR.

Припухлость и болезненность лучезапястных и локтевых суставов, результаты сцинтиграфии позволили также предположить диагноз серонегативного ревматоидного артрита. Была инициирована терапия метотрексатом в дозе 15 мг подкожно еженедельно и проведены повторные инъекции триамцинолона ацетонида в запястные



Таблица 1. Динамика показателей лабораторных исследований пациента К.

Table 1. Dynamics of indicators of laboratory tests of patient K.

Исследование Test	Референсный интервал Reference interval	Дата исследования Date of the study			
		30.01.23	20.02.23	27.04.23	31.07.23
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	<5	4,52	—	0,33	3,23
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	59–104	123	—	136	132
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mmol/l	240–470	370	—	—	—
BNP, пг/мл BNP, pg/ml	0,00–100,00	149,5	—	—	91,0
Ревматоидный фактор, Ед/мл Rheumatoid factor, Units/ml	0,00–30,00	—	—	1,00	—
Суточный кальций в моче, ммоль/24 Daily calcium in urine, mmol/24	<7,5	—	1,89	—	—
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	15,0–68,3	—	59,1	—	—
АЦЦП, Ед/мл anti-CCP, Units/ml	0,00–5,00	—	—	<0,50	—
СОЭ, мм/час ESR, mm/hour	2–20	12	—	7	—

**Примечание.** BNP (B-Type Natriuretic Peptide) – натрийуретический пептид В-типа, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

**Note.** BNP – a B-type natriuretic peptide, anti-CCP – anti-cyclic citrullinated peptide, ESR – erythrocyte sedimentation rate.

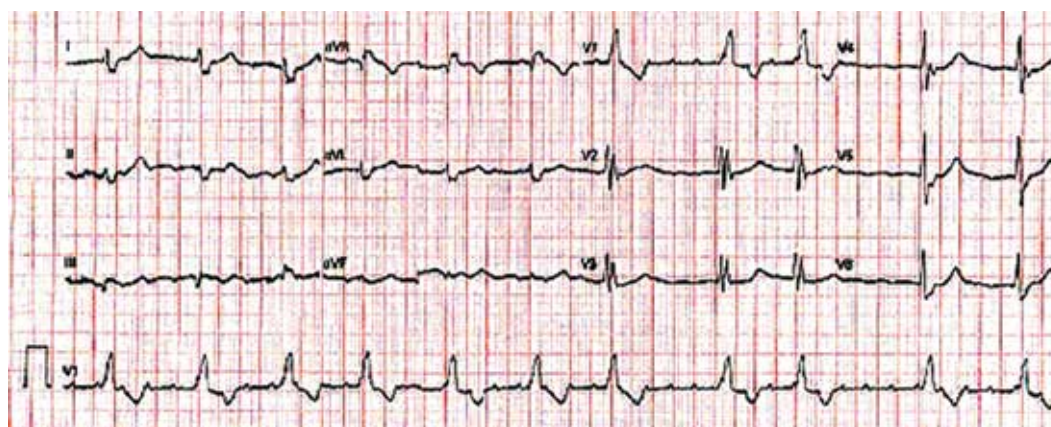


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента К.: ритм трепетания предсердий с разной степенью атриовентрикулярного проведения, блокада передней ветви левой ножки, правой ножки пучка Гиса, снижение вольтажа зубцов, удлинение интервала QT (QTc = 518 мс). QTc – скорректированный интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений

Fig. 1. Electrocardiogram of patient K.: the rhythm of atrial flutter with varying degrees of atrioventricular conduction, blockade of the anterior branch of the left leg, right leg of the His bundle, decrease in the voltage of the teeth, prolongation of the QT interval (QTc = 518 ms). The QTc – corrected QT interval adjusted for heart rate.

каналы. На фоне указанной терапии боли и припухлость в кистях, лучезапястных суставах полностью исчезли, и в период дальнейшего наблюдения не возобновлялись.

Через 4 дня после проведения сцинтиграфии появилась внезапная боль и значительная припухлость I плюснефа-

лангового сустава слева с распространением на тыл стопы. При осмотре: сустав припухший с выраженной гиперемией, резко болезненный при пальпации и дотрагивании. На основании типичной клинической картины диагностирована подагра – впервые возникший острый подагрический



Таблица 2. Данные инструментальных методов исследования пациента К.

Table 2. Data from instrumental methods of examination of patient K.

Исследование Test	Результат Result
Эхокардиография Echocardiography	Расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 42 мм, кальциноз аорты, аортального и митрального клапанов. Незначительный аортальный стеноз, регургитация: аортальная 1-й – 2-й степени, митральная 2-й степени. Дилатация полостей предсердий (левое предсердие: площадь 32 см <sup>2</sup> , объем 117 мл, индекс объема 56 мл/м <sup>2</sup> ; правое предсердие: площадь 26 см <sup>2</sup> , объем 82 мл, индекс объема 39 мл/м <sup>2</sup> ). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ (задняя стенка ЛЖ – 13 мм, межжелудочковая перегородка – 12 мм), сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ 60 %) Dilation of the aorta at the level of the sinuses of Valsalva up to 42 mm, calcification of the aorta, aortic and mitral valves. Minor aortic stenosis, regurgitation: aortic 1 <sup>st</sup> –2 <sup>nd</sup> degree, mitral 2 <sup>nd</sup> degree. Dilation of the atrial cavities (left atrium: area 32 cm <sup>2</sup> , volume 117 ml, volume index 56 ml/m <sup>2</sup> ; right atrium: area 26 cm <sup>2</sup> , volume 82 ml, volume index 39 ml/m <sup>2</sup> ). Moderate LV myocardial hypertrophy (LV posterior wall – 13 mm, interventricular septum – 12 mm), preserved LV systolic function (PV 60 %)
Электронейромиография (ЭНМГ) Electroneuromyography (ENMG)	Амп. М-ответа п/л локтевого нерва – 10,2/6,9 мВ соответственно (N > 6 мВ). Амп. М-ответа п/л срединного нерва 6,8/5,5 мВ соответственно мВ (N > 4 мВ). Амп. S-ответа п/л локтевого нерва 4,9/4,5 мкВ соответственно (N > 17 мкВ). Амп. S-ответа п/л срединного нерва 10,6/13,7 мкВ соответственно (N > 20 мкВ). Амп. S-ответа п/л лучевого нерва 4,6/7,9 мкВ (N > 15 мкВ). Скоростные параметры всех исследованных нервов в пределах нормы. Блоки проведения возбуждения, в т. ч. в типичных местах на уровне анатомических туннелей, не зарегистрированы. <b>Заключение:</b> Признаки аксональной полинейропатии. Убедительных ЭНМГ-данных о туннельной невропатии срединных, локтевых нервов не получено Amp. M-response of the r/l ulnar nerve – 10.2/6.9 mV, respectively (N > 6 mV). Amp. M-response of the r/l median nerve – 6.8/5.5 mV, respectively mV (N > 4 mV). Amp. S-response of the r/l ulnar nerve – 4.9/4.5 μV, respectively (N > 17 μV). Amp. S-response of the r/l median nerve – 10.6/13.7 μV, respectively (N > 20 μV). Amp. S-response of the p/l radial nerve – 4.6/7.9 μV (N > 15 μV). The speed parameters of all the studied nerves are within the normal range. Excitation blocks, including in typical places at the level of anatomical tunnels, have not been registered. <b>Conclusion:</b> Signs of axonal polyneuropathy. Convincing ENMG data on tunnel neuropathy of the median, ulnar nerves have not been obtained
Ультразвуковое сканирование локтевых и срединных нервов Ultrasound scanning of the ulnar and median nerves	Признаков умеренного увеличения площади поперечного сечения локтевых нервов на уровне локтевого канала больше справа, чем слева – 14 и 10 мм <sup>2</sup> (N < 8,5 мм <sup>2</sup> ). Убедительных ультразвуковых данных о невропатии срединных нервов на уровне карпального канала не получено There are more signs of a moderate increase in the cross-sectional area of the ulnar nerves at the level of the ulnar canal on the right than on the left – 14 and 10 mm <sup>2</sup> (N < 8.5 mm <sup>2</sup> ). Convincing ultrasound data on neuropathy of the median nerves at the level of the carpal canal have not been obtained

**Примечание.** Амп. – амплитуда, п/л – правый/левый, ЛЖ – левый желудочек, N – норма, М-ответ – мышечный ответ, S-ответ – сенсорный ответ, ФВ – фракция выброса.

**Note.** Amp. – amplitude, r/l – right/left, LV – left ventricle, N – norm, M-response – muscle response, S-response – sensory response, PV – ejection fraction.

артрит I плюснефалангового сустава левой стопы. Иницирована терапия колхицином (1 мг, затем через час 0,5 мг, далее по 0,5 мг 2 раза в сутки) и нимесулидом (200 мг в сутки однократно, далее, при сохранении болевого синдрома, по 100 мг 2 раза в сутки вместе с рабепразолом 20 мг), на ее фоне боль и припухлость в области I плюснефалангового сустава значительно уменьшились.

Таким образом, на основании проведенного клинико-лабораторного исследования и результатов инструментальных данных установлен диагноз.

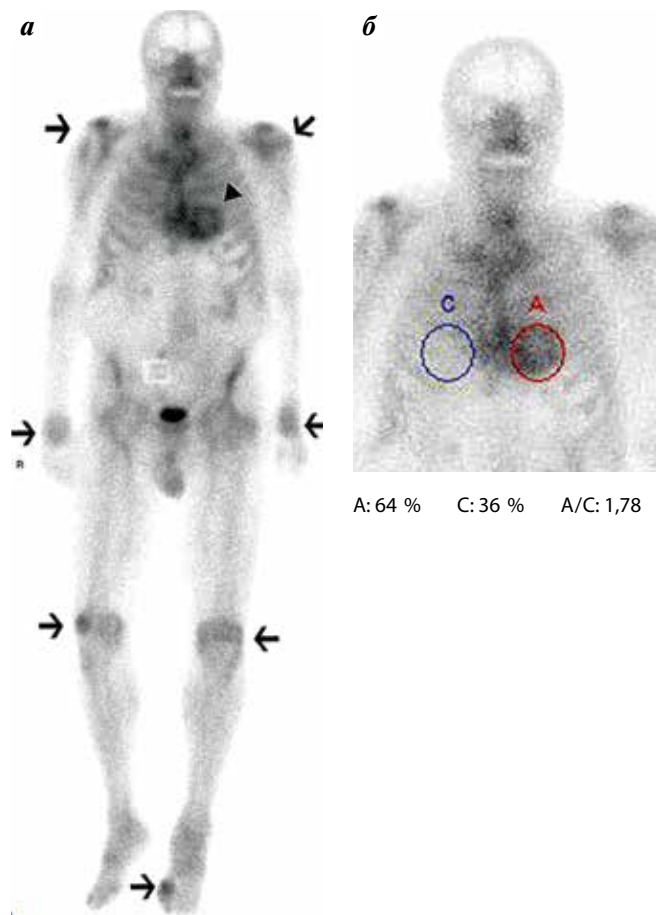
**Основное заболевание:** АТТ Rwt-амилоидоз; амилоидная кардиомиопатия, пароксизмальная форма фибрилляции

предсердий, вне пароксизма; двусторонний синдром запястных каналов; аксональная полинейропатия; полиартрит, ассоциированный с амилоидозом.

**Осложнение:** ХСН IIА; ФК II.

**Сопутствующие заболевания:** подагра, впервые разившийся острый артрит I плюснефалангового сустава слева.

Пациенту была начата патогенетическая терапия тафамидисом (61 мг по 1 капсуле в день, ежедневно). Кардиальная терапия продолжена в прежнем объеме – 5 мг аписабана (2 раза в сутки), 50 мг валсартана + сакубитрила (2 раза в сутки), 10 мг дапаглифлозина,



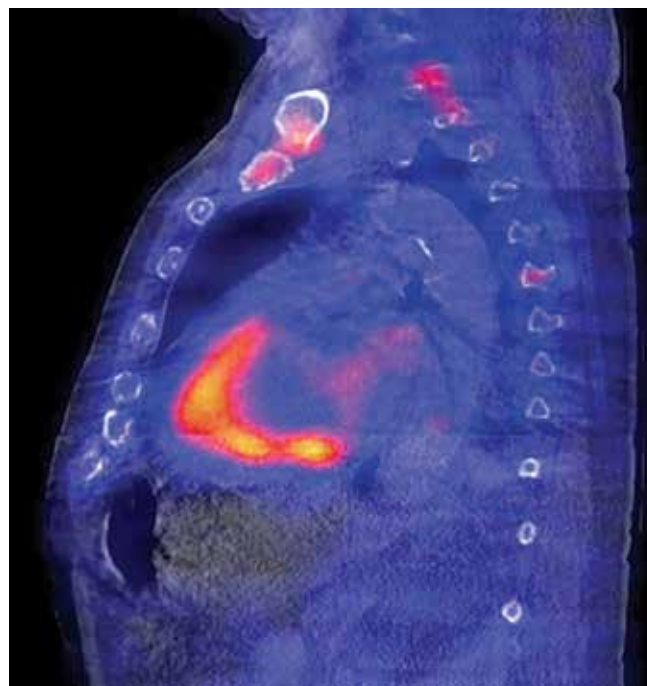
**Рис. 2.** Планарная сцинтиграфия тела пациента К. с пирофосфатом, меченым технецием-99m: а – интенсивное (3-й степени) накопление радиофармпрепарата в миокарде левого желудочка (треугольный указатель). Повышенная фиксация препарата в области синовиальных оболочек плечевых, лучезапястных и коленных суставов, а также в области I плюснефалангового сустава слева (указаны стрелками); б – коэффициент накопления в проекции сердца в сравнении с контрлатеральной областью (А/С) равен 1,78. Процент накопления радиофармпрепарата в проекции сердца (А) и ребер (С) с контрлатеральной стороны

**Fig. 2.** Planar scintigraphy of patient K's body. with pyrophosphate labeled technetium-99m: a – intensive (3<sup>rd</sup> degree) accumulation of radiopharmaceutical in the myocardium of the left ventricle (triangular index). Increased fixation of the drug in the area of the synovial membranes of the shoulder, wrist and knee joints, as well as in the area of the I metatarsophalangeal joint on the left (indicated by arrows); б – the accumulation coefficient in the projection of the heart in comparison with the contralateral region (A/C) is 1.78. The percentage of accumulation of radiopharmaceutical in the projection of the heart (A) and ribs (C) from the contralateral side

100 мг аллопуринола, 40 мг аторвастатина, 10 мг амлодипина, 25 мг кветиапина, 1,5 мг ривастигмина – все по 2 раза в сутки. На фоне проводимой терапии пациент жалобы активно не предъявляет, суставы внешне не изменены, безболезненны; тест «поперечного сжатия» кистей отрицательный. Продолжает наблюдаться у терапевта, кардиолога и ревматолога.

### Обсуждение

Белок TRR ответственен за транспорт тироксина и ретинола в организме. Синтезируется преимущественно



**Рис. 3.** Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией пациента с меченым технецием-99m пирофосфатом: повышенное накопление радиофармпрепарата в миокарде

**Fig. 3.** Single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography of a patient K. labeled with technetium-99m pyrophosphate: increased accumulation of radiopharmaceutical in the myocardium

венно в печени, а также (в меньшем количестве) в сосудистом сплетении желудочков головного мозга и пигментном эпителии сетчатки глаза [5]. Мутации в генах приводят к нестабильности тетрамерной структуры TRR и образованию амилоидных фибрилл, которые откладываются в различных органах и тканях. У лиц старших возрастных групп амилоид может формироваться и из мономеров немутантного TRR. Распространенность АТТТRwt-амилоидоза, ранее называвшегося сенильным, значительно увеличивается с возрастом ( $p < 0,001$ ) [6]. Так, например, в исследовании Т. Sueyoshi и соавт. средний возраст пациентов с TRR-депозитами амилоида был статистически значимо выше, чем у пациентов с амилоидом иного типа: синдром запястного канала и стеноз поясничного канала наблюдались в возрасте  $70,4 \pm 9,1$  года против  $59,5 \pm 10,2$  года и  $71,9 \pm 7,6$  года против  $55,5 \pm 16,0$  года соответственно ( $p < 0,001$ ) [7].

АТТТRwt-амилоидоз имеет системный характер, однако чаще ассоциируется с поражением сердца [8]. Наиболее распространенный признак поражения миокарда при АТТТR-амилоидозе – необъяснимое утолщение стенки недилатированного ЛЖ (более 12 мм) за счет отложения в ней амилоидных фибрилл [9]. Характерно развитие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ вследствие снижения эластичности и повышения жесткости стенок желудочков, приводящих к тяжелой диастолической

дисфункции. На электрокардиограмме выявляется низкий или нормальный вольтаж зубцов комплекса QRS, несмотря на увеличенную толщину стенки ЛЖ [10]. Поражение сердца обычно рассматривается как фенотип рестриктивной и/или гипертрофической кардиомиопатии [11]. Помимо этого часто поражается и проводящая система сердца в виде внутрижелудочковой, реже атриовентрикулярной и синоатриальной блокад.

Целый ряд внесердечных проявлений ATTRwt-амилоидоза может сопутствовать или предшествовать поражению сердца. Для улучшения диагностики в 2016 г. на основе данных публикаций и мнений экспертов предложены группы симптомов и состояний («красных флагов»), которые сигнализируют о возможном наличии у пациента ATTR-амилоидоза [12, 13]:

- признаки правосторонней сердечной недостаточности (например, гепатомегалия, асцит, отеки нижних конечностей);
- хроническая сердечная недостаточность с сохраненной ФВ, особенно у мужчин;
- непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или бета-блокаторов;
- двусторонний синдром запястного канала;
- поясничный спинальный стеноз;
- спонтанный разрыв сухожилия бицепса;
- необъяснимые предсердные аритмии или заболевания проводящей системы/необходимость в кардиостимуляторе;
- нейропатия в семейном анамнезе;
- вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей вследствие нейрогенного мочевого пузыря, эректильная дисфункция, нарушение потоотделения);
- симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея, запоры, чередование диареи и запоров, тошнота/рвота);
- необъяснимая потеря веса;
- нарушение функции почек (протеинурия, ХБП);
- поражение глаз (помутнение стекловидного тела, глаукома, аномалии сосудов конъюнктивы, аномалии строения зрачков).

В случае с нашим пациентом присутствовало сразу несколько таких «флажков»: прогрессировала периферическая сенсомоторная нейропатия в виде слабости и болей в мышцах бедер; наблюдался двусторонний синдром карпального канала; в анамнезе была ХБП, эпизоды головокружения, а также поражение сердца, проявляющееся гипертрофией ЛЖ, пароксизмальной формой фибрилляции—трепетания предсердий, нарушением внутрижелудочковой проводимости и уменьшением вольтажа зубцов комплекса QRS.

Клиническая картина ATTRm-амилоидоза в целом похожа на вышеописанную. Однако отмечено, что чем раньше дебютирует ATTR-амилоидоз, тем более выражены симптомы полинейропатии и меньше

представлено поражение сердца. Поскольку ATTRm-амилоидоз манифестирует обычно в более молодом возрасте (около 90 % случаев до 80 лет), в его проявлениях, как правило, преобладает вовлечение нервной системы [14].

Нередко встречается форма AL-амилоидоза, при котором амилоид формируется из моноклональных легких цепей у пациентов с разнообразными моноклональными гаммапатиями. Поражение сердца при нем неотличимо от такового при ATTR-амилоидозе. Поражения периферической нервной системы также наблюдаются часто. Однако при AL-амилоидозе существенно чаще происходит накопление амилоида в печени, почках, кишечнике [15].

Согласно рекомендациям экспертного консенсуса диагноз ATTR-амилоидоза может быть установлен без проведения биопсии при исключении моноклональной гаммапатии в соответствии с алгоритмом неинвазивной диагностики амилоидоза сердца у пациентов при наличии у них характерных признаков амилоидоза по данным эхокардиографии или МРТ; накопления пирофосфата в области миокарда 2-й или 3-й степени по данным планарной скинтиграфии или коэффициента накопления 1,5 и выше в сравнении с контралатеральной стороной [16, 17].

Степень накопления РФП в миокарде определяет в сравнении с его накоплением в ребрах: 1-я степень — накопление меньше, чем в ребрах; 2-я степень примерно соответствует таковому в ребрах, 3-я степень превосходит накопление в ребрах. Показатель может быть определен при простом просмотре изображений.

Сравнительно недавно, единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, при которой исключается основной источник синтеза нестабильного TRR. Несмотря на то что выживаемость больных после трансплантации составляла 55,3 % [18], риски нарастания кардиологических симптомов не сокращались. Также возможно прогрессирующее поражение глаз и центральной нервной системы из-за локального синтеза TRR. Более того, есть ограничения в виде нехватки доноров и необходимости длительной иммуносупрессивной терапии. Альтернативной терапевтической стратегией стал прием препаратов-стабилизаторов тетрамера TRR. Тафамидис — единственный зарегистрированный препарат в РФ для лечения ATTR-амилоидоза. Он назначается как пациентам с подтвержденным наследственным характером амилоидоза, так и с ATTRwt-амилоидозом. Данные исследования M.S. Maurer и соавт. продемонстрировали снижение общей смертности и частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, снижение прогрессирования функционального класса физической активности у пациентов с ATTR-амилоидозом при терапии тафамидисом по сравнению с плацебо [19].

Имеются также доказательства эффективности другого стабилизатора тетрамера TRR — дифлунизала,

а также комбинации доксицилина и тауроурсодезоксихолевой кислоты, вызывающей дестабилизацию амилоида, образующегося из белка TTR [6].

Особенностью обсуждаемого случая стало одновременное с постановкой диагноза амилоидоза выявление симметричного полиартрита, который изначально был расценен как ревматоидный. Однако полиартрит не соответствовал диагностическим критериям ревматоидного артрита ACR/EULAR (American College of Rheumatology – Американская коллегия ревматологов/ European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига) 2010 г., и на фоне применения метотрексата в течение 3 мес. и после его отмены симптомы не рецидивировали.

При AL-амилоидозе с частотой 3–5 % описано развитие артропатии, которая в большинстве случаев имеет картину серонегативного ревматоидного артрита. Характерны двустороннее симметричное прогрессирующее поражение суставов, околосуставной остеопороз, эрозии и расширение суставной щели на рентгенограммах за счет амилоидной инфильтрации, что имитирует симптомы ревматоидного артрита. Однако считается, что симптомы являются результатом отложения амилоида в мягких тканях, а не воспаления синовиальной оболочки [7]. Фибриллы образованно-

го из TTR амилоида выявлялись в синовиальной жидкости у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом [20]. Эрозивный артрит чаще обнаруживается у пациентов с наследственной формой ATTR-амилоидоза [21]. Отложение деформированного амилоида наблюдается на хрящах пораженных остеоартритом суставов [22]. Таким образом, развитие серонегативного артрита в данном клиническом случае, вероятнее всего, является проявлением системного характера поражений при ATTRwt-амилоидозе.

### Заключение

Как известно, ATTR-амилоидоз – это прогрессирующее заболевание со смертельным исходом. Разнообразие неспецифических клинических проявлений, поздняя манифестация симптомов, отсутствие семейного анамнеза нередко приводят к увеличению времени до постановки верного диагноза. В наше время разработаны эффективные методы этиологической и патогенетической терапии, способные замедлить прогрессирование заболевания, повысить качество и продолжительность жизни пациентов. Поэтому более глубокое понимание проблемы, высокая осведомленность врачей в отношении данного заболевания чрезвычайно важны для ранней диагностики и инициирования терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24  
Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clinical pharmacology and therapy* 2020;29(1):13–24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
2. Galant N.J., Westermarck P., Higaki J.N. et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2017;131(5):395–409. DOI: 10.1042/cs20160413
3. Cornwell G.G., Murdoch W.L., Kyle R.A. et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983;75(4):618–23. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90443-6
4. Schmidt H.H., Waddington-Cruz M., Botteman M.F. et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57(5):829–37. DOI: 10.1002/mus.26034
5. Зиновьева О.Е., Сафулина Э.И., Щеглова Н.С. и др. Наследственный транстиретиновый амилоидоз: новая выявленная амилоидогенная мутация. Эффективная фармакотерапия 2019;15(14):12–7. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17  
Zinovyeva O.E., Safulina E.I., Shcheglova N.C. et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a new found amyloidogenic mutation. *Ehffektivnaya Farmakoterapiya* = *Effective Pharmacotherapy* 2019;15(14):12–7. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-14-12-17
6. Nuvolone M., Girelli M., Merlini G. Oral therapy for the treatment of transthyretin-related amyloid cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):16145. DOI: 10.3390/ijms232416145
7. M'bappé P., Grateau G. Osteo-articular manifestations of amyloidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26(4):459–75. DOI: 10.1016/j.berh.2012.07.003
8. Kyle R.A., Spittell P.C., Gertz M.A. et al. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *Am J Med* 1996;101(4):395–400. DOI: 10.1016/S0002-9343(96)00229-X
9. Терешенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив* 2022;94(4):584–95. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465  
Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Moiseeva O.M. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2022;94(4):584–95. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465
10. Ando Y., Coelho T., Berk J.L. et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31. DOI: 10.1186/1750-1172-8-31
11. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008 29(2):270–76. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342



12. Conceição I., González-Duarte A., Obici L. et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016;21(1):5–9. DOI: 10.1111/jns.12153
13. Maurer M.S., Bokhari S., Damy T. et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12(9):e006075. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075
14. Adams D., Suhr O.B., Hund E. et al. European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29(Suppl 1):14–26. DOI: 10.1097/wco.000000000000002
15. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet* 2016;387(10038):2641–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
16. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 – Evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 2019;26(6):2065–123. DOI: 10.1007/s12350-019-01760-6
17. Dorbala S., Ando Y., Bokhari S. et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 – Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol* 2020;27(2):659–73. DOI: 10.1007/s12350-019-01761-5
18. Lachmann H.J., Booth D.R., Booth S.E. et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002;346(23):1786–91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354
19. Maurer M.S., Schwartz J.H., Gundapaneni B. et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379(11):1007–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689
20. Clement C.C., Moncrieffe H., Lele A. et al. Autoimmune response to transthyretin in juvenile idiopathic arthritis. *JCI Insight* 2016;1(2):e85633. DOI: 10.1172/jci.insight.85633
21. Eyanson S., Benson M.D. Erosive arthritis in hereditary amyloidosis. *Arthritis Rheum* 1983;26(9):1145–9. DOI: 10.1002/ART.1780260913
22. Akasaki Y., Reixach N., Matsuzaki T. et al. Transthyretin deposition in articular cartilage: a novel mechanism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(8):2097–107. DOI: 10.1002/art.39178

**Вклад авторов**

В.А. Мареева: сбор данных, обзор литературы, написание статьи, редактирование;  
 Е.В. Жилияев: прием, обследование пациента, инициирование терапии и наблюдение за пациентом; концепция и дизайн исследования, редактирование; окончательное утверждение рукописи;  
 П.А. Глазунов: прием, обследование, наблюдение за пациентом;  
 Э.Р. Москалец: проведение исследования (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией), формирование описания и заключения, предоставление изображений исследования;  
 Н.А. Шостак: концепция и дизайн исследования; окончательное утверждение рукописи;  
 А.А. Клименко: концепция и дизайн исследования; окончательное утверждение рукописи.

**Authors' contributions**

V.A. Mareeva: data collection, literature review, article writing, editing;  
 E.V. Zhilyaev: admission, examination of the patient, initiation of therapy and observation of the patient; concept and design of the study, editing; final approval of the manuscript;  
 P.A. Glazunov: admission, examination, patient monitoring;  
 E.R. Moskalets: conducting a study (single-photon emission computed tomography combined with X-ray computed tomography), forming a description and conclusion, providing images of the study;  
 N.A. Shostak: concept and design of the study; final approval of the manuscript;  
 A.A. Klimentko: concept and design of the study; final approval of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.А. Мареева / V.A. Mareeva: <https://orcid.org/0000-0001-8302-6916>  
 А.А. Клименко / A.A. Klimentko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
 Э.Р. Москалец / E.R. Moskalets: <https://orcid.org/0000-0002-0164-2422>  
 П.А. Глазунов / P.A. Glazunov: <https://orcid.org/0000-0001-8236-645X>  
 Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>  
 Е.В. Жилияев / E.V. Zhilyaev: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие.  
**Respect for patients' rights and bioethics rules.** The patient signed an informed consent.

Статья поступила: 22.12.2023. Принята в печать: 31.01.2024.  
 Article received: 22.12.2023. Accepted for publication: 31.01.2024.



## БОЛЬ В СПИНЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

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

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

**Контакты:** Анна Владимировна Новикова [annove2008@mail.ru](mailto:annove2008@mail.ru)

Боль в спине у лиц раннего молодого возраста (14–35 лет) может иметь причины, уходящие своими корнями в подростковый период или даже в детство. Диагностика в таком случае может представлять немалые трудности для терапевта и врача общей практики, так как за «неспецифической болью в спине» могут скрываться патологические состояния, присущие детскому возрасту. Сколиоз тяжелой степени, наследственно обусловленная аномалия развития позвоночника, выраженные ранние дегенеративные процессы, метаболические заболевания скелета, не выявленные в школьные годы, диктуют врачу нестандартный объем диагностических и лечебных мероприятий. В их число входят сбор семейного анамнеза, скрининг пациента на наличие воспалительной боли в спине по критериям Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (2009 г.), опрос по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, морфометрическая оценка стигм дисэмбриогенеза и оценка гипермобильного синдрома, расширенная лабораторная диагностика с определением показателей минерально-кальциевого обмена, рентгенодиагностика с функциональными пробами, применение магнитно-резонансной и компьютерной томографии позвоночника при отсутствии корешковой симптоматики. Активная вовлеченность пациента в немедикаментозное восстановительное лечение значимо улучшает его прогноз. Фармакологическая поддержка должна быть ориентирована на сбережение здоровья с учетом наличия в патогенезе заболевания низкоинтенсивного воспаления. При выборе терапии для репродуктивно активной когорты пациентов предпочтение отдается препаратам с максимальным профилем безопасности, к которым относятся, в частности, селективные нестероидные противовоспалительные препараты.

**Ключевые слова:** боль в спине, молодой возраст, аксиальный спондилоартрит, сколиоз, наследственно обусловленные аномалии развития позвоночника, ранний остеоартрит позвоночника, гипермобильный синдром, нестабильность позвоночника, грыжи межпозвоночных дисков, миофасциальный синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В. Боль в спине у лиц молодого возраста: подходы к диагностике и лечению. Клиницист 2023;17(4):51–63. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K699>

### Back pain in young people: approaches to diagnosis and treatment

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

Acad. A.I. Nesterov Department of faculty therapy of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Novikova Anna Vladimirovna [annove2008@mail.ru](mailto:annove2008@mail.ru)

Back pain in young people (14–35 years old) may have causes rooted in adolescence or even earlier childhood. Diagnosis in this case can present considerable difficulties for a therapist and general practitioner, since “nonspecific back pain” may hide pathological conditions inherent in childhood. The degree of compensation for scoliosis, hereditary abnormalities in the development of the spine, the severity of early degenerative processes, and metabolic diseases of the skeleton that were not identified during school years determine a non-standard scope of diagnostic and therapeutic measures for the doctor. These include collecting a family history and screening the patient for the presence of inflammatory back pain according to the 2009 ASAS criteria, a survey on the hospital anxiety and depression scale, a morphometric assessment of the stigma of dysembryogenesis and an assessment of hypermobility syndrome, advanced laboratory diagnostics with determination of indicators of mineral-calcium metabolism, X-ray diagnostics with functional tests, the use of magnetic resonance imaging or computed tomography of the spine in the absence of radicular

symptoms. The patient's active involvement in non-drug restorative treatment significantly improves his prognosis, and pharmacological support should have a health-saving direction and consider the presence of low-intensity inflammation in the pathogenesis of the disease. The choice of therapy for a reproductively active cohort of patients is made in favor of drugs with the maximum safety profile, which include, among others, selective non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** back pain, young age, axial spondyloarthritis, scoliosis, hereditary abnormalities of the spine, early osteoarthritis of the spine, hypermobility syndrome, spinal instability, herniated intervertebral discs, myofascial syndrome, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Novikova A.V. Back pain in young people: approaches to diagnosis and treatment. *Klinitsist = Clinician* 2023;17(4):51–63. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2023-17-4-K699>

## Введение

Боль в спине (БС) – чрезвычайно распространенная патология во всем мире [1]. БС оказывает существенное влияние на повседневную активность пациентов, такую как пробуждение и засыпание, вставание с постели, продолжительность и качество ходьбы и прогулок, наклоны туловища и разгибания в пояснице, ношение тяжестей, процесс одевания, а также на комплекс социальных взаимодействий и профессиональную дезадаптацию. За последние десятилетия прирост числа лиц с БС приобрел черты эпидемии в старшей категории населения, дебютируя подчас в молодом и даже детском возрасте [2–4]. Более 80 % людей переживают это состояние хотя бы раз в жизни [5]. Вопрос перехода БС из школьного подросткового периода во взрослый возраст находится на стадии активного изучения [6].

Известно, что дебют БС в детстве создает серьезные предпосылки для возникновения подобных жалоб в старшем возрасте [7]. В отечественном исследовании 2019 г. установлено, что частота встречаемости БС у подростков 14–17 лет среди 137 московских школьников составила 27,7 %, т.е. треть учащихся средних школ Москвы. Анализ катамнеза этих детей через 15 лет показал, что у 17 пациентов (около половины, или 45,9 %) из 39 бывших школьников отмечались рецидивы БС, а у почти трети (26,9 %) ранее здоровых учащихся БС появилась по мере взросления в среднем в  $24 \pm 2,0$  года. [8]. Эти данные вызывают настороженность и актуализируют тщательность диагностического подхода со стороны терапевта и врача общей практики к пациентам раннего молодого возраста (14–35 лет), а также активность терапии во избежание формирования рецидивов и хронизации БС. Крайне важен вопрос недооценки специфических причин заболевания у лиц старше 18 лет при переходе из-под педиатрического надзора во взрослые медицинские учреждения.

Типичными причинами БС в подростковом и молодом возрасте являются мышечное напряжение и спазм, деформация позвоночника (подростковый идиопатический сколиоз), а также генетически обусловленные аномалии развития позвоночника (например, кифоз Шейермана–Мау), экстрюзия межпозвоночного диска, спондилолиз, редко апофизит гребня подвздошной кости, крайне редко фибромиалгия,

спондилоартрит, деформирующий артроз тазобедренного сустава в исходе болезни Легга–Кальве–Пертеса как проявление общей скелетной дисплазии с поздним дебютом после 18 лет, асептический некроз эпифиза бедренной кости, генерализованный гипермобильный синдром (табл. 1) [9, 10].

Краеугольным камнем диагностики причины БС у молодого человека остаются тщательный опрос и физикальный осмотр больного. На 1-м этапе взаимодействия с пациентом принципиально идентифицировать симптомы тревоги (красных флагов), такие как потеря веса, лихорадка, озноб или недомогание (злокачественные новообразования и инфекции), связь с предшествующей травмой, ночная боль, иррадиация боли в нижнюю конечность, слабость в ноге, онемение или парестезии, нарушение акта дефекации и мочеиспускания (корешковая симптоматика), боль в паховой области с иррадиацией в бедро и колено как проявление патологии тазобедренного сустава [11, 12]. Для дальнейшей оценки может потребоваться проведение лабораторной диагностики, магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной (КТ) томографии или сцинтиграфия костей скелета.

**Таблица 1.** Наиболее распространенные причины боли в нижней части спины у пациентов подросткового и раннего молодого возраста

**Table 1.** The most common causes of lower back pain in adolescent and young adult patients

Состояние или заболевание Condition or disease	Варианты Variations
Миофасциальный синдром Myofascial syndrome	Первичный Primary
	Вторичный Secondary
Деформация позвоночника (сколиоз, торсия) Spinal deformity (scoliosis, torsion)	<b>I тип</b> – первичный дегенеративный на фоне ранней дегенерации структур позвоночника (межпозвоноковый диск, фасеточные суставы), например, у тяжелоатлетов <b>Type I</b> – primary degenerative against the background of early degeneration of spinal structures (intervertebral disc, facet joints), for example in weightlifting athletes

Продолжение табл. 1  
Continuation of the table 1

Состояние или заболевание Condition or disease	Варианты Variations	Состояние или заболевание Condition or disease	Варианты Variations
Деформация позвоночника (сколиоз, торсия) Spinal deformity (scoliosis, torsion)	<b>II тип – идиопатический подростковый сколиоз</b> Type II – idiopathic adolescent scoliosis	Наследственно обусловленная аномалия развития позвоночника Hereditary anomaly of the spine	Дифференцированная дисплазия соединительной ткани с поражением позвоночника Differentiated connective tissue dysplasia with damage to the spine
	<b>III тип – вторичные искривления у взрослых:</b> Type III – secondary curvatures in adults: – <b>IIIa тип – вследствие врожденной или приобретенной асимметрии тела (перекос таза, разница в длине ног, патология тазобедренного сустава, включая болезнь Легга–Кальве–Пертеса, аваскулярный некроз головки бедренной кости) или врожденная кривошея, врожденные аномалии скелета и пояснично–крестцового перехода);</b> – Type IIIa – due to congenital or acquired asymmetry of the body (pelvic distortion, difference in leg length, pathology of the hip joint (including Legg–Calve–Perthes disease, avascular necrosis of the femoral head) or congenital torticollis, congenital anomalies of the skeleton and lumbosacral junction); – <b>IIIb тип – вследствие метаболических заболеваний скелета, остеомаляции или остеопороза в сочетании с компрессионными деформациями/переломами позвонков и/или периферическими артритами</b> – Type IIIb – due to metabolic skeletal diseases, osteomalacia or osteoporosis in combination with compression deformities/fractures of the vertebrae and/or peripheral arthritis		Охроноз (алкаптонурия) с истончением и дегенерацией дисков при раннем остеоартите Ochronosis (alkaptonuria) with thinning and degeneration of discs in early osteoarthritis
	Ранний остеопороз и остеомаляция Early osteoporosis and osteomalacia		
	Люмбализация и сакрализация поясничных позвонков Lumbarization and sacralization of the lumbar vertebrae		
	Асимметричный переходный пояснично–крестцовый угол Asymmetric transitional lumbosacral angle		
Наследственно обусловленная аномалия развития позвоночника Hereditary anomaly of the spine	Болезнь Шейермана–Мая Sheyerman–Mau disease	Остеопороз и остеомаляция Osteoporosis and osteomalacia	Пресенильный идиопатический остеопороз Presenile idiopathic osteoporosis
	Сращение позвонков при аплазии диска ( <i>block vertebra</i> ) Fusion of the vertebrae with disc aplasia ( <i>block vertebra</i> )		Исход остеомаляции после перенесенного рахита Outcome of osteomalacia after rickets
	Гиперсегментированный поясничный отдел позвоночника (6 поясничных позвонков) Hypersegmented lumbar spine (6 lumbar vertebrae)		Вторичный остеопороз при специфических процессах (метастатический рак, плазмоцитомы, прогрессирующий гиперпаратиреоз) Secondary osteoporosis in specific processes (metastatic cancer, plasmacytoma, progressive hyperparathyroidism)
	Ахондроплазия Achondroplasia	Гипофосфатемический рахит Hypophosphatemic rickets	
	Несовершенный остеогенез и другие скелетные дисплазии Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias	Кальцификация и оссификация в межпозвонковых дисках Calcification and ossification in intervertebral discs	Идиопатическая Idiopathic
	Генерализованная гипермобильность суставов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани Generalized joint hypermobility due to undifferentiated connective tissue dysplasia	Сегментарная нестабильность, спондилолистез Segmental instability, spondylolisthesis	После спондилодисцита After spondylodiscitis
			После травмы After injury
		Динамическая нестабильность Dynamic instability	

Окончание табл. 1

End of table 1

Состояние или заболевание Condition or disease	Варианты Variations	Состояние или заболевание Condition or disease	Варианты Variations
Сегментарная нестабильность, спондилолистез Segmental instability, spondylolisthesis	Листез 1–4-й степеней Listhesis 1 <sup>st</sup> –4 <sup>th</sup> degrees	Другое иммуновоспалительное ревматическое заболевание Other immunoinflammatory rheumatic disease	Подагра Gout
	Листез в сочетании с ранней дегенерацией фасеточных суставов Listhesis in combination with early degeneration of the facet joints		
Грыжа межпозвонковых дисков Herniated disc	Без невралжной компрессии Without neural compression	Фибромиалгия Fibromyalgia	Первичная Primary
	С невралжной компрессией и радикулопатией With neural compression and radiculopathy		Вторичная Secondary
Ранний остеоартрит позвоночника Early osteoarthritis of the spine	Комплексное поражение позвоночно-двигательного сегмента со снижением высоты межпозвонкового пространства, грыжей межпозвонкового диска, эрозией замыкательных пластин и асептическим спондилитом прилежащих тел позвонков, остеофитами опорных площадок, артрозом фасеточных суставов Complex damage to the vertebral motion segment with a decrease in the height of the intervertebral space, intervertebral disc hernia, erosion of the end plates and aseptic spondylitis of the adjacent vertebral bodies, osteophytes of the supporting platforms, arthrosis of the facet joints	<b>Аксиальные спондилоартриты</b>	
Аксиальный спондилоартрит Axial spondyloarthritis	Анкилозирующий спондилит (ранее болезнь Бехтерева) Ankylosing spondylitis (previously, Bechterev's disease)	Нерешенной проблемой среди «красных флагов» остается чрезвычайно поздняя диагностика БС ревматического генеза, а именно аксиальных спондилоартритов. До разработки в 2009 г. клинического инструмента Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) и его внедрения в общую врачебную практику эта ситуация на протяжении десятилетий была неизменно плачевной – среднее время постановки диагноза аксиального спондилоартрита, в том числе анкилозирующего спондилита (ранее болезнь Бехтерева), составляло 8–10 лет [13]. Данный факт особенно актуален для молодых пациентов, так как доступные на сегодня генно-инженерные биологические препараты позволяют предотвратить необратимые изменения в осевом скелете и формирование инвалидизирующего анкилоза позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений [14]. Всем пациентам с БС на этапе первичного и повторного обращений следует задать 5 простых вопросов для идентификации «воспалительного ритма» болевого синдрома (табл. 2) [15].	
	Псориатический артрит Psoriatic arthritis		
	Аксиальный спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) Axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, ulcerative colitis)		
	Спондилоартрит при реактивном артрите Spondyloarthritis in reactive arthritis		
	Недифференцированный дорентгенологический спондилоартрит Undifferentiated pre-radiological spondyloarthritis		
Другое иммуновоспалительное ревматическое заболевание Other immunoinflammatory rheumatic disease	Ревматоидный артрит с вовлечением позвоночника Rheumatoid arthritis involving the spine	Как и у взрослых, так и у подростков анкилозирующий спондилит может проявляться болью в пояснице и скованностью, которые часто усиливаются по утрам [9]. В школьном возрасте нередко боль провоцируется интенсивными физическими нагрузками, спортивными тренировками, имитируя псевдомеханический ритм. Однако время восстановления после тренировок превышает таковое у здоровых лиц, длится сутки и более, а с годами увеличивается; возникают симптомы общей усталости и эпизоды субфебрильной лихорадки [16]. При опросе необходимо обращать внимание на наличие артрита крупного сустава, воспаление в области ахиллова сухожилия, «пяточной шпоры» в молодом возрасте, эпизод «сосискообразных пальцев»	



кистей или стоп, перенесенный увеит, предшествующие кишечные симптомы, признаки уретрита или вагинита, псориаз у пациента или родственников 1-й линии родства, быстрый эффект от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и др. Все эти сигналы могут в течение нескольких месяцев или лет предшествовать поясничной боли или сопровождать ее и служат врачу первичного звена дополнительным сигналом наличия ревматической патологии и поводом для своевременного направления к специалисту.

**Таблица 2.** Критерии воспалительной боли в спине Международной рабочей группы по изучению анкилозирующего спондилита (2009 г.)

**Table 2.** Criteria for inflammatory back pain of the Assessment Ankylosing Spondylitis Work Group (2009)

Вопрос Question	Параметр Parameter
1	Возраст начала менее 40 лет Age at onset less than 40 years
2	Постепенное начало Insidious onset
3	Улучшение после выполнения физических упражнений Improvement with exercise
4	Отсутствие улучшения в покое No improvement with rest
5	Ночная боль (с улучшением при пробуждении) Pain at night (with improvement upon getting up)

**Примечание.** Обязательно наличие хронической боли в спине длительностью более 3 мес. Боль в спине считается воспалительной при наличии как минимум 4 из 5 признаков.  
*Note.* It is mandatory to have chronic back pain lasting more than 3 months. Back pain is considered inflammatory if at least 4 out of 5 signs are present.

Физикальное обследование у лиц молодого возраста должно включать осмотр осанки, оценку болезненности и объема движений, проверку силы, а также пальпацию для выявления переломов. В случае аксиального спондилоартрита осмотр позволяет выявить нарушение осанки по типу «плоской спины» (из-за вовлечения в воспалительный процесс связок позвоночника и выраженного мышечно-тонического синдрома) или усугубление грудного кифоза со склонностью к наклону головы вперед, ограничения и болезненность при поясничном сгибании и боковых наклонах, хотя на начальной стадии заболевания специфические тесты с применением сантиметровой ленты, тест Шобера и ротационные пробы с применением гониометра для шейного отдела позвоночника вряд ли будут положительными. На этом этапе диагностики могут быть полезны общеклинические анализы, свидетельствующие о системном воспалении (незначительная анемия,

повышение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка).

### Деформации позвоночника

Терапевт или врач общей практики на приеме нередко выявляет сколиотическую деформацию, трактуя ее как исход нарушения осанки в детстве. Критерием сколиоза считают деформацию позвоночника у скелетно зрелого пациента с патологической дугой (углом Кобба) более 5°. Известны патогенетические варианты сколиотической деформации скелета, которые сопровождаются позиционной хронической БС. К ним относят:

- I тип: первичный дегенеративный сколиоз в исходе дегенеративной болезни межпозвонковых дисков и артрита фасеточных суставов (сколиоз *de novo*), ассоциирован с возрастом; у молодых лиц может быть следствием ранней дегенерации структур позвоночника – межпозвонкового диска (МПД), фасеточных суставов (например, у спортсменов-тяжелотлетов) [17];
- II тип: идиопатический подростковый сколиоз грудного и/или поясничного отдела позвоночника, усугубляющийся во взрослом возрасте;
- III тип: вторичные искривления у взрослых, которые подразделяют на 2 подтипа:
  - IIIа: как следствие врожденной или приобретенной асимметрии тела (перекос таза, асимметрия длины ног, патология тазобедренного сустава или врожденная кривошея, врожденные аномалии скелета и пояснично-крестцового перехода);
  - IIIб: как следствие метаболических заболеваний скелета, остеомалации или остеопороза в сочетании с компрессионными деформациями/переломами позвонков и/или периферическими артритами [18].

Важно, что сколиоз 3-й и 4-й степеней должен рассматриваться в аспекте диспластического фенотипа аномалий скелета и включать ортопедическую оценку всех частей скелета (наклон таза, линия плеч, длина ног, плоскостопие и др.), клинический скрининг на стигмы дисэмбриогенеза, семейный анамнез [19]. Самой частой причиной длительного латерального изгиба, вызывающей сколиоз, бывает латеральный наклон таза из-за разницы длины ног.

### Болезнь Шейермана

Юношеские аномалии развития, затрагивающие отдельные сегменты, вызывают отклонения оси и подвергают перегрузке прилежащие области позвоночника. Болезнь Шейермана – генетически зависимая патология, наследуемая по аутосомно-доминантному типу с полной пенетрантностью для мальчиков [20]. Нарушение развития тел позвонков в данной ситуации имеет большое значение для формирования хронической БС при взрослении пациента. В ходе значимого



отставания в росте вентральных отделов тел позвонков снижается их высота по сравнению с дорсальными частями: болезнь проявляется чаще всего фиксированным грудным кифозом высокой степени. Параллельно повышение осевого давления приводит к дегенерации МПД на «заинтересованном» уровне, формированию узлов Шморля и узурации замыкательных пластин тел позвонков, а также к дезадаптивной дегенерации дисков соседнего поясничного отдела позвоночника вследствие механической перегрузки [21]. Так возникают предпосылки для компенсаторного гиперлордоза шейного и поясничного отделов позвоночника, у молодых пациентов появляется тяжелый мышечно-тонический синдром, чаще в поясничном отделе. Важно, что у подростков с патологическим грудным кифозом в возрасте 20–30 лет часто развиваются люмбаго и люмбоишиалгия, а в 30–40 лет — спондилоартроз шейного отдела позвоночника.

### Другие причины аномалий развития позвоночника

К врожденным аномалиям развития позвоночника относятся сращение позвонков при аплазии диска (block vertebra), ахондроплазия, несовершенный остеогенез, истончение и дегенерация дисков при охронозе (алкаптонурии), ранний остеопороз и остеомалация, люмбализация и сакрализация, асимметричный переходный пояснично-крестцовый угол. Последние варианты сопровождаются 3-кратным увеличением частоты экструзий дисков по сравнению со здоровыми. Врожденное слияние 2 смежных позвонков само по себе бессимптомно, но влечет перегрузку выше- и нижележащего позвонково-двигательных сегментов (ПДС) и тяжелый мышечно-тонический синдром (например, в воротниковой зоне при сращении в шейном отделе). Гиперсегментированный поясничный отдел позвоночника (6 поясничных позвонков) значительно подвижнее нормального, индуцирует гипертонус спинальных мышц и развитие преждевременной дегенерации соседних зон позвоночника уже с детства и достигает пика во взрослом возрасте.

Ахондроплазия — это аутосомно-доминантное генетическое заболевание, которое проявляется карликовостью в силу системного процесса и сопровождается поражением позвоночника с дефицитом роста зон оссификации и их недоразвитием со снижением высоты тел позвонков [22]. Во взрослом возрасте такие пациенты нередко вынуждены проходить оперативное лечение вследствие формирования спинального стеноза и нарастающего неврологического дефицита.

Охроноз (алкаптонурия) — редкое наследственное заболевание, связанное с нарушением обмена аминокислоты тирозина и аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся отложением гомогентизиновой кислоты в соединительной ткани кожи, суставов, позвоночника, аортальных клапанов [23].

Охроноз следует подозревать у всех пациентов молодого возраста с генерализованным деформирующим остеоартритом (ОА), преждевременной дегенерацией и разрывами дисков и направлять пациентов на выявление гомогентизиновой кислоты в моче.

### Остеопороз и нарушения минерального обмена в позвоночнике

Остеопороз в молодом возрасте имеет свои особенности. БС распространяется на грудной и поясничный отделы позвоночника, нередко сопровождается диффузными скелетно-мышечными симптомами, имитирующими фибромиалгию. Рентгенологические данные представлены частым формированием распространенной на грудной и поясничный отделы деформации тел позвонков именно по типу «рыбьих позвонков», так как в этом возрасте сохраняются высокий тургор пульпозного ядра и его интенсивное давление на размягченную ткань по центру позвонков с обеих сторон. Это приводит к истончению тел позвонков настолько, что 2 диска почти соприкасаются друг с другом [21]. Такие изменения могут встречаться и при остеомалации, метастатическом раке, плазмоцитоме, прогрессирующем гиперпаратиреозе. Число лиц с пресенильным остеопорозом значительно больше среди лиц, страдающих несовершенным остеогенезом (гетерогенное заболевание, при котором происходит мутация в гене, кодирующем синтез коллагена I типа), в анамнезе которых наблюдаются патологические переломы трубчатых костей и компрессионные переломы позвоночника [24]. Несовершенный остеогенез является одной из нозологий большой группы скелетных дисплазий (или так называемых остеохондродисплазий), представленных более 450 наследственными заболеваниями скелета, которые поражают в первую очередь кости и хрящи, а также мышцы, связки и сухожилия [25].

Похожая ситуация ранней дегенерации позвоночника встречается у молодых людей, перенесших рахит, из-за генерализованного размягчения тел позвонков в раннем детском возрасте. При рахите диски подвергаются значительной механической нагрузке в кифотически деформированных отделах позвоночника (будучи изначально не вовлеченными в метаболический процесс), несмотря на то что уплощения тел позвонков не происходит, так как рахит поражает преимущественно длинные трубчатые кости. Важно при осмотре пациента обращать внимание на деформацию черепа и «плоский затылок», грудины и форму грудной клетки, вальгусную и варусную деформации нижних конечностей, плоскостопие. При выявлении у взрослого пациента так называемого витамин D-резистентного остеопороза (особенно при наличии микролитов в почках и нормальных показателях кальциевого обмена) необходимо исключить гипофосфатемический рахит, исследовать уровень фосфора в сыворотке крови и моче, фактора роста фибробластов-23 в сыворотке крови,

в том числе для исключения опухоль-индуцированной остеомалации, и провести генетическую диагностику [26].

Кальцификация и оссификация в МПД (как в пульпозном, так и в фиброзном кольце) с инактивацией ПДС происходят при условии неоваскуляризации диска, нередко после воспалительного процесса или травмы, которые, однако, могут регрессировать в молодом возрасте. Явление иммобилизации позвонков способно вызвать повышенную биомеханическую нагрузку на соседние позвонки и мышечный аппарат, что способствует хронизации боли [21].

### Гипермобильный синдром

Еще одна причина БС, ассоциированная с генетическим дефектом строения соединительной ткани, которая переходит из детского возраста во взрослый, — это гипермобильный синдром. Он может представлять собой гипермобильность как изолированную генерализованную, так и в рамках дифференцированной/недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Происхождение БС в этом случае имеет многофакторную природу: это и сегментарная нестабильность позвоночника из-за слабости связочного аппарата, и увеличенный поясничный лордоз, и слабость ткани фиброзного кольца МПД с более частыми его разрывами, и раннее формирование протрузий и грыж, а также слабость мышечного корсета спинальных мышц, с формированием тотального поражения ПДС и развитием клинически значимого ОА позвоночника [27, 28]. Кроме того, вертеброгенный синдром при ДСТ связан с отсутствием грудного кифоза (синдром «прямой спины») или гиперкифозом грудного отдела позвоночника, гиперлордозом поясничного отдела, поперечным и продольным плоскостопием. БС при ДСТ также тесно ассоциирована с дисфункциональными расстройствами нервной системы (например, вегетативной дисфункцией), расстройствами эмоциональной сферы — субклинической/клинической тревогой и/или депрессией, быстрым формированием механизма центральной сенситизации боли.

При осмотре обращают на себя внимание анатомические дефекты строения тела (туловища, конечностей, лицевого черепа), стигмы марфаноподобного синдрома. Врачу необходимо проводить оценку гипермобильности суставов по Бейтону, а также уточнять существование этих симптомов в детском возрасте, оценивать состояние кожного покрова (атрофические рубцы, стрии, гиперрастяжимость), показатели сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, нежизнеугрожающие аритмии и др.) и других органов [29].

### Нестабильность позвоночника и грыжи межпозвонковых дисков

Сегментарная нестабильность в молодом возрасте и спондилолистез являются следствием чаще всего

дегенеративных процессов — размягчения, дегидратации ткани МПД, разрыва волокон и ослабления связи между позвонками как в изолированном состоянии, так и в рамках гипермобильного синдрома и ДСТ. При этом увеличиваются амплитуда и вектор смещения позвонков относительно друг друга. Реже спондилолистез имеет диспластическую природу в результате врожденной дисплазии верхней части крестца и/или дуги L5 [30]. Признаками динамической нестабильности, а впоследствии спондилолистеза (т. е. постоянного смещения позвонков относительно друг друга) являются интенсивная люмбагия при наклонах вперед и вбок и/или корешковая симптоматика, усиливающаяся при однотипных движениях, приводящие к полной недееспособности. Интересно, что начальный этап нестабильности ПДС сопровождается, с одной стороны, слабостью поясничных мышц, с другой — компенсаторным «включением» брюшных мышц и мышцы, выпрямляющей позвоночник. При истощении их функционального резерва развивается недостаточность силы и функции как глубоких, так и поверхностных спинальных мышц. Это усугубляет нагрузку на фасеточные суставы, приводя к раннему артрозу дугоотростчатых суставов. Данный вид поражения позвоночника требует проведения динамической рентгенографии в прямой и боковой проекциях с функциональными пробами, при которой нередко выявляют любосакральный кифоз, трапециевидную форму тела позвонка L5, дисплазию задних элементов любосакрального сегмента и аномалию верхней поверхности крестца [30]. При отсутствии коррекции у пациентов может развиваться поясничный стеноз из-за прогрессирования линейного смещения позвонков до 4-й и 5-й стадий, т. е. до выхода за пределы оси позвоночника.

Дискогенная боль в нижней части спины (БНС) (ассоциированная с экструзиями дисков) в возрасте 18–25 лет встречается значительно реже по сравнению со старшей возрастной группой и составляет от 0,5 до 6,8 % от всех пролеченных грыж у больных разного возраста [31]. Из числа оперированных 60 % имели протрузии, 33 % — подсвязочные грыжи, 9 % — грыжи с разрывом фиброзного кольца с локализацией в основном на уровнях L4, L5 (54 %), L5–S1 (34 %). Исследования прироста числа лиц с БС показывают увеличение в 2 раза (с 4,2 до 9,6 %) больных с хронической БС за 8 лет [32]. Интересно, что неоднократно продемонстрировано наличие иммунного воспаления в ткани МПД у пациентов с грыжами, что вносит вклад в формирование боли и прогрессирование дегенерации диска [33]. При клиническом осмотре важно выявить локальную болезненность, положительный симптом нажатия на скомпроментированный сегмент позвоночника в положении лежа на животе, мышечно-тонический синдром, ограничение сгибания и в большей степени разгибания в поясничном отделе позвоночника, отсутствие лабораторной активности. Отдельного

внимания заслуживают молодые пациенты с ранним тяжелым ОА позвоночника: с хронической постоянной ежедневной болью в поясничной области и грыжами МПД, по данным МРТ выявляются не только грыжи МПД, но и эрозии замыкательных пластин тел позвонков и реактивный асептический спондилит тел позвонков, прилежащих к экструдированному диску, в сочетании с поражением фасеточных суставов и краевыми остеофитами [34]. Несмотря на многокомпонентную природу БС, в ее основе лежит низкоинтенсивное иммунное воспаление [35]. Этот механизм особенно важен при ОА позвоночника (в том числе у молодых пациентов), при других дегенеративных и диспластических процессах. Разработка противовоспалительной терапии в данной клинической ситуации имеет весомое обоснование.

### Миофасциальный синдром

**Миофасциальный синдром (МФС)** – самая распространенная нозология, которая вызывает болевые ощущения в спине. Его нередко интерпретируют как «неспецифическую БС». Суть его не зависит от возраста и заключается в наличии хронической боли в нижней части спины с локализованными высокочувствительными зонами изменения болевой чувствительности с локальной внутримышечной гипоперфузией и гипоксией миофасциальных триггерных зон (МТЗ). Клиническим и физикальным признаками МФС являются локальные МТЗ, которые обнаруживаются практически во всех мышцах, стабилизирующих ось позвоночника [36]. Длительные статические нагрузки способствуют нарушению биомеханики не только на органном уровне, но и на клеточном уровне в МПД, запуская катаболические процессы в диске [37, 38]. Вклад миофасциального синдрома в хроническую БС диктует проведение лечебно-профилактических мероприятий в отношении тонуса, массы и адаптивных механизмов спинальных мышц у молодых лиц с БНС с учетом высокой вовлеченности молодых людей в работу за компьютером в офисе или дома [39].

Таким образом, диагностика БС у молодого пациента должна быть ориентирована на жалобы и анамнез, в том числе семейный, для выявления в первую очередь симптомов «красных флагов», включать опросник воспалительной БС по критериям ASAS 2009 г. (даже при подостром течении), в отдельных клинических ситуациях – опросник Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, оценку внескелетных проявлений спондилоартритов (при подозрении) и морфометрических данных пациента, определение гипермобильности суставов по Бейтону, скрининг на грубые ортопедические нарушения [11], назначение стандартного лабораторного исследования и рентгенографии позвоночника в 2 проекциях с функциональными пробами для уточнения вида ортопедического нарушения, его тяжести и распространенности. Пациентам с тяжелой

постоянной БС дискогенного характера целесообразно проводить МРТ для уточнения ранней стадии эрозивной формы ОА позвоночника.

### Подходы к терапии боли в спине в молодом возрасте

Современный подход к терапии БС – процесс мультимодальный, он имеет максимальный успех при активной позиции пациента в отношении долгосрочных терапевтических стратегий. Сформировать такую позицию позволяет внедрение в клиническую практику «школы боли в спине» [40] с целью:

- информировать пациента о строении позвоночника и причинах недуга, связи биомеханики позвоночника с развитием боли;
- выработать правильный стереотип движений в повседневной жизни и корректный двигательный паттерн при осевой нагрузке, укрепить мышцы осевой стабильности по общегрупповой и/или индивидуальной программ;
- провести когнитивно-поведенческую терапию, физиотерапию и фармакологическую поддержку [41, 42].

Данная стратегия позволяет максимально снизить проявления боли и дисфункции позвоночника, отодвинуть или предотвратить малоинвазивные или большие хирургические вмешательства.

Пациент с рецидивирующей БС или перенесший острый эпизод должен знать о необходимости борьбы с модифицируемыми факторами риска (лишний вес, курение, длительное статическое напряжение в офисе или чрезмерные физические нагрузки и т. д.). Так, например, подъем тяжестей должен осуществляться только с согнутыми коленями при выпрямленной спине и прижатии груза к торсу обеими руками – осевая нагрузка в этом случае снижается с 450 до 200 %. В офисе и дома необходимо:

- оптимизировать эргономику рабочего места;
- сидя за столом, опираться на спинку стула, периодически наклоняясь вперед для разгрузки дорсальных отделов МПД (использовать эффект разгрузочного сидения);
- во время уборки сгибать ноги в коленях и работать обеими руками;
- в положении лежа сгибать ноги в коленных и тазобедренных суставах с той же целью.

В отношении физической нагрузки при выборе конкретных упражнений важно выполнять движения в безболевого диапазоне движений, а при выборе видов спорта – отдавать предпочтение динамическим прямолинейным упражнениям, таким как езда на велосипеде, плавание, быстрая ходьба и бег [21, 43].

Среди лиц молодого возраста, страдающих нарушением осанки и сколиозом со школьной скамьи, имеющих аномалии развития позвоночника, а также среди лиц с ранним ОА позвоночника крайне актуальной

является задача укрепления мышц осевой стабильности. На сегодняшний день в педиатрии и взрослой врачебной практике разработано несколько комплексов упражнений, которые выполняются в соответствии с конкретными реабилитационными задачами [44], например, динамические и изометрические упражнения с вовлечением параспинальных, подвздошно-поясничных мышц и мышц диафрагмы и брюшного пресса [45]. Регулярное выполнение упражнений значимо и сопоставимо с лекарственной терапией по своему обезболивающему эффекту, однако не противоречит последней и выступает в роли комбинации патогенетических подходов.

В соответствии с отечественными и международными рекомендациями по ведению пациентов с БС необходимо проводить противовоспалительную и обезболивающую терапию. Существенный лечебный эффект достигается при комбинированном применении патогенетически обоснованных в терапии БС препаратов (НПВП) коротким курсом 10–14 дней при обострении, миорелаксантов и витаминов группы В внутримышечно в течение 10 дней при корешковом синдроме, антиконвульсантов при нейропатической боли, симптоматических препаратов замедленного действия SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis) при дегенеративном поражении МПД и позвоночника, локальной инъекционной терапии и др.

Пациентам с острым эпизодом БС и высокой (более 6 баллов) интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале необходимо блокировать болевую афферентацию, так как длительность болевого эпизода коррелирует с риском ее хронизации и формированием доминирующего болевого очага восприятия боли в коре головного мозга (процесс центральной сенситизации).

НПВП выступают неотъемлемым компонентом лечения БНС [46]. Универсальным механизмом лечебного эффекта является способность НПВП угнетать активность ферментов циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и -2) для неселективных форм НПВП (кеторолак, диклофенак, ибупрофен, напроксен, индометацин), что может провоцировать нежелательные реакции. Селективные формы НПВП угнетают в основном активность фермента ЦОГ-2 (нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб), что предотвращает развитие язтрогении. За счет селективного действия нимесулида на ЦОГ-2 не нарушается синтез простагландинов с цитопротекторным эффектом в слизистой оболочке желудка, снижается риск развития эрозий и язв желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений, энтеро-/колопатий. Это особенно актуально для лиц раннего молодого возраста с БС, так как они представляют собой контингент интенсивно учащих или активно работающих лиц, нередко в условиях стресса высокого уровня, являющегося дополнительным фоновым состоянием для развития побоч-

ных эффектов неселективных НПВП. К последним относятся не только НПВП-гастропатия, но и артериальная гипертензия в молодом возрасте, впервые развившийся тромбоз венозного русла и крайне редко — острое почечное повреждение [47].

Хороший профиль безопасности селективных НПВП позволяет их применять длительно у пациентов с затяннувшейся БС или хронической БС, что нередко встречается при врожденных аномалиях скелета, тяжелом ОА позвоночника [47–49]. В исследовании с участием 56 пациентов в возрасте от 20 до 23 лет с установленным диагнозом дорсопатии (остеохондроз позвоночника) 15-дневный курс нимесулида продемонстрировал значимое снижение интенсивности боли в спине на 5-й и 10-й дни приема, отсутствие жалоб на диспепсические явления и, как следствие, полную приверженность к терапии среди молодых лиц [50].

В исследовании ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» Минобрнауки России с участием 1048 больных более длительный (около месяца) прием нимесулида продемонстрировал значимо меньшую частоту формирования множественных эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста по сравнению с пожилыми ( $p < 0,01$ ), по результатам эзофагогастродуоденоскопии [51]. Таким образом, одним из самых оптимальных с точки зрения эффективности и безопасности, а также стоимости является препарат нимесулид (Найз), способный оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Обезболивающее действие нимесулида (Найз) обеспечивается за счет снижения синтеза простагландина E<sub>2</sub>, снижения экспрессии ЦОГ-2 и блокады фосфолипазы A<sub>2</sub>. Подавление воспаления происходит за счет снижения синтеза интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и подавления активности матриксной металлопротеиназы 1–9 гена *ADAMTS5* и, что особенно актуально для нашей когорты больных, хондропротективного эффекта (усиление синтеза протеогликанов, подавление апоптоза клеток, снижение перекисного окисления липидов).

Нимесулид, в частности, показан для лечения острой боли, при которой воспаление является преобладающим компонентом. Направленное против гипералгезии действие нимесулида, диклофенака, целекоксиба и рофекоксиба было изучено у пациентов с ревматоидным артритом, страдающих от острой воспалительной гипералгезии, связанной с ревматическим заболеванием, сопровождающимся болью. После приема внутрь 1 дозы все НПВП уменьшали воспалительную гипералгезию в ответ на механическую стимуляцию. Однако при применении нимесулида начало действия было более быстрым в сравнении с другими исследуемыми препаратами, а эффект был замечен уже через 15 минут после применения только у пациентов, получивших нимесулид [52].



В европейском популяционном исследовании, подтвердившем относительно высокий профиль безопасности нимесулида в отношении развития язв и кровотечений верхних отделов ЖКТ, риск развития серьезных ЖК-осложнений в одной из областей Италии за период с 2001 по 2008 г. среди 588 827 лиц, получавших различные НПВП, составил 0,5 %. Суммарно НПВП значимо повышали риск развития патологии ЖКТ (относительный риск 3,28; 95 % доверительный интервал 2,86–3,71). Однако индивидуальные значения этого риска существенно различались. Нимесулид демонстрировал наиболее низкий риск гепатотоксических реакций, инфаркта миокарда и других сосудистых событий, сахарного диабета [53, 54].

Нимесулид – это НПВП, который не является субстратом для цитохрома P450 (CYP2C9), что подразумевает более низкий риск его лекарственных взаимодействий по сравнению с другими препаратами этой группы. Важно также отметить, что у пациенток молодого возраста, принимающих эстрогенсодержащие препараты (пероральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию) нимесулид имеет определенные преимущества, например, перед молекулой эторикоксиба: Найз не вступает во взаимодействие с этими препаратами, поэтому у женщин старше 18 лет Найз не повышает риск тромбообразования и венозных тромбоэмболий. Нимесулид можно принимать в гранулах или таблетках по 100 мг 2 раза в сутки до 15 дней. Анальгетический эффект Найз наблюдался через 20 мин, а максимальная концентрация – через 2–3 ч после приема [55, 56].

### Заключение

БС у лиц молодого возраста (14–35 лет) может иметь причины, уходящие своими корнями в подростковый или даже более ранний детский период. Диагностика в таком случае может представлять немалые трудности для терапевта и врача общей практики, так как за «неспецифической болью в спине» могут скрываться патологические состояния, присущие детскому возрасту. Степень компенсации сколиоза, наследственно обусловленных аномалий развития позвоночника, выраженности ранних дегенеративных процессов, метаболических заболеваний скелета, не выявленных в школьные годы, диктует врачу нестандартный объем диагностических и лечебных мероприятий. В их число входят сбор семейного анамнеза и скрининг пациента на наличие воспалительной БС по критериям ASAS 2009 г., опрос по HADS, морфометрическая оценка стигм дисэмбриогенеза и оценка гипермобильного синдрома, расширенная лабораторная диагностика с определением показателей минерально-кальциевого обмена, рентгенодиагностика с функциональными пробами, применение МРТ или КТ позвоночника при отсутствии корешковой симптоматики. Активная вовлеченность пациента в немедикаментозное восстановительное лечение значимо улучшает его прогноз, а фармакологическая поддержка должна иметь здоровьесберегающую направленность и учитывать присутствие в патогенезе заболевания низкоинтенсивного воспаления. Выбор терапии для репродуктивно активной когорты пациентов осуществляется в пользу препаратов с максимальным профилем безопасности, к которым относятся среди прочих селективные НПВП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ikeda T., Sugiyama K., Aida J. et al. Socioeconomic inequalities in low back pain among older people: the JAGES cross-sectional study. *Int J Equity Health* 2019;18(1):15. DOI: 10.1186/s12939-019-0918-1
- Hillman M., Wright A., Rajaratnam G. et al. Prevalence of low back pain in the community: implications for service provision in Bradford, UK. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(3): 347–52. DOI: 10.1136/jech.50.3.347
- Smith E., Hoy D.G., Cross M. et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1462–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204680
- Miñana-Signes V., Monfort-Pañego M., Bosh-Bivià A.H., Noll M. Prevalence of low back pain among Primary School Students from the city of Valencia (Spain). *Healthcare (Basel)* 2021;9(3):270. DOI: 10.3390/healthcare9030270
- Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 2):S192–300. DOI: 10.1007/s00586-006-1072-1
- Климов Л.В., Акарачкова Е.С. Боль в спине. Возрастные метаморфозы боли. Клиническое руководство. М.: Изд-е Международного общества по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств, 2023.
- Klimov L.V., Akarachkova E.S. Back pain. Age-related metamorphoses of pain. *Clinical guidance*. Moscow: Publication of the International Society for the Study and Effective Control of Stress and Related Disorders, 2023. (In Russ.).
- Jones G.T., Macfarlane G.J. Epidemiology of low back pain in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005;90(3):31–6. DOI: 10.1136/adc.2004.056812
- Правдюк Н.Г., Шостак Н.А., Новикова А.В. Боль в спине у молодых: клинико-инструментальная характеристика с учетом отдаленных наблюдений. *Лечебное дело* 2021;3:81–91. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363
- Pravdyuk N.G., Shostak N.A., Novikova A.V. Back pain in young people: clinical and instrumental characteristics taking into account long-term observations. *Lechebnoe delo = General Medicine* 2021;3:81–91. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363
- Achar S., Yamanaka J. Back Pain in Children and Adolescents. *Am Fam Physician* 2020;102(1):19–28. PMID: 32603067
- Деменцов А.Б. Болезнь Пертеса: этиология, клиника, патогенез, методы лечения. *Медицинские новости* 2013;(7):18–24. Dementsov A.B. Perthes disease: etiology, clinical picture,



pathogenesis, treatment methods. *Medicinskie novosti = Medical news* 2013(7):18–24. (In Russ.).

11. Вёрткин А.Л., Шамуилова М.М., Кнорринг Г.Ю. и др. Профилактика и лечение боли в спине: Консенсусы экспертов. *Доктор.Ру* 2020;19(9):45–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52  
Vyortkin A.L., Shamuilova M.M., Knorring G.Yu. et al. Prevention and treatment of back pain: Expert consensus. *Doctor.Ru = Doctor.Ru* 2020;19(9):45–52. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-9-45-52
12. Климов Л.В., Акарачкова Е.С. Боль в спине у детей и подростков. Клинические рекомендации. СПб.: Скифия-принт; М.: Профмедпресс, 2021.  
Klimov L.V., Akarachkova E.S. Back pain in children and adolescents. Clinical recommendations. St. Petersburg: Scythia-print; Moscow: Profmedpress, 2021. (In Russ.).
13. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Почему диагноз анкилозирующего спондилита ставится поздно. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2009;1(3–4):19–24. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-50  
Bochkova A.G., Levshakova A.V. Why is the diagnosis of ankylosing spondylitis made late? *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2009; 1(3–4):19–24. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2009-50
14. Raychaudhuri S.P., Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun* 2014;48–9:128–33. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.015
15. Kiltz U., van der Heijde D., Mielants H. et al. PARE/EULAR patient initiative group. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1381–6. DOI: 10.1136/ard.2008.096073
16. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В. и др. Боль в спине у молодых: фокус на спондилоартрит (клиническое наблюдение). *Поликлиника* 2020;2:22–8. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363  
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Novikova A.V. et al. Back pain in young people: focus on spondyloarthritis (clinical observation). *Poliklinika = Polyclinic* 2020;2:22–8. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12363
17. Vadalà G., Russo F., Battisti S. et al. Early intervertebral disc degeneration changes in asymptomatic weightlifters assessed by t1ρ-magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(22):1881–6. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000554
18. Aebi M. The adult scoliosis. *Eur Spine J* 2005;14(10):925–48. DOI: 10.1007/s00586-005-1053-9
19. Чарнаштан Д.В., Цуканов А.Н., Николаев В.И. и др. Диагностика сколиоза и пути ее оптимизации. Практическое пособие для врачей. Гомель, 2015. Доступно по: [https://www.rcrm.by/download/posob\\_doctor/2015-12.PDF](https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2015-12.PDF)  
Charnashtan D.V., Tsukanov A.N., Nikolayev V.I. et al. Diagnosis of scoliosis and ways to optimize it. A practical guide for doctors. Gomel, 2015. (In Russ.). Available at: [https://www.rcrm.by/download/posob\\_doctor/2015-12.PDF](https://www.rcrm.by/download/posob_doctor/2015-12.PDF)
20. Зайдман А.М., Фомичев Н.Г., Калашникова Е.В., Аксенович Т.И. Механизмы наследования болезни Шейерманна. *Хирургия позвоночника* 2005;(4):77–81.  
Zaydman A.M., Fomichev N.G., Kalashnikova E.V., Aksenovich T.I. Mechanisms of inheritance of Sheyermann's disease. *Khirurgiya pozvonochnika = Spinal Surgery* 2005;(4):77–81. (In Russ.).
21. Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков. Пер. с англ. / Под ред. В.А. Широкова. М.: МЕДпресс-информ, 2013.  
Kremer Yu. Diseases of the intervertebral discs. Trans. from English/ Ed. by V.A. Shirokov. Moscow: MEDpress-inform, 2013. (In Russ.).
22. Колесов С.В., Снетков А.А., Сажнев М.Л. Хирургическое лечение деформации позвоночника при ахондроплазии. *Хирургия позвоночника* 2013;4:17–22.  
Kolesov S.V., Snetkov A.A., Sazhnev M.L. Surgical treatment of spinal deformity in achondroplasia. *Khirurgiya pozvonochnika = Spinal surgery* 2013;4:17–22. (In Russ.).
23. Раденска-Лоповок С.Г., Тимакова А.А., Кузин А.В., Мурyleв В.Ю. Алкаптонурия — морфологические изменения тканей суставов. Обзор литературы и собственные наблюдения. *Архив патологии* 2020;82(4):41–6. DOI: 10.17116/patol20208204141  
Radenska-Lopovok S.G., Timakova A.A., Kuzin A.V., Murylev V.Yu. Alkaptonuria is morphological changes in joint tissue. Literature review and own observations. *Arkhiv patologii = Pathology archive* 2020;82(4):41–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208204141
24. Rossi V., Lee B., Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2019;31(6):708–15. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000813
25. Krakow D. Skeletal dysplasias. *Clin Perinatol* 2015;42(2):301–19. DOI: 10.1016/j.clp.2015.03.003.
26. Куликова К.С., Тюльпак А.Н. Гипофосфатемический рахит: патогенез, диагностика и лечение. *Ожирение и метаболизм* 2018;15(2):46–50. DOI: 10.14341/omet9672  
Kulikova K.S., Tiulpakov A.N. Hypophosphatemic rickets: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and metabolism* 2018;15(2):46–50. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet9672
27. Eseonu K.C., Payne K., Ward S. et al. Chronic low back pain occurring in association with hypermobility spectrum disorder and Ehlers–Danlos syndrome. *Int J Spine Surg* 2021;15(3):449–57. DOI: 10.14444/8067
28. Goode A.P., Cleveland R.J., Schwartz T.A. et al. Relationship of joint hypermobility with low Back pain and lumbar spine osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):158. DOI: 10.1186/s12891-019-2523-2
29. Дисплазия соединительной ткани. Клинические рекомендации. Проект. Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Доступно по: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Клинические%20рекомендации%20Дисплазии%20соединительной%20ткани%20\(проект\).pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Клинические%20рекомендации%20Дисплазии%20соединительной%20ткани%20(проект).pdf)  
Connective tissue dysplasia. Clinical recommendations. Project. The Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT). (In Russ.). Available at: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Клинические%20рекомендации%20Дисплазии%20соединительной%20ткани%20\(проект\).pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/Клинические%20рекомендации%20Дисплазии%20соединительной%20ткани%20(проект).pdf)
30. Куценко В.А., Продан А.И. Классификация спондилолистеза Н.И. Хвисяюка. *Хирургия позвоночника* 2008;(4):072–7. DOI: 10.14531/ss2008.4.72-77  
Kutsenko V.A., Prodan A.I. Classification of spondylolisthesis N.I. Khvisyuka. *Khirurgiya Pozvonochnika = Russian Journal of Spine Surgery* 2008;4:072–7. (In Russ.). DOI: 10.14531/ss2008.4.72-77
31. Karademir M., Eser O., Karavelioglu E. Adolescent lumbar disc herniation: Impact, diagnosis, and treatment. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2017;30(2):347–52. DOI: 10.3233/BMR-160572
32. Diamond S., Borenstein D. Chronic low back pain in a working-age adult. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(4):707–20. DOI: 10.1016/j.berh.2006.04.002
33. Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Саклакова В.С. и др. Дегенеративная болезнь диска у молодых: цитокиновый профиль и факторы ангиогенеза. *Вестник РГМУ* 2021;6:81–9. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.061  
Novikova A.V., Pravdyuk N.G., Saklakova V.S. et al. Degenerative disc disease in the young: cytokine profile and angiogenesis factors. *Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University* 2021; 6:81–9. (In Russ.) DOI: 10.24075/vrgmu.2021.061
34. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Новикова А.В. Боль в спине у молодых: алгоритм ведения в практике врача первичного звена. *Клиницист* 2022;16(3):48–57. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K674  
Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Novikova A.V. Back pain in young people: algorithm of management in practice of primary physician. *Klinicist = The Clinician* 2022;16(3):48–57. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K674

35. Pravdyuk N.G., Novikova A.V., Shostak N.A. et al. Immunomorphogenesis in degenerative disc disease: the role of proinflammatory cytokines and angiogenesis factors. *Bio-medicines* 2023;11(8):2184. DOI: 10.3390/biomedicines11082184
36. Девликамова Ф.И., Хабиров Ф.А. Миофасциальный болевой синдром: практическое развитие теоретических оснований. *Российский журнал боли* 2020;18(3):39–47. DOI: 10.17116/pain20201803139  
Devlikamova F.I., Khabirov F.A. Myofascial pain syndrome: practical development of theoretical foundations. *Rossiiskij zhurnal boli = Russian Journal of Pain* 2020;18(3):39–47. (In Russ.) DOI: 10.17116/pain20201803139
37. Setton L.A., Chen J. Cell mechanics and mechanobiology in the intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(23):2710–23. DOI: 10.1097/01.brs.0000146050.57722.2a
38. Lotz J.C., Colliou O.K., Chin J.R. et al. Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23(23):2493–506. DOI: 10.1097/00007632-199812010-00004
39. Данилов А.Б., Курганова Ю.М. Офисный синдром. *РМЖ* 2011;30:1902.  
Danilov A.B., Kurganova Yu.M. Ofisnyy sindrom. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2011;30:1902. (In Russ.)
40. Heymans M.W., van Tulder M.W., Esmail R. et al. Back schools for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000261. DOI: 10.1002/14651858.CD000261.pub2
41. Кудрявцева И.П., Сафонова Г.Д., Бердюгин К.А. Состояние паравертебральных мышц при заболеваниях позвоночника. Современные проблемы науки и образования 2015;5:166. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22104>  
Kudryavtseva I.P., Safonova G.D., Berdyugin K.A. The condition of the paravertebral muscles in diseases of the spine. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2015;5:166. (In Russ.)
42. Сергеев А.В. Боль в нижней части спины: терапия с позиции доказательной медицины и новые возможности. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2013;3:78–85. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2346  
Sergeev A.V. Pain in the lower back: therapy from the perspective of evidence-based medicine and new opportunities. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2013;3:78–85. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2346
43. Krimer M., van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. *Low back pain (non-specific)*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):77–91. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.004
44. Мищенко И.А., Черных С.В. Специальные физические упражнения в коррекции мышечного дисбаланса у девочек 7–8 лет с асимметричной осанкой и сколиозом. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта* 2023;1(215):334–8. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2023.01.p334-338  
Mishchenko I.A., Chernykh S.V. Special physical exercises to correct muscle imbalance in girls 7–8 years old with asymmetrical posture and scoliosis. *Ucheny'e zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta = Scientific notes of the P.F. Lesgaft University* 2023;1(215):334–8. (In Russ.) DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2023.01.p334-338
45. Матишев А.А., Чернуха С.М., Лагода С.О. Особенности использования специальных упражнений, направленных на укрепление мышц осевой стабильности и развитие проприоцепции у юных легкоатлетов. *Физическая культура, спорт – наука и практика* 2018;1:94–100.  
Matishev A.A., Chernukha S.M., Lagoda S.O. Features of the use of special exercises aimed at strengthening the muscles of axial stability and the development of proprioception in young athletes. *Fizicheskaya kul'tura, sport – nauka i praktika = Physical education, sports – science and practice* 2018;1:94–100. (In Russ.)
46. Roelofs P.D., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3. Review
47. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология* 2015;9(1):4–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23  
Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2015;9(1):4–23. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
48. Алексеев В.В. Диагностика и лечение острых поясничных болей. *Consilium Medicum* 2009;11(2):42–6.  
Aleksseev V.V. Diagnostika i lechenie ostrykh pojasnichnykh boley. *Consilium Medicum* 2009;11(2):42–6. (In Russ.)
49. Эрдес Ш.Ф. Неспецифическая боль нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М., 2008.  
Erdes Sh.F. Nonspecific pain in the lower back. *Clinical recommendations for district therapists and general practitioners*. Moscow, 2008. (In Russ.)
50. Кожамхметова Р.А. Оценка эффективности применения нимесулида у пациентов молодого возраста с дорсалгиями, вызванными клинической манифестацией остеохондроза позвоночника. *Наука и здравоохранение* 2014;5:73–5.  
Kozhakhmetova R.A. Evaluation of the effectiveness of nimesulide in young patients with dorsalgia caused by clinical manifestations of spinal osteochondrosis. *Nauka i zdavookhranenie = Science and health* 2014;5:73–5. (In Russ.)
51. Каратеев А.Е. Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта. *Лечащий врач* 2014;7:51.  
Karateev A.E. Comparative assessment of the effect of nimesulide on the upper gastrointestinal tract. *Lechashchij vrach = Attending doctor* 2014;7:51. (In Russ.)
52. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin* 2016;32(1):23–36. DOI: 10.1185/03007995.2015.1100986
53. Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(4):365–75. DOI: 10.1002/pds.3385
54. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfe A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13(11):e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018
55. Кнорринг Г.Ю., Вёрткин А.Л. «Правильный» нимесулид: взгляд фармаколога. *Доктор.Ру* 2019;10(165):38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42  
Knorring G.U., Vyortkin A.L. 'Correct' Nimesulide: A Pharmalogist's Opinion. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2019;10(165):38–42. (In Russ.) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-38-42
56. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления противовоспалительного и анальгетического эффекта таблетированных нимесулидов и диклофенака натрия при подагрическом артрите: рандомизированное исследование. *Научно-практическая ревматология* 2008;46(1):55–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-854  
Kudyaeva F.M., Barskova V.G., Nasonova V.A. Comparison of speed of anti-inflammatory and analgesic effect appearance of nimesulid and diclofenac sodium tablets in gout arthritis: a randomized study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2008;46(1):55–9. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2008-854

**Вклад авторов**

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

Н.А. Шостак: руководство исследованием, научное редактирование рукописи;

Н.Г. Правдюк: анализ литературы, научное редактирование рукописи;

А.В. Новикова: анализ литературы, написание текста.

**Authors' contributions**

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

N.A. Shostak: research management, scientific editing of the manuscript;

N.G. Pravdyuk: literature analysis, scientific editing of the manuscript;

A.V. Novikova: literature analysis, writing the text.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

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

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией «Доктор Реддис», что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Conflict of interest.** The article was published with the support of the Doctor Reddis, which did not influence the authors' own opinion.

**Финансирование.** Исследование проведено со спонсорской поддержкой компании «Доктор Реддис».

**Financing.** The study was performed with the support of the Doctor Reddis.

## ДИСЛИПИДЕМИЯ – 2024: ВРЕМЯ ПОБЕЖДАТЬ

*Без холестерина нет атеросклероза!*

Н.Н. Аничков (1885–1964),  
основоположник липидной теории атеросклероза

*Симпозиум с таким названием прошел при поддержке компании «ЭГИС» на Российском национальном конгрессе кардиологов в 2023 г. в Москве. Эксперты обсуждали вопросы профилактики и лечения дислипидемий с разными степенями сердечно-сосудистого риска (ССР). По мнению всех выступавших на симпозиуме, достижение и удержание целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз и улучшающими сердечно-сосудистые исходы. Согласно последним отечественным и европейским клиническим рекомендациям, пациентам групп высокого и очень высокого риска показаны статины с эзетимибом, причем предпочтительно в фиксированных комбинациях (ФК). Подробнее о таких комбинациях, доказательной базе и доступности статинов и эзетимиба для российских пациентов вы узнаете в этом материале.*

### ИНТЕРЕСНО!

Российский национальный конгресс кардиологов 2023 г. считается юбилейным: 60 лет назад было основано Российское кардиологическое общество, главный организатор таких форумов, и компания «ЭГИС» в этом году отмечает 110-летний юбилей со дня своего основания. В 1913 г. в Будапеште венгерский фармацевт Шандор Балла вместе со швейцарским доктором Альбертом Вандером основали завод по производству лекарств, из которого и выросла компания. Сегодня «ЭГИС» является одним из ведущих фармацевтических предприятий по производству дженерических лекарственных средств в Центральной и Восточной Европе, его продукция доступна населению 62 стран.

### «Бремя дислипидемии в России – где мы?»

Так назвал свое выступление на конгрессе кардиологов профессор Марат Владиславович Ежов, д.м.н., главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, президент Национального общества по изучению атеросклероза.

«Именно наш соотечественник Николай Николаевич Аничков, крупнейший российский и советский патологоанатом, генерал-лейтенант медицинской службы, открыл ведущее значение липидов, главным образом холестерина (ХС), в морфо- и патогенезе атеросклероза, – рассказал М.В. Ежов. Это достижение было признано одним из 10 важнейших открытий медицины XX в. Публикация, где впервые описывалось это открытие, появилась в немецком журнале в 1913 г. Основой для липидной теории атеросклероза Н.Н. Аничкова послужили опыты с кормлением кроликов чистым ХС. Таким образом удалось воспроизвести у животных изменения в аорте, подобные атеросклерозу у человека.

«Сегодня каждый второй взрослый россиянин, – напомнил эксперт, – страдает гиперхолестеринемией, каждый четвертый – гипертриглицеридемией, каждый пятый-шестой – гиперлипопротеидемией. Это требует от отечественного здравоохранения значительно усилить борьбу с данными расстройствами». По мнению докладчика, идеальным сценарием повышения эффективности борьбы с атеросклерозом в таком ключевом направлении, как скрининг на дислипидемию, стало бы определение уровня ХС у всех лиц в возрасте до 18 лет, а еще лучше – в первое десятилетие жизни, что открыло бы возможности для обследования также и родителей. Возраст до 18 лет мог бы стать оптимальным временным окном не только для установления диагноза наследственного нарушения липидного обмена, но и для начала лечения. Именно такой подход считается клинически и экономически эффективным.

На сегодняшний день рекомендуется скрининг, включающий анализ крови с определением липидного профиля, для стратификации ССР по шкале системной оценки коронарного риска (Systematic COronary

Значения липидного спектра, ммоль/л

Категория риска	Триглицериды	ХС-нелПВП	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	
				Мужчины	Женщины
Низкий	<1,7	–	<3,0	>1,0	>1,2
Умеренный		–	<2,6		
Высокий		<2,6	<1,8		
Очень высокий		<2,2	<1,4		

**Примечание.** ХС-нелПВП – холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

**Розулип<sup>®</sup> Плюс**  
Розувастатин / Эзетимиб

**Торвазин<sup>®</sup> Плюс**  
Аторвастатин / Эзетимиб

**ЛИПОБОН<sup>®</sup>**  
Эзетимиб

**КОГДА СТАТИНА НЕДОСТАТОЧНО**

**Первая комбинация**  
розувастатина и эзетимиба  
в одной капсуле<sup>1</sup>

**Первая и единственная комбинация**  
аторвастатина и эзетимиба  
в одной капсуле<sup>2</sup>

**Новый эзетимиб**  
европейского  
качества<sup>3</sup>

**EGIS**

<sup>1</sup>По данным IQVIA, 2019.

<sup>2</sup>Государственный реестр лекарственных средств.

<sup>3</sup>Общая характеристика лекарственного препарата Липобон<sup>®</sup> (регистрационное удостоверение ЛП-№(000387)-(ПГ-РУ).

**Рис. 1.** Гиполипидемические препараты компании «ЭГИС»

Risk Evaluation 2, SCORE2) всем, кто старше 40 лет. Так указано в российских клинических рекомендациях «Нарушения липидного обмена» 2023 г.\* (далее Рекомендации – 2023) и аналогичных европейских документах. Докладчик представил целевые и оптимальные значения липидного спектра, указанные в Рекомендациях – 2023 (см. таблицу).

Медикаментозную терапию дислипидемии можно начать только после оценки общего риска развития ССЗ; обсуждение с пациентом особенностей приема препаратов и определение целевого уровня ХС-ЛПНП – в соответствии с категорией риска. Дальнейшее лечение проводится согласно российским и европейским рекомендациям.

\*Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. (Электронный ресурс.) Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1) (дата обращения: 25.10.2023).



Всем пациентам с дислипидемией рекомендована терапия статинами в дозах, необходимых для достижения целевых уровней. Больным, не достигшим целевых показателей на фоне максимально переносимых доз статинов, показан переход на комбинированную терапию. Первая комбинация – статин и эзетимиб, предпочтительно использование ФК.

#### Две фиксированные комбинации

Как подчеркнул М.В. Ежов, в последних отечественных клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена, утвержденных Минздравом России в 2023 г., присутствуют 2 зарегистрированные ФК компании «ЭГИС»: розувастатин + эзетимиб (Розулип Плюс®), а также аторвастатин + эзетимиб (Торвазин Плюс®) (рис. 1).

«Обращаю ваше внимание, коллеги, – сказал эксперт, – что в национальных рекомендациях 2023 г. изложен новый взгляд на стартовую терапию дислипидемии наиболее тяжелого течения. У пациентов с очень высоким риском и недостижением целевых уровней ХС-ЛПНП на фоне максимально переносимых доз названных мной комбинаций рекомендовано добавить ингибитор пропротеинконвертазы субтилин/кексин типа 9 (PCSK9) – алирокумаб (или эволокумаб) либо инклизирин. Это инновационный гиполипидемический препарат, ингибирующий синтез белка PCSK9 в так называемом процессе РНК-интерференции».

В случае значительного повышения уровня ХС-ЛПНП у больных очень высокого (>4,0 ммоль/л) риска рекомендуется инициальное назначение статинов розувастатина или аторвастатина с эзетимибом, предпочтительно в составе комбинированных препаратов. Следует не тратить время на титрацию дозы статина, а сразу назначать ФК статина с эзетимибом. Что же касается больных экстремального или очень высокого (>5,0 ммоль/л) риска со значительным повышением уровня ХС-ЛПНП, то им, согласно российским и европейским рекомендациям, показано инициальное назначение вместе со статином (в максимально переносимой дозе) эзетимиба, а также алирокумаба (или эволокумаба) либо инклизирана.

При недостижении целевого уровня ХС-ЛПНП пациентам без семейной гиперхолестеринемии, но с очень высоким риском на фоне уже применяемой терапии максимально переносимыми дозами статина с эзетимибом или без него рекомендовано добавить алирокумаб, эволокумаб или инклизирин с целью первичной профилактики ССЗ.

#### Имитационная модель с пятилетним горизонтом

Как рассказал М.В. Ежов, в 2020 г. международной группой ученых, участником которой был и сам докладчик, на основе базы данных Глобального исследования бремени болезней международного Института показателей здоровья и оценки (Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME) для 6 стран была раз-

работана имитационная модель с пятилетним горизонтом (2020–2024 гг.). Модель включала 3 сценария: терапия согласно стандартным клиническим подходам до начала 2020-х годов (сценарий 1), а также интенсифицированное лечение статином и эзетимибом в качестве свободной (2) либо фиксированной (3) комбинации.

Согласно результатам работы, сценарии интенсифицированного лечения 2 и 3 по сравнению со «стандартным сценарием» приведут к относительному сокращению случаев сердечно-сосудистых осложнений (точка основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) на 5,4 и 6,4 %. Таким образом, для сценария 3 (ФК) модель показала заметно лучшие показатели относительного снижения MACE, чем для свободной комбинации. В России эффект от применения свободной или ФК эзетимиба и статина (розувастатина или аторвастатина) составит 406 238 предотвращенных случаев тяжелых кардиологических осложнений.

#### «Современные подходы к интенсификации липидснижающей терапии»

Так называлось выступление члена-корреспондента РАН профессора Григория Павловича Арутюнова, главного внештатного специалиста терапевта Департамента здравоохранения города Москвы, президента Евразийской ассоциации терапевтов, члена правления Общества специалистов по сердечной недостаточности, вице-президента Российского научного медицинского общества терапевтов, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заслуженного врача Российской Федерации.

Как подчеркнул докладчик, по сравнению со 2-й половиной прошлого века мы наблюдаем кардинальную смену ландшафта атеросклероза. В прошлом болезнь поражала преимущественно белых мужчин среднего возраста в развитых странах. Сегодня же основное бремя атеросклероза несет население развивающихся стран. Женщины, молодые люди, представители различных этнических групп и очень пожилые люди все чаще страдают от острого коронарного синдрома. Итак, атеросклероз не щадит никого и развивается в любом возрасте, независимо от расы, этноса, уровня дохода.

Кардиологи прошлого поколения считали, что атеросклероз – заболевание, связанное с накоплением липидов, и что основной патогенетический фактор развития болезни – это окисление ЛПНП, тогда как холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) защищает от атеросклероза.

«Мы же полагаем, – заметил Г.П. Арутюнов, – что воспаление связывает дислипидемию и другие факторы риска с атеросклерозом, что нативные или

агрегированные ЛПНП стимулируют атерогенез и что причинный фактор атеросклероза — это триглицериды. И мы уже не думаем, что наиболее уязвимые бляшки — это фиброатеромы с тонкой капсулой. Сегодня считается, что термин «уязвимая бляшка» неверный.

Все более частой причиной артериального тромбоза у современного пациента становится поверхностная эрозия. И вместо пессимистического взгляда прошлых лет, согласно которому атеросклероз — неизбежное, устойчивое и дегенеративное сопровождение старения, сложилось новое представление. Мы считаем, что атеросклероз развивается эпизодически, может регрессировать, а образ жизни и медицинские меры способны моделировать этот процесс.

### ЭТО ИНТЕРЕСНО

Японский ученый Акира Эндо, открывший эру статинов в кардиологии, родился в 1933 г. В 1979 г. Эндо доказал, что препарат мевастатин (был получен из организмов *Aspergillus terreus* — патогенных грибов-сапрофитов, распространенных повсеместно) снижает содержание ХС в крови собак и обезьян. «Мевастатин из-за серьезных побочных эффектов не нашел применения в практике. Но его открытие позволило разработать безопасные лекарства против дислипидемии», — рассказал Григорий Павлович Арутюнов.

«Препаратами 1-й линии в коррекции дислипидемии, — подчеркнул Г.П. Арутюнов, — являются статины». Эзетимиб — обязательное лекарство во 2-й линии. Моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб или инклизуман) могут применяться во 2-й либо 3-й линиях, но только как третий препарат.

Оценке эффективности и безопасности статинов было посвящено несколько крупных метаанализов. В одном из них, завершеном в 2019 г., участвовало 186 854 пациента разных возрастов. Эффективность 5-летнего лечения оценивали по степени снижения риска кардиологических событий в ответ на достигнутое снижение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л. Во всех возрастных группах терапия статинами как в обычном, так и в интенсивном режиме снижала риск развития основных сосудистых событий на 21 % в ответ на уменьшение уровня ХС-ЛПНП на 1 ммоль/л. Тот же метаанализ показал, что статины практически не повышают риск развития рака. «Профиль переносимости статинов достаточно благоприятен, — заметил докладчик. — Но все же это не идеально безопасные препараты». Однако применение этих средств у многих миллионов пациентов позволило сформировать огромный опыт ведения больных с такими осложнениями тера-

пии статинами, как миалгии, повышение уровней АЛТ/АСТ (аланинаминотрансфераза/аспартатамино-трансфераза) и некоторые другие. В результате появились четкие «дорожные карты» для таких больных, алгоритмы динамического наблюдения, лекарственной коррекции и т.д. Поэтому сегодня отменять статины приходится для совсем немногих больных с осложнениями.

«Но почему лечащий кардиолог идет на это только в случае крайней необходимости? Можно ли отменять статины? — спросил докладчик. — Обратимся к результатам крупного французского когортного исследования, где участвовало свыше 120 тыс. пожилых больных, принимавших статины для первичной профилактики ССЗ. Достаточно было всего на 2,4 года отменить эти лекарства, и риск госпитализации в связи с кардиологическими событиями вырос на 33 %. Думаю, комментарии излишни».

На сегодня хорошо изучена так называемая мощность статинов, как заметил эксперт. Наибольшей «мощностью» из всех статинов, присутствующих на фармацевтическом рынке РФ, обладают аторвастатин и розувастатин. Эти препараты в дозе 10 мг уменьшают уровень ХС-ЛПНП на 38 и 48 % соответственно (симвастатин — на 28 %). Любое удвоение дозы статина, согласно хорошо известному «правилу 6 %», прибавляет 6 % к «мощности». В дозе 40 мг аторвастатин и розувастатин снижают уровень ХС-ЛПНП на 50 и 60 %, а симвастатин — только на 40 %.

Эффективность 2 наиболее «мощных» статинов подтверждена многими исследованиями. Так, например, запланированное на 5 лет исследование по оценке эффективности терапии розувастатином JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 2009 г. было закончено уже через 1,9 года. Ведь результаты оказались более чем убедительными: снижение частоты инфарктов на 54 %, инсультов — на 48 %, потребности в реваскуляризации — на 46 %. Англо-скандинавское исследование кардиологических исходов Группы по снижению уровня липидов ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) 2003 г. показало, что аторвастатин уменьшает риск инфаркта на 45 %, инсульта — на 27 %, а общих коронарных осложнений — на 29 %.

Как рассказал докладчик, несмотря на все большую частоту назначения высокоинтенсивной терапии статинами, так же как и на увеличение ее продолжительности для все большего числа больных в мире, число пациентов, достигающих на таком лечении целевых уровней ХС-ЛПНП, практически не меняется.

Вот что показало исследование Европейского общества кардиологов об образе жизни, факторах риска и терапевтическом ведении пациентов с коронарными заболеваниями из 24 европейских стран EUROASPIRE IV ( $n = 6905$ ), проведенное в 2 этапа в 2013–2015 и 2016–2018 гг. Несмотря на увеличение от 1-го ко 2-му этапу

числа больных на интенсивной терапии статинами с 30 до 50 %, доля пациентов, достигших целевого уровня ХС-ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, выросла лишь на 12 % (с 20 до 32 %).

«И только внедрение в клиническую практику, — подытожил Г.П. Арутюнов, — свободных и фиксированных комбинаций статинов с эзетимибом, а затем и комбинаций с гиполипидемическими препаратами новых поколений позволило нам благодаря взаимодополнению этих медикаментов по разным механизмам действия продвинуться далеко вперед в борьбе с атеросклерозом. Использование ФК заметно приумножает такой успех. Это связано с повышением приверженности пациента, который принимает только одну таблетку вместо двух.

### «Новые рекомендации – 2023: шаг вперед»

Доклад с таким названием представила Асият Сайгидовна Алиева, д.м.н., руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Докладчик остановилась на 2 аспектах ведения пациентов с дислипидемиями, упоминаемых в рекомендациях 2023 г., которым, по мнению А.С. Алиевой, уделяется недостаточно внимания.

Во-первых, речь идет о липопротеине (а) [Лп(а)]. Так называется частица ХС-ЛПНП с дополнительным белком, «окутывающим» данную молекулу. Эта биологическая «клейкая лента» называется апопротеин (а) или апо (а). Подобная лента делает жировые глобулы Лп(а) одними из наиболее липких частиц в нашем организме. Таким образом, именно Лп(а), а не «обычный» ХС-ЛПНП, является наиболее важной молекулой, ответственной за отложения ХС и других липидов на артериальных стенках.

Распространенность повышенного (>50 мг/дл) уровня Лп(а) очень велика. Население мира с подобным расстройством составляет примерно 1,43 млрд человек. При очень высоких уровнях Лп(а), например 100 и 150 мг/дл, риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности возрастает соответственно на 30 и 40 %.

Как сообщила Асият Сайгидовна, согласно рекомендациям, Лп(а) следует измерить хотя бы раз в жизни любому взрослому человеку. При уровне Лп(а) свыше 180 мг/дл ССР эквивалентен таковому при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (очень высокий риск). Уровень же свыше 50 мг/дл соответствует высокому риску. Также указанный уровень следует обязательно измерить у пациентов с отягощенным семейным анализом для рестратификации риска между умеренным и высоким.

«Зададимся вопросом, — предложила эксперт, — какова оптимальная основа для принятия решений при выборе гиполипидемической терапии — визуализация или показатели биохимических анализов?»

В российских и европейских рекомендациях 2023 г. указано, что всем пациентам с дислипидемией рекомендовано дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. У больных с выявленными атеросклеротическими бляшками (АСБ) следует реклассифицировать категорию риска от низкого и умеренного до высокого с целью более эффективного управления определяющими ССР факторами. У пациентов с коронарным атеросклерозом и значением кальциевого индекса свыше 100 единиц, по данным компьютерной томографии (КТ) сердца, рекомендовано реклассифицировать категорию риска от умеренного до высокого.

Таким образом, в рекомендациях 2023 г. визуализация, которая характеризует не факторы риска, а уже состоявшееся ССЗ, и менее доступна, чем лабораторные анализы, описывается как существенный, но отнюдь не первостепенный диагностический прием для выбора лекарственного лечения. Но вот в июле этого года в журнале «European Heart Journal» появилась статья L. Tokgozoglu и ее коллег «Great debate: lipid-lowering therapies should be guided by vascular imaging rather than by circulating biomarkers» («Большие дебаты: гиполипидемическая терапия должна основываться на визуализации сосудов, а не на циркулирующих биомаркерах»). «Правы ли наши зарубежные коллеги? — спросила эксперт. — Тот факт, что острые ишемические события становятся результатом разрыва или эрозии АСБ, как и четкая взаимосвязь между тяжестью атеросклеротических заболеваний и ССР, выявленная в многочисленных лучевых исследованиях, включая самое современное (КТ-коронароангиографию), позволяет надеяться на усиление роли визуализации в переводе пациентов на интенсифицированное гиполипидемическое лечение, в том числе с применением комбинаций статинов и эзетимиба».

Уже во многих исследованиях визуализацию применяли для оценки динамики морфологии АСБ на фоне различных способов гиполипидемической терапии. Одна из таких работ показала существенно более выраженное уменьшение объема АСБ за счет сокращения ее липидного ядра у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, получавших 6 месяцев ФК «аторвастатин и эзетимиб» или ФК «розувастатин и эзетимиб», по сравнению с больными, использовавшими монотерапию статинами (J. Masuda и др., 2015).

В другой работе (P.N. Meng и др., 2020) визуализация продемонстрировала, что при добавлении эзетимиба к статину, по сравнению с монотерапией статинами, наблюдается достоверно больший регресс бляшки по показателю более выраженного утолщения фиброзной капсулы (123 % vs 91 %) на фоне одновременного уменьшения объема атеромы (–1,4 % vs –0,3 %).

Из основных исследований эффективности комбинаций розувастатина и эзетимиба, а именно: многоцентрового рандомизированного исследования розувастатина и эзетимиба (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZetimibe, MRS-ROZE) 2016 г., исследования применения розувастатина и эзетимиба при гиперхолестеринемии (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia, I-ROSETTE) 2018 г. и международной многоцентровой двойной слепой плацебо-контролируемой работы АСТЕ (2011 г.), докладчик подробнее остановилась на последнем.

В исследовании АСТЕ оценивали эффективность применения ФК «эзетимиб и розувастатин» в сравнении с титрацией дозы розувастатина у 400 пациентов с высоким и умеренно высоким ССР, не достигших целевых значений ХС-ЛПНП. Оказалось, что при использовании комбинации препаратов с различными механизмами действия статистически значимо выше, чем в «группе титрации», выросла доля пациентов, достигших целевых значений ХС-ЛПНП. Следовательно, добавление эзетимиба является более эффективной стратегией гиполипидемической терапии, чем повышение дозы розувастатина.

**«Что нужно для успеха?»**

Так называлось выступление Надира Мигдатовича Ахмеджанова, к.м.н., ведущего научного сотрудника отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

«Американская кардиологическая ассоциация, — сказал докладчик, — недавно представила усовершенствованный подход к оценке сердечно-сосудистого здоровья, а именно 8 жизненно важных правил. Подход был обновлен по сравнению с парадигмой 2010 г., включавшей 7 правил, за счет добавления «здоровья сна» к жизненно важным правилам:

- 1) соблюдение диеты,
- 2) физическая активность,

- 3) ограничение воздействия никотина,
- 4) здоровье сна (комфортный сон не менее 8 ч),
- 5) поддержание нормального индекса массы тела,
- 6) контроль уровня липидов в крови,
- 7) контроль уровня глюкозы в крови,
- 8) контроль артериального давления.

Примечательно, что, по мнению кардиологов США, наибольший вклад в снижение смертности от ишемической болезни сердца в их стране внесла лекарственная коррекция гиперхолестеринемии.

К сожалению, в реальной жизни приверженность здоровому образу жизни во всем мире достигается с трудом. Так, по данным американского исследования, приверженность всем пяти (употребление фруктов и овощей, регулярные физические нагрузки, отсутствие ожирения, умеренное потребление алкоголя и отказ от курения) компонентам здорового образа жизни в США сократилась статистически значимо с 15 до 8 % за период с 1988 по 2006 г. С учетом сказанного миллионам людей в мире необходима медикаментозная коррекция уровня липидов. В настоящее время принята концепция двойного ингибирования ХС (рис. 2). Если блокировать только синтез ХС, то по механизму обратной связи усиливается его всасывание, а если только всасывание ХС, то повышается его синтез. Таким образом, наиболее эффективной представляется комбинированная терапия. Использование комплекса статина и эзетимиба, который подавляет и синтез, и абсорбцию ХС, является патогенетически обоснованным и экономически выгодным.

В подтверждение высокой эффективности комплексной терапии статинами и эзетимибом НаDIR Мигдатович привел результаты крупного исследования (n = 105 209). Оно продемонстрировало, что на фоне такого лечения целевой уровень ХС-ЛПНП был достигнут у 86 % пациентов и только для 14 % понадобилось добавление ингибиторов PCSK9. В то же время в результате монотерапии статинами целевого уровня удалось достичь лишь у 25 % больных (С.Р. Cannon и др., 2017).

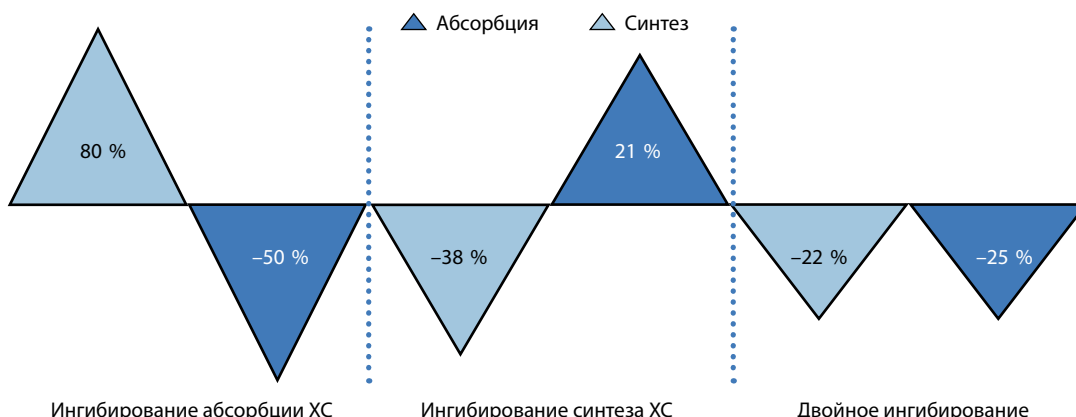


Рис. 2. Концепция двойного ингибирования холестерина (ХС)

Как заметил эксперт, у эзетимиба есть не только гиполипидемические, но и плеiotропные эффекты. В результате снижаются следующие показатели:

- концентрация маркеров оксидативного стресса в крови и моче,
- уровень С-реактивного белка,
- инсулинорезистентность у больных с СД 2-го типа,
- уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$ , увеличенное содержание которого в крови свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ;
- экскреция с мочой альбумина.

«Таким образом, – заметил Н.М. Ахмеджанов, – применение статинов и эзетимиба, как в фиксированных (Розулип® Плюс, Торвазин® Плюс), так и в свободных комбинациях (новый эзетимиб европейского качества

Липобон®, компания «ЭГИС»), является эффективной терапией дислипидемии. К сожалению, доступность этих лекарств снижена из-за того, что отечественные стационары не закупают фиксированные комбинации. В список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов входят только аторвастатин и симвастатин, но не розувастатин и эзетимиб. Фиксированные комбинации эзетимиба и статина также не включены в данный перечень льготных лекарств».

По мнению докладчика, общественные организации кардиологов и пациентов должны сделать все, что в их силах, чтобы изменить такую ситуацию.

*Подготовил к.м.н. Александр Рылов*



## РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2023 году

Андрияшкина Дарья Юрьевна (Москва)	Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)
Буланов Николай Михайлович (Москва)	Новикова Анна Владимировна (Москва)
Демидова Наталья Александровна (Москва)	Правдюк Наталья Григорьевна (Москва)
Зольникова Инна Владимировна (Москва)	Ребров Андрей Петрович (Саратов)
Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)	Смитиенко Илья Олегович (Москва)
Клименко Алеся Александровна (Москва)	Титова Наталия Владимировна (Москва)
Константинова Екатерина Владимировна (Москва)	Чикина Светлана Юрьевна (Москва)
Кондрашов Артём Александрович (Москва)	Чипигина Наталия Семёновна (Москва)
Котова Дарья Павловна (Москва)	Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)
	Щекочихин Дмитрий Юрьевич (Москва)

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу, позволившую значительно улучшить качество статей. Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.



*С уважением,  
главный редактор,  
заслуженный врач РФ,  
проф. Н.А. Шостак*

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
  - фамилия, имя, отчество полностью,
  - занимаемая должность,
  - ученая степень, ученое звание,
  - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
  - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](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, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными 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 подрисуночной 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** [klinitst@gmail.com](mailto:klinitst@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.**