

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

TOM 18  
VOL. 18

№ 1

1

2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

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

КЛИНИЦИСТ / THE CLINICIAN • TOM 18 / VOLUME 18 • 1 • 2024

# THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



**АТЕРОСКЛЕРОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ**

**АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ**

**ПАТОГЕНЕЗ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ**

**СИНДРОМ ЛЕМЬЕРА**

**АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ**

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

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

№ 1 <sup>ТОМ 18</sup> '24

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
**Издатель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва,  
Каширское шоссе, 24, стр. 15  
**Адрес редакции:**  
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел.: +7 (499) 929-96-19,  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto: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, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
*Руководитель проекта*  
**Н. В. Семенова**, [n.semenova@abvpress.ru](mailto: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. Условия использования статей в соответствии с лицензией CC BY 4.0.**

Периодичность: 4 выпуска в год.  
ISSN 1818-8338 (Print)  
ISSN 2412-8775 (Online)  
Клиницист. 2024. Том 18. № 1. 1–72.  
© Оформление, верстка.  
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024  
Отпечатано в типографии «Лайдер Принт», 142104, Московская обл., Подольск, ул. Свердлова, 26.  
Тираж 10 000 экз. Бесплатно  
<http://klinists.abvpress.ru>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

No 1 VOL. 18 '24

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"

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

**Publishing office:** Research Institute  
of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashir-  
skoye Shosse, Build. 15, Moscow, 115478.  
Tel.: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto: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, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**  
**Project Manager N.V. Semenova,**  
**[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  
PJ № 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. Terms of use  
of articles in accordance with CC BY 4.0  
license.**

Periodicity: 4 issues per year.  
ISSN 1818-8338 (Print)  
ISSN 2412-8775 (Online)  
The Clinician. 2024. Vol. 18.  
№ 1, 1–72.

© Design, layout  
PH "ABV-Press", 2024

10,000 copies.  
Free distribution.

Printed at the printing house  
"LIDER PRINT"  
26 St. Sverdlova, Podolsk,  
Moscow region 142104  
<http://klinitsist.abvpress.ru>

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTIES EDITORS

**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

### ОБЗОР

- А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, К.И. Огаркова*  
**Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия. . . . .** 12
- А.В. Клеменов*  
**Алкогольная кардиомиопатия: аспекты патогенеза и клиники . . . . .** 31
- Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова, А.В. Аишотов, О.А. Овдиенко*  
**Современные взгляды на патогенез дегенерации межпозвонковых дисков . . . . .** 37

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, В.Г. Грачев, Е.С. Клячина, И.Н. Курьянова, В.А. Веденский*  
**Показатели гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, мультифокальным атеросклерозом и факторами риска. . . . .** 49

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, А.С. Винокуров, Д.П. Котова, А.А. Гаспарян, П.А. Кашковская, А.Г. Макаев, М.С. Сапко*  
**Синдром Лемьера как редкая причина септической эмбологенной пневмонии (клинический случай). . . . .** 59
- В.Ю. Матвеев, О.В. Трушина, Д.Ю. Щекочихин, Н.М. Бабадаева, Е.В. Грачева, А.С. Шилова, А.П. Нестеров*  
**Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами, у пациента после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи (клинический случай). . . . .** 70

### ЛЕКЦИЯ

- А.А. Клименко, Н.А. Шостак, А.С. Гаффарова*  
**Стратегии антикоагулянтной терапии при различных клинических вариантах антифосфолипидного синдрома. . . . .** 78

### КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Тезисы статей победителей конкурса молодых ученых, врачей и студентов XII Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» . . . . .** 88

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ . . . . .

## CONTENTS

### REVIEW

- A.A. Klimenko, D. Yu. Andriyashkina, K.I. Ogarkova*  
**Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and ways of correction** .....12
- A.V. Klemenov*  
**Alcoholic cardiomyopathy: aspects of pathogenesis and clinic.** .....31
- N.A. Shnayder, V.V. Trefilova, A.V. Ashkhotov, O.A. Ovdienko*  
**Modern views on the pathogenesis of intervertebral disc degeneration** .....37

### ORIGINAL INVESTIGATION

- S.S. Vedenskaya, O.G. Smolenskaya, V.G. Grachev, E.S. Klyachina,  
 I.N. Kupriyanova, V.A. Vedensky*  
**Hemostasis parameters in patients with arterial hypertension, multifocal atherosclerosis  
 and risk factors.** .....49

### CASE REPORT

- N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, A.S. Vinokurov, D.P. Kotova, A.A. Gasparyan,  
 P.A. Kashkovskaya, A.G. Makaev, M.S. Sapko*  
**Lemierre's syndrome as a rare cause of septic pulmonary embolism (case report)** .....59
- V. Yu. Matveev, O.V. Trushin, D. Yu. Shechekochikhin, N.M. Babadaeva, E.V. Gracheva,  
 A.S. Shilov, A.P. Nesterov*  
**Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants in a patient after implantation  
 of a polypropylene mesh for inguinal hernia repair (clinical case).** .....70

### LECTION

- A.A. Klimenko, N.A. Shostak, A.S. Gafforova*  
**Strategies of anticoagulant therapy in various clinical variants of antiphospholipid syndrome.** .....78

### CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Abstracts of the articles of the winners of the competition of young scientists, doctors and students  
 of the XII All-Russian scientific and practical conference "Nesterov readings"** .....88

### INFORMATION FOR AUTORS .....92

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

# АТЕРОСКЛЕРОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ И ПУТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ

**А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, К.И. Огаркова**

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

**Контакты:** Дарья Юрьевна Андрияшкина [andryashkina.darya@yandex.ru](mailto:andryashkina.darya@yandex.ru)

Атеросклероз (АС) – это хроническое воспалительное заболевание сосудов, обусловленное различными факторами риска, в частности курением, ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией. Кроме того, в патогенез АС вовлечены такие сигнальные пути, как инфламмосома NLRP3, Toll-подобные рецепторы, пропротеин конвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, Notch и Wnt, которые связаны с воспалительной реакцией в организме человека. Терапевтическое воздействие на воспалительные пути, особенно на каскад реакций, регулируемый инфламмосомой NLRP3 и приводящий к продукции воспалительного интерлейкина-1 $\beta$ , может представлять собой новый путь лечения АС-заболеваний. В статье обобщены знания о клеточных участниках и ключевых сигнальных путях воспаления при АС, обсуждаются доклинические исследования, нацеленные на эти ключевые пути развития АС, клинические испытания, которые будут направлены на некоторые из этих процессов и эффекты подавления воспаления и атерогенеза.

**Ключевые слова:** атеросклероз, липопротеины низкой плотности, холестерин, воспаление, сосудистые клетки, иммунная клетка, сигнальный путь, инфламмосома NLRP3, пропротеин конвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, Notch-путь, Wnt-путь, липидснижающий препарат

**Для цитирования:** Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Огаркова К.И. Атеросклероз и воспаление: терапевтические мишени и пути воздействия. Клиницист 2024;18(1):12–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

## Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and ways of correction

**A.A. Klimenko, D. Yu. Andriyashkina, K.I. Ogarkova**

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

**Contacts:** Daria Yurievna Andriyashkina [andryashkina.darya@yandex.ru](mailto:andryashkina.darya@yandex.ru)

Atherosclerosis is a chronic inflammatory vascular disease caused by various risk factors, in particular smoking, obesity, high blood pressure, and dyslipidemia. In addition, such signaling pathways as NLRP3 inflammasome, toll-like receptors, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, Notch and Wnt, which are associated with the inflammatory response in the human body, are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. Therapeutic targeting of inflammatory pathways, especially the NLRP3 inflammasome pathway and the cascade of reactions regulated by it leading to the production of inflammatory interleukin-1 $\beta$ , may represent a new avenue for the treatment of atherosclerotic diseases. This article summarizes knowledge of the cellular participants and key inflammatory signaling pathways in atherosclerosis, discusses preclinical studies targeting these key pathways in atherosclerosis, clinical trials that will target some of these processes, and the effects of suppressing inflammation and atherosclerosis.

**Keywords:** atherosclerosis, low-density lipoproteins, cholesterol, inflammation, vascular cells, immune cells, signaling pathways, NLRP3 inflammasome, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, Notch pathway, Wnt pathway, lipid-lowering drugs

**For citation:** Klimenko A.A., Andriyashkina D. Yu., Ogarkova K.I. Atherosclerosis and inflammation: therapeutic targets and ways of correction. Klinitsist = The Clinician 2024;18(1):12–30. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K696>

## Введение

Атеросклероз (АС) — это заболевание, ключевым механизмом развития которого является хронический воспалительный процесс, развивающийся в интиме сосудов с участием различных клеток и липидов и опосредованный комплексом факторов риска [1, 2]. Традиционно это заболевание рассматривают в связи с накоплением в интиме артерий холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые индуцируют непрерывную инфильтрацию атеросклеротической бляшки (АСБ) иммунными клетками [3, 4]. Гипотезу о том, что АС является воспалительным заболеванием, впервые предложил Рассел Росс в 1999 г. [5]. Он основывался на том, что циркулирующие моноциты проникают в формирующуюся «липидную прослойку». Недавно появились сведения об антигенах, которые участвуют в инициации воспалительного процесса при АС. В результатах клинических исследований показано, что механизмы врожденного и приобретенного иммунитета могут способствовать развитию АС или подавлять его [6]. Так, полученные данные свидетельствуют о том, что в развитии и прогрессировании АС могут участвовать антигены, которые включают неоэпитопы, генерируемые окисленными ЛПНП, а также нарушенный клиренс апоптотических клеток [7, 8]. В недавних исследованиях выявлено нарушение регуляции иммунных клеток в АСБ, где у пациентов как с симптомами АС, так и без них выделена отдельная субпопуляция CD4<sup>+</sup> Т-клеток и макрофагов, которые были активированы, дифференцированы и повышали уровень интерлейкина 1β (ИЛ-1β) [9].

В целом взаимодействие между системным иммунным ответом и локальным процессом в бляшке приводит к ее прогрессированию и нестабильности. Новые данные свидетельствуют о том, что липопротеины (ЛП), богатые триглицеридами (ТГ), способствуют атерогенезу, на что указывают отрицательные плейотропные эффекты аполипопротеина СIII (Apolipoprotein CIII, ApoCIII) [10].

Метаболически-иммунная гипотеза АС основана на тесной связи между липидами и воспалением, которые совместно влияют на патогенез АС [11]. Следовательно, воспаление само по себе может привести к осложнениям прогрессирующего АС без традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. Учитывая сказанное, можно предполагать, что лечение обусловленных АС заболеваний, направленное на уменьшение воспалительных процессов, может быть эффективным. И хотя прямых доказательств того, что избирательное вмешательство в воспалительный процесс может улучшить исходы у пациентов с АС, нет [12], клинические исследования показывают, что уменьшение воспалительного ответа предупреждает развитие АС и его осложнений и может быть применено не только в теории, но и на практике [13]. Таким образом, для лечения заболеваний атеросклеротического (АС-) генеза пред-

ложен ряд интересных терапевтических стратегий, уменьшающих воспалительный процесс, включая ингибирование провоспалительных цитокинов и блокирование ключевых сигнальных путей воспаления [2]. Помимо традиционного управления сердечно-сосудистыми факторами риска и использования стандартных гиполипидемических препаратов, новые иммунотерапевтические средства могут быть направлены на регуляцию специфического иммунитета в АСБ [9].

В статье обобщены знания о клеточных участниках и ключевых сигнальных путях воспаления при АС, доклинических исследованиях, нацеленных на эти ключевые пути развития АС, и клинических испытаниях, которые направлены на некоторые из этих процессов. Большая часть понимания роли основных воспалительных сигнальных путей при АС основана на результатах самых последних экспериментальных и клинических исследований [2].

## Клетки, участвующие в развитии атеросклероза

Атеросклеротические бляшки представляют собой сложные структуры, которые образуются в процессе отложения в сосудистой стенке (в субэндотелиальном пространстве) ХС с участием иммунных и сосудистых клеток. Обсудим, как определенные нарушения в структуре или функции различных типов клеток способствуют воспалению сосудистой стенки, а также рассмотрим основные типы клеток, участвующих в развитии АС, и их основную роль.

### Сосудистые клетки

**Сосудистые эндотелиальные клетки.** Целостность эндотелиального барьера играет ключевую роль в поддержании баланса жидкости между системой кровообращения и тканями. Результаты исследований указывают на первоначальную дисфункцию эндотелия с последующим повышением уровня эндотелиальных факторов [14].

Являясь секреторными клетками, эндотелиальные клетки оказывают значительное паракринное и эндокринное действие посредством своего влияния на гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) или на циркулирующие элементы крови, такие как тромбоциты и лейкоциты. Они продуцируют и высвобождают различные вазоактивные вещества: эндотелин-1, оксид азота, простаглицлин, ангиотензин 2, молекулу адгезии клеток сосудов 1 (Vascular Cellular Adhesion Molecule-1, VCAM-1), молекулу межклеточной адгезии 1 (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM-1), а также фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF), которые регулируют расширение сосудов, агрегацию тромбоцитов и инфильтрацию моноцитов. Таким образом, регуляция целостности и функции эндотелия необходима для

поддержания сосудистого гомеостаза и предотвращения развития АС [15].

**Гладкомышечные клетки сосудов.** Являясь одними из основных типов клеток, представленных на всех стадиях развития АС, ГМКС играют как позитивную, так и негативную роль в развитии АСБ, что зависит от их фенотипа. Помимо синтетического есть и другие фенотипы – провоспалительный макрофагоподобный, остеогенный, адипоцитоподобный, а также фенотипы мезенхимальных стволовых и промежуточных клеток, фибромиоцитов. Поскольку ГМКС синтетического фенотипа могут стабилизировать фиброзную покрышку бляшки, они являются основными клетками, продуцирующими экстрацеллюлярный матрикс. Предполагают, что эти клетки могут играть позитивную роль при АС [16]. Однако комбинация одноклеточного секвенирования РНК выявила гораздо более разнообразные фенотипы ГМКС на различных стадиях АС. Показано, что нагрузка ГМКС липидами изменяет их фенотип на макрофагоподобный [17], и они уже обладают провоспалительными свойствами и способствуют уязвимости АСБ. Значительные различия фенотипов ГМКС в медиа, интима и бляшке влияют на конечную роль ГМКС в атерогенезе [17].

**Фибробласты.** В адвентиции они являются метаболически активными клетками и играют важную роль в развитии АС. Последние исследования показали, что адвентиция обеспечивает динамичную микросреду для регуляции как структурных, так и функциональных свойств всех 3 артериальных слоев. Важно отметить, что адвентициальные фибробласты могут быть первыми клетками в сосудистой стенке, которые отвечают на воспалительные и экологические раздражители [18]. Активированные фибробласты усиливают взаимодействие эндотелиальных клеток и ГМКС и регулируют их функции, а также вовлекают иммунные клетки в стенку сосуда [19].

Наиболее важные роли фибробластов при прогрессирующем АС заключаются в изменении воспалительной реакции, выработке белка экстрацеллюлярного матрикса, а также в поддержании баланса синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП) и структурной целостности бляшки, что способствует ее стабильности. Регуляция активности фибробластов для стабилизации или обратного развития АС может быть привлекательной мишенью для лечения.

**Тромбоциты.** Играют центральную роль в связанных с воспалением проявлениях АС. Помимо воздействия на инфильтрацию иммунных клеток тромбоциты регулируют метаболизм ХС, осуществляя эндоцитоз ЛПНП через рецепторы, а также способствуют трансформации макрофагов в пенные клетки [20]. Фактор активации тромбоцитов, высвобождаемый из тромбоцитов, может индуцировать интегрины, которые опосредуют прочную адгезию между эндотелием и лейкоцитами или тромбоцитарными пластинками. Полу-

ченные из тромбоцитов внеклеточные везикулы, продуцируемые активированными тромбоцитами, могут спровоцировать развитие АС [21]. Результаты исследований на мышах показали, что подавление апоптоза тромбоцитов может замедлить прогрессирование АС у мышей с диабетом за счет предотвращения взаимодействия тромбоцитов с моноцитами [22]. Современные достижения в области противовоспалительной терапии выявили медиаторный эффект тромбоза, вторичный по отношению к активации тромбоцитов [23].

### Иммунные клетки

Воздействие иммунной системы на клетки крови и сосудистую стенку инициирует и ускоряет развитие АС. Выявлены специфические характеристики нарушения регуляции иммунных клеток внутри бляшек, которые приводят к такому грозному клиническому проявлению АС, как ишемический инсульт или инфаркт миокарда [9].

**Моноциты/макрофаги.** Макрофаги в бляшках образуются не только из моноцитов, но и преимущественно за счет их собственной локальной пролиферации. Выделяют 2 подтипа макрофагов: М1 (классически активированные), которые способствуют разрушению тканей и выделяют провоспалительные факторы, и М2 (альтернативно активированные), которые вырабатывают противовоспалительные факторы.

Макрофаги как основной источник хемокинов, цитокинов и ферментов, разрушающих матриксный белок, играют, с одной стороны, решающую роль в воспалительных реакциях в АСБ [24], а с другой – оказывают протективное действие в гомеостатических условиях посредством клиренса ЛП и апоптотических клеток, тем самым устраняя воспалительные процессы, способствующие формированию бляшек [24]. Нуклеотиды, образующиеся из ДНК апоптотических клеток, активируют пролиферацию эффероцитозных макрофагов, необходимую для разрешения воспаления и регресса АС, и это можно рассматривать как новую точку приложения для терапевтического воздействия [25].

С учетом сложной роли макрофагов в патогенезе АС методы их визуализации на основе наночастиц (nanoparticle, NP) могут быть использованы в качестве новых диагностических и терапевтических стратегий [26]. Например, было показано, что небольшая интерферирующая РНК (siRNA), нацеленная на  $Ca^{2+}$ /кальмодулин-зависимую протеинкиназу макрофагов, повышает стабильность бляшек при прогрессирующем АС у мышей [27].

**Лимфоциты.** Известно, что как повышенное, так и сниженное количество лимфоцитов является независимым фактором риска развития АС, что свидетельствует о сложной роли иммунной системы в развитии этой патологии [28].

T-клетки играют важнейшую роль в клеточном иммунитете, включая  $CD4^{+}$ ,  $CD8^{+}$ , естественные

киллерные (Natural killer, NK) Т-клетки, Т-хелперные (Т-helper, Th) клетки и др. Большинство цитокинов секретируются Т-клетками. CD4<sup>+</sup> Т-клетки, называемые Th-клетками, представляют собой гетерогенную группу и могут дифференцироваться в Th1, Th2, Th17, регуляторные (T<sub>reg</sub>) и многие другие Th-клетки.

Клетки Th1 высвобождают фактор некроза опухоли  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) и интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), оказывая проатерогенное действие. Th2-клетки (производные CD4<sup>+</sup> Т-клеток) в первую очередь взаимодействуют с В-клетками и продуцируют интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Поскольку Th2-клетки обладают как про-, так и антиатерогенным действием, их влияние на АС представляется более сложным по сравнению с ролью Th1-клеток. Клетки Th17 выделяют ИЛ-17А, -17F и -22, которые являются противовоспалительными. Однако роль клеток Th17 при АС-заболеваниях остается спорной, поскольку в публикациях сообщается как о проатерогенном [29, 30], так и о антиатерогенном их действии [31].

В АСБ очень низкое количество регуляторных Т-клеток (T<sub>reg</sub>) по сравнению с другими тканями с хроническим воспалением, что свидетельствует об усиленном местном воспалительном процессе в бляшках. T<sub>reg</sub>-клетки подавляют активность CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и цитотоксических CD8<sup>+</sup> Т-клеток и способствуют образованию противовоспалительного фенотипа макрофагов и разрешению воспаления. Динамический баланс между различными подмножествами Т-клеток контролирует образование уязвимых и стабильных бляшек во время развития АС. М. Xia и соавт. установили, что выявление факта экспрессии генов *PTPRC*, *C3AR1*, *CD53*, *TLR2* и *CCR1*, связанных с T<sub>reg</sub>-клетками, может быть использовано для проведения дифференциального диагноза между пациентами с инфарктом миокарда и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [32].

В-клетки способны проявлять как защитные, так и негативные эффекты при АС. Клетки В1 и В2 – две основные подгруппы, идентифицированные в АСБ человека. Новые наблюдения за эффектами терапии, нацеленной на В-клетки при аутоиммунных заболеваниях, показывают, что такая терапия истощает подгруппу В-клеток и может оказывать благоприятный плеiotропный эффект при сопутствующем АС-заболевании [33].

**Нейтрофилы.** Это наиболее распространенные циркулирующие белые клетки крови у человека, на которые до недавнего времени обращалось гораздо меньше внимания. Нейтрофилы локализуются в местах эрозии АСБ, что отрицательно коррелирует с сохранностью эндотелия. Нейтрофильные факторы привлекают и активируют макрофаги для экспрессии предшественника ИЛ-1 $\beta$ . В ответ на болезнетворные стимулы нейтрофилы подвергаются серии реакций, которые в итоге приводят к образованию внеклеточных ловушек ней-

трофилов (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) – сложных структур, состоящих из ядерного хроматина и белков ядерно-цитоплазматического и гранулярного происхождения. NETs лежат в основе взаимодействия между нейтрофилами и моноцитами путем непосредственной стимуляции клеток в АСБ и усиления воспалительной реакции [34, 35].

**Тучные клетки.** Это мигрирующие клетки в соединительной ткани с множеством гранул, богатых гистамином и гепарином. В накопленных результатах исследований подтверждено, что тучные клетки также имеют решающее значение для развития АС [36]: у пациентов они присутствуют в АСБ аорты и их количество увеличивается с развитием АС. Эти клетки богаты трипсиноподобными ферментами, которые расщепляют ApoE и ApoA1, уменьшают отток внутриклеточного ХС, содействуют превращению макрофагов и ГМКС в пенистые клетки и в итоге способствуют развитию АС.

**Естественные киллеры.** NK-клетки играют иммунорегуляторную роль в патогенезе АС: CD160, уникальный активирующий рецептор NK-клеток, может опосредовать цитолитические реакции и выработку цитокинов. Недавно начали интересоваться влиянием NK-клеток на развитие АСБ, однако выводы кажутся противоречивыми, и необходимо его дальнейшее изучение [37].

**Дендритные клетки (ДК).** Играют множественную роль в развитии АС как прямым, так и косвенным образом. ДК поглощают липиды и образуют пенистые клетки, способствуя развитию АСБ на ранней стадии. Кроме того, зрелые ДК могут содействовать активации и пролиферации Т-клеток посредством презентации антигенов Т-клеткам и путем эффероцитоза очищать апоптотические клетки. ДК также регулируют активность других иммунных клеток путем выработки цитокинов [38]. Результаты недавних исследований расширяют наше понимание того, как ДК влияют на атерогенез, и открывают новые потенциальные подходы к профилактике заболеваний, связанных с АС [39, 40].

### Сигнальные пути при атеросклерозе

Нарушения функционирования сигнальных путей, опосредуемые иммунными медиаторами воспаления, играют значимую роль в патогенезе АС. Понимание этих процессов способствует открытию новых биомаркеров АС и методов его лечения.

#### Toll-подобные рецепторы

Toll-подобные рецепторы (Toll-Like Receptor, TLR) представляют собой класс трансмембранных белков, которые включают погруженную в цитоплазму клетки область, гомологичную рецептору ИЛ-1, и внеклеточный домен, богатый лейцином. TLR широко экспрессируются в иммунных клетках, таких как моноциты,

макрофаги, ДК, нейтрофилы, лимфоциты, а также в фибробластах, эндотелиальных клетках, ГМКС, при этом в каждом типе клеток они играют уникальную роль в иммунном ответе.

#### **Классификация и функция Toll-подобных рецепторов.**

Передача сигналов TLR индуцирует выработку анти-микробных пептидов, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, активных форм азота и кислорода. У млекопитающих на сегодняшний день идентифицировано в общей сложности 13 TLR, и каждый в определенной степени обладает специфичностью к различным лигандам.

**Роль Toll-подобных рецепторов в атеросклеротическом процессе.** Нарушение регуляции TLR является одним из механизмов развития воспаления и, следовательно, АС. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что хронические инфекционные заболевания и связанные с ними биологические патогены вовлечены в процесс прогрессирования АС [41–45]. К таким патогенам относятся *S. pneumoniae*, *P. gingivalis*, *H. pylori*, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр и др. TLR являются основными представителями врожденного иммунитета человека, и активация TLR2 и TLR4 играет важную роль в развитии связанного с инфекцией АС [46]. Вместе с тем гипотезу о том, что опосредованная патогенами активация TLR способствует развитию АС, еще предстоит подтвердить в ходе дополнительных исследований.

**Потенциальные терапевтические цели.** С учетом роли TLR в воспалении влияние на данные рецепторы может быть одним из возможных путей воздействия на АС. Тем не менее в опубликованных работах указывают, что этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку полученные данные противоречивы. С одной стороны, в экспериментах на животных продемонстрировано, что ингибирование сигналов TLR может быть использовано для лечения или профилактики АС [47, 48], с другой стороны, N.V. K. Pothineni и соавт. показали, что терапия, направленная против инфекции, не эффективна в борьбе с АС-процессом [49].

Интерес представляют данные, что ежегодная вакцинация против гриппа снижает смертность от всех причин у пациентов с АС без какого-либо негативного воздействия на вакцинированных [50]. Иммунизация окисленными ЛПНП или природными гомологичными ЛПНП-вакцинными препаратами, обеспечивает защиту животных от АС [51]. Таким образом, вакцины против экзогенных и эндогенных антигенов могут представлять собой способ контроля АС.

#### **Инфламмасома NLRP3**

Инфламматомы, комплексы многомерных цитозольных белков, могут собираться, реагируя на связанные с повреждением молекулярные паттерны, представляющие собой воспалительный ответ. Хорошо известная инфламмасома NLRP3 (белок 3, содержащий

домены LRR, NACHT и PYD) распознает эндогенный сигнал опасности, активируемый кристаллами ХС, и активирует каспазу-1 для расщепления предшественников ИЛ-1 $\beta$  (pro-ИЛ-1 $\beta$ ) и pro-ИЛ-18 на зрелые и биологически активные ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 [52]. Инфламмасома NLRP3 высоко экспрессируется в различных типах клеток, включая клетки врожденного иммунитета и неиммунные клетки, участвующие в патогенезе АС-опосредованных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Активация инфламматомы NLRP3 строго регулируется несколькими молекулами врожденного иммунитета во время инфекции и воспаления.

**Роль инфламматомы NLRP3 в развитии атеросклероза.** Результаты клинических и экспериментальных исследований показали, что ИЛ-1 $\beta$  как проатерогенный цитокин участвует в прогрессировании АС, что позволяет полагать, что инфламмасома NLRP3 является важным элементом в патогенезе АС. Действительно, экспрессия инфламматомы NLRP3 повышена в бляшках и мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с АС, что, по сути, отражает тяжесть АС. Исследования F. Burger и соавт. показали, что моноциты способствуют фенотипическому переключению ГМКС посредством активации инфламматомы NLRP3, которая, вероятно, играет негативную роль в стабильности бляшек [53].

**Потенциальные терапевтические цели.** Учитывая важную роль инфламматомы NLRP3 в развитии АС, можно полагать, что снижение ее активации непосредственно или через фармакологические ингибиторы, нацеленные на компоненты инфламматомы NLRP3 (антагонист рецепторов P2X7, каспаза-1 и анти-ИЛ-1), может защищать от воспалительного повреждения при АС. На сегодняшний день в доклинических исследованиях, посвященных воспалению при ССЗ, используется несколько низкомолекулярных препаратов, нацеленных на инфламматомы NLRP3. Синтетические малые молекулы MCC950, CY-09 и OLT1177 связываются непосредственно с доменом NACHT NLRP3 и блокируют его АТФазную активность (АТФ – аденозинтрифосфорная кислота) [54].

Ингибиторы малых молекул VX-765 (пролекарство ингибитора каспазы-1, активируемое внутриклеточными эстеразами) могут замедлять АС-процесс у мышей [55]. Для терапевтических целей специфичность потенциальных мишеней может быть предпосылкой для разработки новых ингибиторов, нацеленных на компоненты инфламматомы NLRP3. В последние годы сообщается о применении полимерных наночастиц (Polymer Nanoparticles, NPs) для специфической доставки противовоспалительных средств, пептидов, антител или малой РНК непосредственно к АС-поражениям [26]. Например, было показано, что системная доставка метотрексата к макрофагам с помощью наноконструкций представляет собой эффективную стратегию ограничения прогрессирования АС [56].

Хотя результаты свидетельствуют о том, что использование NPs для доставки противовоспалительных веществ является многообещающим, необходимы дальнейшие фундаментальные исследования, чтобы лучше понять функциональные механизмы, лежащие в основе действия NPs. Другие терапевтические стратегии и текущие клинические испытания, нацеленные на инфламмасому NLRP3 для лечения АС, будут описаны в разделе «Терапия атеросклероза» этого обзора.

### Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа

Роль этого растворимого белка в патогенезе АС определена в 2003 г. [57]. Пропропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, PCSK9) активируется путем аутокаталитического процессинга в эндоплазматическом ретикулуме и разрушает рецепторы к ЛПНП, повышая уровень ХС ЛПНП в крови. В основном синтезируется и секретируется печенью, а также экспрессируется в центральной нервной системе, легких, почках, кишечнике и клетках кровеносных сосудов. В сосудистых клетках, таких как эндотелиальные клетки, ГМКС и макрофаги, PCSK9 может быть активирована провоспалительными цитокинами и липополисахаридами.

**Роль пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа в развитии атеросклероза.** В гомеостазе ХС лизосомальная деградация ЛПНП в печени играет ключевую роль. PCSK9, секретируемая ГМКС и эндотелиальными клетками, снижает экспрессию рецепторов ЛПНП на поверхности макрофагов паракринным образом и ингибирует образование пенных клеток [58, 59]. Z. Ding и соавт. показали, что низкое напряжение сдвига усиливает экспрессию PCSK9 в эндотелиальных клетках и преимущественно в ГМКС одновременно с образованием активных форм кислорода (АФК). Повидимому, АФК регулируют экспрессию PCSK9. Авторы предполагают, что взаимодействие PCSK9 и АФК может иметь важное значение в развитии АС в артериях с низким напряжением сдвига. Данные N. Ferri и соавт. свидетельствуют о том, что PCSK9, секретируемая ГМКС, функционально активна и способна снижать экспрессию рецепторов ЛПНП в макрофагах. Авторы предполагают, что возможна прямая роль этого белка в формировании пенных клеток и атерогенезе. Помимо метаболизма ХС PCSK9 также регулирует другие физиологические процессы, такие как модуляция адипогенеза, иммунный ответ и взаимодействие со многими другими клеточными рецепторами, включая рецептор окисленных ЛПНП-1 (LOX-1), рецептор ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП – VLDLR, Very Low Density Lipoprotein Receptor), рецептор ApoE2 (ApoER2), интегральный мембранный белок CD36 и ЛПНП-рецептор-подобный белок-1 (Receptor-Related Protein-1, LRP-1) [60]. Некоторые из них, включая CD36 и LRP-1, являются мощными сигнальными рецепторами, экс-

прессирующимися на сосудистых и кроветворных клетках, и поэтому PCSK9 вполне может регулировать важные системы, включая воспаление, гемостаз и восстановление тканей.

В ряде исследований показано, что дефицит PCSK9 сопряжен со значительным снижением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$  и моноцитарного хемотаксического белка-1 в плазме крови [61]. K. R. Walley и соавт. выдвинули и подтвердили гипотезу о том, что снижение функции PCSK9 увеличивает клиренс патогенных липидов через рецепторы ЛПНП и тем самым уменьшает воспалительный ответ, что сопровождается улучшением исходов при сепсисе как у мышей, так и у людей [61]. Кроме того, в нескольких эпидемиологических исследованиях оценивалось взаимодействие между PCSK9 и некоторыми ключевыми маркерами воспаления, включая фибриноген, высокочувствительный С-реактивный белок и лейкоциты [60]. Важно отметить, что были выявлены нелипидемические эффекты PCSK9, такие как активация тромбоцитов и влияние на метаболизм ЛП, богатых ТГ. Это подтверждается наблюдениями, что ингибирующие PCSK9 антитела обеспечивают снижение риска развития ИБС даже при наличии нормального или низкого уровня ЛПНП, и свидетельствует о том, что благоприятные эффекты анти-PCSK9 терапии могут быть связаны с другими рецепторными системами [62].

Исследования Z. Qi и соавт. из Фуданьского университета (КНР) убедительно демонстрируют роль PCSK9 в регуляции функции тромбоцитов через рецептор-мусорщик (scavenger receptor) CD36 2-го типа [63]. Авторы показали, что рекомбинантный PCSK9 при добавлении к отмывтым тромбоцитам в концентрации, соответствующей концентрации в нормальной человеческой плазме, усиливал активацию тромбоцитов *ex vivo* в ответ на низкие дозы «классических» агонистов, что оценивалось по множеству параметров, включая агрегацию, активацию интегринов  $\alpha 2\beta 3$ , секрецию гранул и разрастание клеток. Это выразилось в увеличении внутрисосудистого тромбообразования *in vivo* в модели индуцированного хлористым железом (III) повреждения артериол, в которой рекомбинантный PCSK9 вводили мышам (в т. ч. с дефицитом рецепторов ЛПНП, у которых уровень PCSK9 в плазме повышен).

Протромботическая роль CD36 подчеркивает важное недавнее признание того, что система гемостаза ведет себя совершенно иначе в условиях хронических воспалительных заболеваний по сравнению с «нормальными» условиями. Изучение функции тромбоцитов и ферментов свертывания крови у здоровых людей позволило получить представление о физиологии человека и привело к созданию жизненно важных фармакологических подходов к профилактике и лечению атеротромбоза и венозного тромбоза. Вместе с тем исследования тромбоцитарной и коагуляционной

систем в условиях хронического воспаления при раке, диабете, гиперлипидемии, АС и ожирении показали, что рецепторы и ферменты, ранее не считавшиеся значимыми для нормального гемостаза, на самом деле могут быть весьма значимы для тромбоза. CD36 попадает в эту категорию как фактор, способствующий артериальному тромбозу в условиях гиперлипидемии, хронического системного воспаления и диабета.

Вклад CD36 в опосредованное тромбообразование обусловлен его способностью передавать сигналы от внеклеточных сигналов в цитоплазму тромбоцитов. К соответствующим внеклеточным лигандам CD36 относятся окси-ЛПНП, белки с повышенным гликированием (Advanced Glycation End-products, AGE-белки), воспалительные пептиды семейства S100A и нейропатические амилоидные пептиды. Эти молекулы относятся к общей категории «молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением» (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs). Данные эндогенные структуры, которые способны инициировать неинфекционный воспалительный ответ, взаимодействуют со специфическими рецепторами-мусорщиками и TLR, вызывая провоспалительные и протромботические реакции со стороны врожденной иммунной системы.

Опубликованные исследования на мышинных моделях показывают, что экспериментальные условия, имитирующие сахарный диабет 1-го и 2-го типа, ожирение, гиперлипидемию и хроническое воспаление сосудов, вызывают образование лигандов CD36 *in vivo* и способствуют гиперреактивности тромбоцитов и артериальному тромбозу. Исследования Z. Qi и соавт. убедительно подтверждают включение PCSK9 в семейство лигандов CD36, что делает возможным считать PCSK9 DAMPs [63]. Исследование Z. Qi и соавт. пополняет имеющийся на сегодняшний день объем литературы, подтверждающий важную роль CD36 в развитии гиперреактивности тромбоцитов и атеротромбоза при заболеваниях, и определяет ингибирование PCSK9 как потенциально безопасную терапевтическую цель для профилактики артериального тромбоза у людей, которые могут быть подвержены риску из-за повышенного уровня PCSK9, связанного с генетическими или приобретенными причинами, такими как воспаление.

**Потенциальные терапевтические цели.** За последнее десятилетие иммунотерапия с использованием моноклональных антител PCSK9 стала важным прорывом в гиполлипидемической терапии. Кроме препаратов на основе моноклональных антител исследуют и другие подходы для снижения уровней PCSK9 в плазме крови:

- малую интерферирующую РНК, которая специфически нацелена на индуцирование деградации матричных РНК PCSK9;
- антитела, нацеленные на С-концевой домен PCSK9 и тем самым ингибирующие транспортировку

в лизосомы PCSK9, связанной с рецептором ЛПНП;

- малые молекулы, которые предотвращают либо связывание PCSK9 с рецептором ЛПНП, либо его транспортировку в лизосомы или секрецию из клеток;
- полное подавление PCSK9 с помощью стратегий CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats)-Cas9;
- вакцины, подавляющие активность циркулирующей PCSK9 [64].

Вакцинация – новая активно применяемая стратегия ингибирования PCSK9. Вакцины, направленные на ингибирование PCSK9, снижают уровень ХС в сыворотке крови, уменьшают сосудистое и системное воспаление и ограничивают развитие АС. Специфическим свойством вакцины PCSK9 выступает ее способность индуцировать у человека выработку аутоантител против PCSK9, которые могут нарушать взаимодействие между PCSK9 и рецепторами ЛПНП. С этой целью была недавно разработана новая вакцина L-IFPTA (липосомальный иммуногенный конъюгированный PCSK9-столбнячный пептид плюс адъювант из квасцов). Эта вакцина содержит последовательность PCSK9 в качестве эпитопа В-клеток и эпитоп Т-хелперных клеток, относящийся к белкам столбнячного токсина. В настоящее время показано, что вакцина L-IFPTA вызывает длительный профилактический и терапевтический эффекты в отношении развития и прогрессирования АС у мышей [65]. Вакцина L-IFPTA также снижает повышенные уровни IFN- $\gamma$ -индуцирующих Т-клеток и, очевидно, повышает уровни Th2-клеток и экспрессию ИЛ-4 и ИЛ-10 у мышей с гиперхолестеринемией. В целом, эти исследования выявляют потенциал вакцины L-IFPTA в качестве кандидата для лечения дислипидемии и АС-заболеваний.

Другая вакцина против PCSK9 под названием AT04A состоит из гомологичных мышинных и зрелых человеческих пептидов N-концевого эпитопа белка PCSK9 из аминокислотных остатков 153–692, которые способны снижать уровень липидов в плазме крови и препятствовать развитию АС. Клиническое испытание I фазы продемонстрировало, что AT04A безопасен и проявляет значительную активность в отношении снижения уровня ЛПНП, что оправдывает дальнейшие исследования [66, 67].

Применение вакцин гораздо дешевле в производстве, чем антител против PCSK9 или малых интерферирующих РНК. Эти терапевтические стратегии и текущие клинические испытания, нацеленные на PCSK9 для лечения АС, будут описаны в разделе «Новые направления терапии атеросклероза» этого обзора.

### Путь Notch

Notch – это клеточный сигнальный путь, который опосредует межклеточную коммуникацию и участвует в регуляции развития большинства тканей и гомеостаза.

**Роль Notch в развитии атеросклероза.** Накопленные данные демонстрируют, что Notch защищает эндотелий от дисфункции, вызванной воспалительными цитокинами [68], а рецепторы Notch опосредуют связь между эндотелиальными клетками и ГМКС [69, 70] и регулируют клеточный фенотип [71]. Рост числа исследований показывает, что Notch, индуцируемый напряжением сдвига, играет решающую роль в передаче сигналов эндотелиальным клеткам. Активированный Notch обеспечивает противовоспалительную и антиатерогенную среду, а также поддерживает целостность эндотелия, опосредуя образование комплекса плотных соединений в эндоплазматическом ретикулуме.

Notch также является ключевым сигналом для регулирования структуры и функции ГМКС. Хотя многочисленные исследования показали, что Notch играет центральную роль в контроле развития и функции ГМКС в целом, а также в восстановлении интимы, гораздо меньше известно о его роли в судьбе ГМКС при развитии и прогрессировании АС [72]. В целом, исследования предполагают, что передача сигналов Notch может выступать в качестве мишени в различных типах клеток, препятствуя прогрессированию АС. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания разнообразия действия Notch-сигнализации, что может помочь в лечении или предотвращении развития АС.

**Потенциальные терапевтические мишени.** Все больше данных свидетельствует об aberrантной регуляции передачи сигналов Notch при воспалительных заболеваниях, и, таким образом, ожидается, что лиганды и рецепторы Notch будут выступать в качестве терапевтических мишеней. Теоретически потенциал нацеливания на передачу сигналов Notch для изменения воспаления как нового подхода привлекателен, но разработка и внедрение сложны, по крайней мере частично, из-за широкого участия передачи сигналов Notch в *гомеостатических и регенеративных процессах*. Предложены 2 основные стратегии, нацеленные на Notch, включая ингибиторы  $\gamma$ -секретазы ( $\gamma$ -secretase inhibitors, GSI) и моноклональные антитела. Использование моноклональных антител считается более перспективным направлением, поскольку моноклональные антитела имеют преимущества перед обычными лекарственными средствами с точки зрения специфичности к мишени, эффективности и частоты дозирования. Поскольку сигнальный путь Notch является потенциальной мишенью для уменьшения прогрессирования или регресса АС, необходимы дальнейшие исследования для выяснения различных биологических ролей рецепторов и лигандов Notch в прогрессировании АСБ [73].

### Путь Wnt

Путь Wnt участвует в самых различных стадиях АС — от дисфункции эндотелия до отложения липидов и от начального воспаления до образования АСБ.

**Семейство белков Wnt.** Белки Wnt представляют собой семейство секретируемых липид-модифицированных гликопротеинов. У людей идентифицированы 19 различных белков Wnt. Путь Wnt создает сложную сигнальную регуляторную сеть. Определены 3 внутриклеточных типа передачи сигналов Wnt:

- канонический (Wnt/ $\beta$ -катенин), который активирует транскрипцию генов посредством  $\beta$ -катенина;
- неканонический (Wnt/PCP, Planar Cell Polarity — полярность планарных клеток), который регулирует динамику цитоскелета посредством активации C-Jun N-концевой киназы (JNK) небольшими G-белками;
- $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые (Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ ), которые влияют на клеточную адгезию и связанную с ней экспрессию генов посредством высвобождения внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  [74]. Помимо регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки путь Wnt также контролирует гомеостаз и накопление липидов. Активация передачи сигналов Wnt отрицательно коррелирует с тяжестью АС. Сниженные уровни лигандов Wnt в сыворотке непосредственно участвуют в развитии АС-заболевания.

**Потенциальные терапевтические мишени.** Идентифицировано, что склеростин (ингибитор канонического пути Wnt) обладает антиатерогенным эффектом. Кроме того, показана способность пути Wnt повышать гибкость эритроцитов, обеспечивая ему лучшее прохождение через закупоренные и воспаленные сосуды и капилляры и уменьшая тем самым гипоксию. Возможно, увеличение доставки кислорода за счет улучшения состояния эритроцитов может замедлить образование нестабильных бляшек или тромбов и снизить риск инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с прогрессирующим АС [75].

### Новые направления терапии атеросклероза

Учитывая, что ССЗ, в основе которых лежит АС, являются ведущей причиной смерти во всем мире, перспективная профилактика и замедление прогрессирования АС снижают риск развития его клинических проявлений. Одной из критических причин АС является дислипидемия. Однако, даже когда дислипидемия хорошо контролируется, сохраняется влияние других факторов, которые необходимо учитывать. Обсудим наиболее интересные и перспективные, с нашей точки зрения, клинические исследования, направленные на изучение возможностей замедления прогрессирования АС (табл. 1).

### Липидснижающие препараты

**Ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа.** Представляя собой сериновую протеазу, белок PCSK9 связывается с рецептором ЛПНП и нацеливает его на лизосомальную деградацию, что обеспечивает дополнительный путь контроля

Таблица 1. Новые разрабатываемые липидснижающие вещества для терапии атеросклероза

Table 1. New lipid-reducing substances being developed for the treatment of atherosclerosis

Вещество Agent	Механизм Mechanism	Фаза Phase
Алирокумаб, эволюкумаб Alirokumab, evolokumab	Моноклональное антитело к PCSK9 Monoclonal antibody to PCSK9	III
Леродальцибеп Lerodalсібep	Анти-PCSK9-связывающий белок Anti-PCSK9 small binding protein	III
Инклизиран Inclisiran	Стратегия интерферирующей РНК, нацеленной на PCSK9 Interfering RNA strategy targeting PCSK9	III
АТ04А (АFF012)	Моноклональное антитело к PCSK9 Monoclonal antibody to PCSK9	I
Эвинакумаб Evinacumab	Моноклональное антитело к ANGPTL3 Monoclonal antibody to angiotensin-like protein 3 (ANGPTL3)	III
ANGPTL3 АСО	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на ANGPTL3 Antisense oligonucleotide targeting ANGPTL3	I
Бемпедовая кислота (ЕТС-1002) Bempedoic acid (ЕТС-1002)	Ингибитор АТФ-цитрат-лиазы Inhibitor of ATP citrate lyase	III
Ломитапид Lomitapid	Ингибитор микросомального белка – переносчика триглицеридов An inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein	III
Прадигагат (LCQ908) Pradigastat (LCQ908)	Селективный молекулярный ингибитор диацилглицеролацилтрансферазы 1 A selective small-molecule diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor	II
Пелакарсен (ТQJ230) Pelacarsen (ТQJ230)	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на липопротеин (а) Antisense oligonucleotides targeting lipoprotein (a)	III
Мипомерсен Mipomersen	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на аполипопротеин В100 Antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein В100	III
Воланесорсен Volanesorsen	Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на аполипопротеин СIII Antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein СIII	III
Пемафибрат Pemafibrate	Селективный модулятор рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами A selective peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ modulator	III
АСР-501	Рекомбинантная человеческая лецитинхолестеринацилтрансфераза A recombinant human lecithin cholesterol acyltransferase	II
Гемкабен Gemcabene	Ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы Inhibitor of acetyl-CoA carboxylase	II
Эйкозапент-этил Icosapent ethyl	Рецептурная форма этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты высокой чистоты A high-purity prescription form of eicosapentaenoic acid ethyl ester	IV

**Примечание.** PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизина/кексина 9-го типа, РНК – рибонуклеиновая кислота, ANGPTL3 – ангиопоэтиноподобный белок 3, АТФ – аденозинтрифосфорная кислота, АСО – антисмысловые олигонуклеотиды.  
**Note.** PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, RNA – ribonucleic acid, ANGPTL3 – angiotensin-related protein 3, ATP – adenosine triphosphate, ASO – antisense oligonucleotide.

уровня ХС ЛПНП в плазме крови. Таким образом, ингибиторы PCSK9 являются новыми и высокоэффективными средствами для снижения уровня липидов. Несмотря на широкое применение статинов, ингибиторы PCSK9 необходимы для лечения пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП, потому что терапия статинами или комбинацией статинов с эзетимибом у части пациентов все еще не достигает своих терапевтических

целей. Кроме того, лечение дислипидемии на самом деле усугубляется растущими требованиями к уровню ХС ЛПНП у пациентов с ССЗ [76].

Особенно актуально применение ингибиторов PCSK9, если пациенты не переносят статины из-за неблагоприятных побочных эффектов. Кроме того, подтверждено, что ингибиторы PCSK9 эффективны и безопасны при лечении семейной гиперхолестеринемии [77].

В недавних метаанализах 2 полностью человеческих моноклональных антитела против PCSK9 (алирокумаб, эволокумаб) показали значительное снижение сердечно-сосудистых осложнений, таких как коронарная реваскуляризация, инфаркт миокарда и ишемический инсульт, но не продемонстрировали положительного влияния на сердечно-сосудистую смертность [78].

В настоящее время леродальцибеп, состоящий из PCSK9-связывающего домена (аднектин) и человеческого сывороточного альбумина, образующего рекомбинантный слитый белок, показал хорошую эффективность в ходе исследования III фазы.

В последние годы новые подходы к блокированию синтеза PCSK9 включают препарат длительного действия для лечения гиперхолестеринемии инклизуман — малую двухцепочечную интерферирующую РНК, которая специфически нацелена на индуцирование деградации матричной РНК PCSK9, ингибирует трансляцию, синтез белка и снижает уровни PCSK9 в плазме, что в итоге приводит к понижению уровня ХС ЛПНП плазме примерно на 50 %, о чем свидетельствуют данные клинических испытаний [79].

**Ингибиторы ангиопоэтиноподобных белков.** Семейство секреторных белков, названных ангиопоэтиноподобными белками (ANGiopoietin-Like ProTeins, ANGPTLs), имеют структурное сходство с ангиопоэтинами, ключевыми звеньями ангиогенеза, которые также оказывают влияние на метаболизм липидов. По результатам исследований ANGPTL3 играет важную роль в регуляции липидного обмена, ингибируя активность липопротеиновой и эндотелиальной липаз [80]. Уровень специфического секреторного белка ANGPTL3 значительно снижается при атеросклеротических ССЗ (АС-ССЗ). Потеря функции ANGPTL3, связанная с преимуществами снижения уровня липидов, делает их очень привлекательной фармакологической мишенью [81]. ANGPTL3 ингибирует активность эндотелиальной и липопротеиновой липаз, что приводит к повышению уровня ХС ЛПОНП и ТГ.

В настоящее время существуют 2 группы препаратов, влияющих на ANGPTL3. Первая группа — это препараты на основе моноклональных антител, нацеленных на ANGPTL3. Препарат эвинакумаб был разработан для снижения уровня ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП (нелипопротеины высокой плотности) и ТГ путем повышения активности липопротеиновой липазы и других связанных с ней метаболических ферментов независимо от механизмов, обеспечивающих функционирование рецепторов ЛПНП. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией эвинакумаб снижает уровни ХС ЛПНП в плазме крови с 20 до 90 % и ТГ примерно на 50 % [82]. Вторая группа — это ANGPTL3-специфичные препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО), которые подавляют синтез ANGPTL3. В исследованиях на здоровых добровольцах подкожные инъекции АСО

в разовых дозах от 20 до 80 мг или в нескольких дозах от 10 до 60 мг/нед в течение 6 нед приводили к дозозависимому снижению уровня ANGPTL3 до 85 %, ТГ — до 63 %, ХС ЛПНП — до 33 % и ХС ЛПОНП — до 60 %, АроВ100 — до 25,7 % и АроС11 — до 58,8 % [80]. За время исследования не отмечено никаких серьезных побочных реакций. Вместе с тем пока необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки воздействия ингибиторов ANGPTL3 на АС-ССЗ.

**Ингибитор аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы.** Экспрессируемая в тканях с активным липогенезом (печень, адипоциты,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, мозг, молочные железы), аденозинтрифосфат-цитрат-лиаза (АТФ-цитрат-лиаза) катализирует превращение цитрата, образующегося в цикле Кребса и транспортируемого из митохондрий цитратным переносчиком (Citrate Carrier, CiC) в оксалоацетат и ацетилкоэнзим А (ацетил-КоА), которые участвуют в биосинтезе жирных кислот, ХС, ацетилхолина [83]. АТФ-цитрат-лиаза относится к типу цитозольных ферментов, которые действуют в каскаде синтеза ХС выше ГМГ (3-гидрокси-3-метил-глутарил) — КоА-редуктазы.

Бемпедоевая кислота — это недавно одобренный лекарственный препарат, который снижает синтез ХС за счет ингибирования АТФ-цитрат-лиазы. В крупном исследовании III фазы бемпедоевая кислота оказывала значительное влияние на снижение уровня ХС ЛПНП без увеличения побочных эффектов по сравнению с плацебо [84, 85]. Тем не менее до сих пор отсутствуют дальнейшие клинические исследования по важным конечным точкам, таким как смертность от ССЗ и ишемические события.

**Ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (Microsomal Triglyceride transfer Protein, MTP).** Этот внутриклеточный липид-переносящий белок, обнаруженный в эндоплазматическом ретикулуме, отвечает за перенос липидных молекул (в частности, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов) из цитозоля и/или мембраны эндоплазматического ретикулума к насцентным АроВ для образования АроВ-содержащих ЛП. Этот перенос — часть сборки ЛП, богатых ТГ, таких как хиломикроны в кишечнике и ЛПОНП в печени. У пациентов с генетическим нарушением (абетапопротеинемией) вследствие мутаций с утратой функции белка в гене *MTP* отмечаются экстремально низкие концентрации ХС и ТГ в плазме и отсутствие хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП.

Ломитапид, ингибитор МТР, который блокирует сборку метаболических предшественников ЛПНП, одобрен для лечения семейной гиперхолестеринемии. Поскольку ЛПОНП под действием ферментов липаз постепенно преобразуются в ЛПНП, снижение выработки ЛПОНП приводит к снижению уровня ХС ЛПНП. В предварительных клинических испытаниях ломитапид снижал уровень ХС ЛПНП на 50 %, ТГ — на 60 % и повышал уровень ХС ЛПВП на 12 %. Вместе

с тем отмечалась высокая частота желудочно-кишечных расстройств, нарушений уровней трансаминаз и жировой дистрофии печени, что компенсировалось снижением риска АС-ССЗ и улучшением качества жизни [86]. Последующие исследования показали, что ломитапид не только снижает уровень ХС ЛПНП, но и приводит к снижению уровня ХС ЛПВП в плазме крови и ApoAI [87]. Из-за того что препарат имеет кроме преимуществ и много неблагоприятных рисков, в настоящее время он доступен только в качестве дополнительной орфанной терапии для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

**Ингибитор диацилглицеролацилтрансферазы 1 (DGAT1).** Играет ключевую роль в метаболизме липидов, катализируя заключительную стадию синтеза ТГ. Прадигастат, пероральный ингибитор DGAT1, — еще один препарат для воздействия на прогрессирование АС. В исследованиях I/II фазы у 6 пациентов с синдромом семейной хиломикронемии отмечено дозозависимое снижение уровня ТГ на 41–70 % в течение 21 дня лечения прадигастатом при легких переходящих желудочно-кишечных нежелательных явлениях [88]. В исследовании с участием 106 участников с избыточной массой тела или ожирением, получавших разные или многократно повышающиеся дозы прадигастата, препарат снижал постпрандиальные выбросы глюкозы, инсулина и ТГ, одновременно повышая постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1 [89]. Широкое применение и разработку этого препарата ограничивают дозозависимые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта в виде значительно выраженной тошноты и диареи, что можно контролировать снижением содержания жира в рационе.

**Ингибиторы синтеза аполипопротеинов и миметические пептиды.** Липопротеин (а) (ЛП(а)) обладает проатерогенным потенциалом, и его высокий уровень признан независимым фактором риска ССЗ.

Результатами доклинических исследований установлено, что препарат АСО IONIS-Apo(a)-RX, представляющий собой АСО к Apo(a), специфически воздействует на матричную РНК этого белка — Apo(a) в печени для снижения уровней ЛП(а) в плазме [90]. В исследовании, наряду с достоверным снижением ЛП(а), отмечено умеренное снижение ХС ЛПНП, ApoB100 и окисленных фосфолипидов, связанных с ApoB и Apo(a). Снижение уровня ЛП(а) привело к обратимому уменьшению воспалительной активации моноцитов, что подтверждает гипотезу о возможной провоспалительной роли ЛП(а) в атерогенезе [91].

Препарат пелакарсен (также известный как IONIS-Apo(a)-LRx, АКСЕА-Apo(a)-LRx и TQJ230) — это фактически IONIS-Apo(a)-RX, конъюгированный с фрагментом N-ацетил-галактозамина (GalNAc3), который обеспечивает адресную и преимущественную доставку препарата в печень. Важно отметить, что химическая

модификация препарата комплексом GalNAc3 обеспечила повышенное сродство с гепатоцитами, что увеличило эффективность IONIS-Apo(a)-LRx по сравнению с IONIS-Apo(a)-RX и позволило на порядок уменьшить дозу препарата и значительно улучшить его переносимость [91]. В настоящее время препарат проходит клиническое исследование III фазы, в котором принимают участие по меньшей мере 7500 пациентов с симптоматическими заболеваниями периферических артерий, ишемическим инсультом или инфарктом миокарда в анамнезе (идентификатор NCT04023552 на ClinicalTrials.gov).

Мипомерсен является АСО 2-го поколения, блокирующим синтез апобелка B100 (ApoB100). Метаанализ продемонстрировал, что, в отличие от ломитапида, мипомерсен может снижать уровень ЛП(а) на 20–40 %, ХС не-ЛПВП — на 28 %, ХС ЛПНП — на 35–47 %, не влияя на уровень ХС ЛПВП [92]. Хотя в ряде клинических исследований показано, что мипомерсен обладает эффективностью в снижении уровня ЛП, имеющих в своем составе ApoB, у пациентов с различным фенотипом дислипидемий, в настоящее время он одобрен только в качестве препарата для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии из-за побочных эффектов, таких как гриппоподобные симптомы и гепатотоксичность [93].

Подобно мипомерсену препарат воланесорсен, являясь химерным антисмысловым ингибитором ApoCIII 2-го поколения, блокирует синтез белка путем связывания с матричной РНК ApoCIII, который ингибирует поглощение печенью липопротеинлипазы и ТГ-богатых частиц (они с высокой степенью риска приводят к гипертриглицеридемии). Во II фазе исследований по воланесорсену показано значительное (примерно на 40–80 %) снижение уровня ТГ по сравнению с плацебо, при этом препарат использовался либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с фибратами/статидами [94]. В настоящее время по воланесорсену завершилось клиническое исследование III фазы для пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (NCT02658175). С учетом того что повышенные уровни ТГ и ApoCIII являются важными факторами, индуцирующими АС-ССЗ, ожидается, что воланесорсен улучшит общие сердечно-сосудистые исходы в будущем.

Препарат для инфузионной терапии CSL-112 содержит очищенный нативный человеческий ApoAI из плазмы крови человека и фосфатидилхолин, полученный из соевых бобов. В клинических исследованиях I/II фазы определили, что CSL-112 способен повышать уровни ApoAI и пре-β-ЛПВП, а также уменьшать уровень общего ХС, при этом отмечена хорошая переносимость препарата. В настоящее время CSL-112 изучается в рамках III фазы клинического исследования при участии не менее 17000 добровольцев (NCT03473223), цель которого — оценка возможных побочных сердечно-сосудистых эффектов у взрослых, перенесших острый инфаркт миокарда в анамнезе [95].

**АСР-501.** Лецитинхолестеринацилтрансфераза (LCAT) – фермент, обеспечивающий эстерификацию свободного ХС в составе ЛПВП. Препарат АСР-501 представляет собой раствор рекомбинантной человеческой LCAT, полученной из клеточной линии яиц китайского хомячка. В I фазе клинического исследования АСР-501 ассоциировался с дозозависимым повышением уровня ХС ЛПВП до 42 % и снижением содержания эфиров ХС в плазме крови на 22 % у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП и АС-болезнью сердца [96].

**Модуляторы PPAR $\alpha$ .** Рецептор  $\alpha$ , активируемый пролифератором пероксисом (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR $\alpha$ ) – это один из подтипов рецепторов клеточного ядра, активируемых пероксисомными пролифераторами, который регулирует метаболизм липидов в печени и скелетных мышцах. Выступая в качестве молекулярного сенсора эндогенных жирных кислот (ЖК) и их производных, этот лиганд-активируемый фактор транскрипции регулирует экспрессию генов, кодирующих ферменты и транспортные белки, которые контролируют гомеостаз липидов, что в итоге приводит к стимуляции окисления ЖК и улучшению метаболизма ЛП. Рецептор PPAR $\alpha$  также обладает плеiotропным противовоспалительным и антипролиферативным действием, а также подавляет проатерогенные эффекты накопления ХС в макрофагах путем стимуляции выхода ХС из клетки. Поиски эндогенных лигандов PPAR $\alpha$  все еще продолжаются. В ранних исследованиях установлено, что природными (физиологическими) лигандами PPAR $\alpha$  являются моно- и полиненасыщенные ЖК, а также эйкозаноиды.

Пемафибрат – это новый и специфический модулятор PPAR $\alpha$ , который обладает всеми положительными качествами фибратов и в то же время минимальными побочными эффектами. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* подтверждено, что пемафибрат оказывает более сильное влияние на активацию PPAR $\alpha$ , чем фенофибрат. Недавно проведенное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование II фазы показало, что пемафибрат снижает уровни ТГ и ХС ЛПВП больше, чем фенофибрат, при этом частота побочных эффектов пемафибрата ниже [97].

**Ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы.** Гемкабен, как ингибитор ацетил-КоА карбоксилазы, представляет собой дикарбоновую кислоту, которая может снижать выработку ТГ и ХС в печени и повышать клиренс ХС ЛПОНП. Клинические испытания II фазы продемонстрировали, что по сравнению с плацебо гемкабен может значительно снижать уровни ХС ЛПНП, ЛПОНП, ApoCIII, ТГ и С-реактивного белка в плазме крови и, очевидно, повышать уровни ХС ЛПВП [98]. В настоящее время препарат проходит оценку результатов исследования Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA, США) для планирования

клинического испытания III фазы. Для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией гемкабен может быть потенциальной терапией благодаря снижению уровня ХС ЛПНП независимо от функции ЛПНП-рецептора [99].

**Эйкозапент-этил.** Полученный путем эстерификации эйкозапентановой кислоты высокой чистоты, эйкозапент-этил был одобрен для лечения тяжелой гипертриглицеридемии и снижения риска ССЗ у пациентов с высоким уровнем ТГ и ранее существовавшим АС-заболеванием сердечно-сосудистой системы, при котором максимальные дозы статинов не эффективны. Недавние клинические испытания показали снижение примерно на 25 % случаев ССЗ и очевидное уменьшение объема АСБ у пациентов, принимающих эйкозапент-этил [100]. Таким образом, этот препарат может быть хорошим дополнением для лечения пациентов с повышенным уровнем ТГ.

### Нацеливание на воспалительные пути

Современные методы замедления прогрессирования АС в основном направлены на коррекцию традиционных факторов риска (включая препараты, снижающие уровень липидов и глюкозы) для предотвращения и замедления образования АСБ и их прогрессирования. Для пациентов группы высокого риска можно рассматривать назначение противовоспалительных препаратов с дополнительными благоприятными плеiotропными эффектами. Основные терапевтические стратегии обобщены в табл. 2.

**Ингибиторы интерлейкинов.** Экспериментальные данные на животных, восприимчивых к АС, подтвердили, что-либо фармакологическое ингибирование, либо генетическая делеция сигнальных путей ИЛ-1 уменьшают площадь АСБ и скорость прогрессирования АС. Напротив, либо повышение активности ИЛ-1 путем инъекции экзогенного ИЛ-1 $\beta$ , либо снижение ИЛ-1Ra может привести к росту бляшек и обострению АС [101]. На основании указанных данных исследование противовоспалительных и антитромботических эффектов канакинумаба (ингибитора ИЛ-1) у людей было направлено на демонстрацию роли сигнального пути ИЛ-1 при АС. Терапия канакинумабом (300 мг 4 раза в год) снижала частоту повторных серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и ишемический инсульт [102]. Последующие крупномасштабные клинические испытания впервые подтвердили эффективность противовоспалительных вмешательств у пациентов с факторами риска развития АС-заболеваний. У отдельных участников, получавших лечение канакинумабом, было небольшое, но статистически значимое увеличение риска инфекции, в том числе с летальным исходом. Кроме того, интервенционное лечение канакинумабом и агонистом ИЛ-1Ra (анакинрой) продемонстрировало ключевую патологическую

Таблица 2. Обзор объектов клинических исследований, нацеленных на воспалительные пути при атеросклерозе

Table 2. Overview of clinical clinical research facilities inflammatory pathways in atherosclerosis

Вещество Agent	Механизм Mechanism	Фаза Phase
Канакинумаб (ACZ885) Canakinumab (ACZ885)	Моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ) 1 $\beta$ Monoclonal antibody targeting interleukin (IL) 1 $\beta$	III
Анакинра Anakinra	Блокатор рецепторов ИЛ-1 IL-1 receptor blocker	II/III
Метотрексат Methotrexate	Ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов Inhibits inflammatory cytokines production	II/III
Зилтвекимаб Ziltivekimab	Моноклональное антитело к ИЛ-6 Monoclonal antibody targeting IL-6	III
Тоцилизумаб Tocilizumab	Моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 Monoclonal antibody against IL-6 receptor	III
Сарилумаб Sarilumab	Блокатор рецептора ИЛ-6 IL-6 receptor blocker	IV
Дапансутрил (OLT1177) Dapansutrole (OLT1177)	Ингибитор инфламмосомы NLRP3 NLRP3 inflammasome inhibitor	I
Колхицин (LoDoCo2) Colchicine (LoDoCo2)	Ингибитор инфламмосомы NLRP3 NLRP3 inflammasome inhibitor	IV
Лосмапимод Losmapimod	Селективный ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы p38 A selective inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase	III
Инклакумаб Inclacumab	Моноклональное антитело к P-селектину Monoclonal antibody targeting P-selectin	III
Дарапладиб (SB-480848) Darapladib (SB-480848)	Ингибитор липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 An inhibitor of lipoprotein-associated phospholipase A2	III
Вареспладиб (LY315920) Varespladib (LY315920)	Селективный ингибитор секреторной фосфолипазы A2 Selective inhibitor of secretory phospholipase A2	III
Сукцинобукол (AGI-1067) Succinobucol (AGI-1067)	Ингибитор окислительно-воспалительных процессов An oxidative-inflammatory inhibitor	III

роль ИЛ-1 $\beta$  в индукции заболеваний, связанных с ауто-воспалением [103]. Эти данные свидетельствуют о том, что ингибирование ИЛ-1 $\beta$  может улучшать клинические исходы ССЗ.

Плейотропный эффект цитокина ИЛ-6 играет ключевую роль во многих патологических процессах, таких как АС и ревматические заболевания, проявляя как про-, так и противовоспалительные свойства в зависимости от типа клеток-мишеней. Зилтвекимаб представляет собой антитело против лиганда ИЛ-6, которое изучалось в исследованиях фазы I/II у пациентов с ревматоидным артритом (NCT01559103) и хроническим заболеванием почек (NCT03126318). Исследование подтвердило, что зилтвекимаб может вызывать снижение общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом и хронической болезнью почек стадии С5Д за счет уменьшения воспаления [104]. Тоцилизумаб и сарилумаб, моноклональные антитела против ИЛ-6R, были одобрены для использования в комбинации с другими противоревматическими

средствами или в качестве монотерапии у пациентов с ревматоидным артритом и другими заболеваниями, связанными с воспалением. Препараты показали снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматоидным артритом [105]. Клинические исследования большого числа пациентов с ревматоидным артритом, применявших тоцилизумаб, показали более низкую частоту основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [106].

Доклинические исследования подтвердили, что метотрексат подавляет пролиферацию лимфоцитов и продукцию воспалительных цитокинов посредством связывания аденозина с рецептором A2, что является одним из наиболее важных противовоспалительных механизмов. Предыдущие систематические обзоры и метаанализы свидетельствовали о значительной взаимосвязи между лечением метотрексатом и снижением риска ССЗ, в том числе у пациентов с ревматоидным артритом [107].

**Ингибиторы инфламмосомы NLRP3.** Инфламмосомы представляют собой внутриклеточные белковые

комплексы, которые управляют активацией воспалительных каспаз. Инфламасома NLRP3 через общий адапторный белок (ASC) активирует каспазу-1, которая регулирует образование ИЛ-1 $\beta$  из неактивного предшественника — про-ИЛ-1 $\beta$  [108]. ИЛ-1 $\beta$  относится к числу наиболее важных «провоспалительных» цитокинов, регулирующих реакции врожденного иммунитета, в том числе синтез других «провоспалительных» медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8), активацию «иммунных» клеток, обладает многочисленными метаболическими и деструктивными эффектами [109–111]. Неконтролируемая активация NLRP3-инфламасомы, с одной стороны, лежит в основе так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний и синдромов, связанных с мутациями генов *NLRP3* (и других инфламасом), а с другой — может быть индуцирована кристаллами моноурата натрия или ХС, вызывающими развитие воспаления соответственно при подагрическом артрите и АС-заболевании. Таким образом, ингибирование инфламасомы NLRP3 может быть эффективной и потенциальной мишенью для терапевтического вмешательства при острых и хронических ССЗ.

Колхицин, натуральный продукт, извлекаемый из лукавицы безвременника осеннего, успешно применялся для лечения воспалительных заболеваний на протяжении тысячелетий. Основным механизмом действия колхицина определяется его способностью связываться с  $\alpha/\beta$ -субъединицами белка тубулина, что приводит к блокированию сборки и полимеризации микротрубочек — ключевых компонентов цитоскелета. Это в свою очередь вызывает многочисленные нарушения функциональной активности прежде всего миелоидных и эндотелиальных клеток: митоза, миграции, деления, фагоцитоза, внутриклеточного транспорта, функции ионных каналов, синтеза цитокинов, хемокинов и экспрессии молекул адгезии [112, 113]. На клеточном уровне колхицин подавляет хемотаксис нейтрофилов, их адгезию, мобилизацию и рекрутирование в зону воспаления, синтез супероксидных радикалов и др. Важное последствие нарушения полимеризации микротрубочек — подавление активации фермента каспазы-1. Хотя *in vitro* колхицин подавляет активацию инфламасомы NLRP3 только в «супратерапевтической» концентрации, его высокая аккумуляция в нейтрофилах достаточна для реализации этого механизма действия препарата при приеме его в стандартной терапевтической дозе. Ряд исследований в области ССЗ определил влияние колхицина на уменьшение повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС. Исследование низких доз колхицина у пациентов с хронической ИБС показало схожую эффективность [114].

Рандомизированное исследование фазы I дапансутрила, специфического ингибитора инфламасомы NLRP3, продемонстрировало его безопасность и переносимость у пациентов с сердечной недостаточностью

и сниженной фракцией выброса левого желудочка [115]. Согласно полученным предварительным данным, возможная доза дапансутрила 2000 мг/сут будет проверена в будущих исследованиях. Однако дапансутрил, по-видимому, не оказывает значительного влияния на уровни С-реактивного белка, предпочтительного маркера воспаления для стратификации сердечно-сосудистого риска, а ИЛ-1 находится ниже в каскаде активированной инфламасомы NLRP3.

**Ингибитор митоген-активируемой протеинкиназы р38 (p38 MAPK).** Представляет собой внутриклеточную киназу, которая экспрессируется во многих клетках, включая эндотелиальные клетки, миоциты и макрофаги, и участвует во многих адаптивных и дезадаптивных биологических процессах, включая воспаление, а также в миграции, росте и гибели клеток [116]. Активируется множеством факторов в сердечно-сосудистой системе, включая окисленные ЛПНП, гипертензию, ишемию и перегрузку объемом.

Лосмапимод представляет собой пероральный, селективный и обратимый конкурентный ингибитор p38. Ранние исследования указывали на фармакодинамические и фармакокинетические основы лосмапимода у здоровых людей и положительные данные о его безопасности и переносимости. Тем не менее в исследовании III фазы использование лосмапимода у пациентов с острым инфарктом миокарда не показало связи со снижением риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов [117]. Примечательно, что недостатком исследования был ограниченный курс лечения, поэтому нельзя исключить возможность того, что лосмапимод может быть эффективным противовоспалительным средством в более длительной терапии.

**Антагонист P-селектина.** Инклакумаб воздействует непосредственно на молекулу клеточной адгезии P-селектин, он значительно снижает повреждение миокарда при определенных типах острых и хронических форм ИБС. Кроме того, P-селектин был идентифицирован как независимый фактор риска заболевания периферических артерий и снижения лодыжечно-плечевого индекса. Хотя основной принцип указывает на то, что антагонист P-селектина инклакумаб способен замедлять развитие заболевания артерий, данные клинических исследований в настоящее время отсутствуют [118].

**Ингибиторы ЛП-ассоциированной фосфолипазы A2 и секреторной фосфолипазы A2.** Подтверждено, что высокий уровень и активность ЛП-ассоциированной фосфолипазы A2 (Lp-PLA2 — Lipoprotein-Associated PhosphoLipase A2) и секреторной фосфолипазы A2 (sPLA2 — Secretory PhosphoLipase A2) в циркулирующей крови являются биомаркерами повышенного риска АС-ССЗ. Два мощных ингибитора PLA2 — дарапладиб (ингибитор Lp-PLA2) и вареспладиб (ингибитор sPLA2) — изучались в клинических исследованиях. Клинические испытания III фазы дарапладиба показали, что этот

препарат не может явно снижать риск инфаркта миокарда, инсульта или смерти от ССЗ (NCT00799903). Точно так же двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование показало, что вареспладиб не может снижать риск повторных сердечно-сосудистых событий, но, очевидно, увеличивает риск инфаркта миокарда (NCT01130246). Эти данные указывают на то, что помимо использования в качестве воспалительного биомаркера ССЗ необходимы более глубокие знания о PLA2 [119].

**Сукцинобукол.** Это новый тип фенольных антиоксидантных малых молекул, которые трудно расщепляются или модифицируются в процессе метаболизма в организме, ингибируя образование гепатотоксичной молекулы спирохинона и проявляя противовоспалительный эффект за счет связывания с молекулой адгезии сосудистого эндотелия 1 [120]. В исследовании III фазы пациенты с риском ССЗ были случайным образом разделены на группы по терапии сукцинобуколом и плацебо. К сожалению, уровень таких событий, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая смерть, коронарная реваскуляризация или инсульт, не снизился. Однако риск развития вторичной конечной точки был ниже на 19 %, а риск впервые возникшего сахарного диабета у пациентов был снижен на 64 % [121]. Исходя из этого, требуются дальнейшие исследования для выяснения клинического эффекта сукцинобукола на сердечно-сосудистые события.

### Заключение

Эксперты Всемирной организации здравоохранения дали следующее определение АС (1958): «Атеросклероз – это переменная комбинация изменений в интиме артерий (в отличие от артериол), состоящая из очагового накопления липидов, сложных углеводов, крови и кровяных веществ, фиброзной ткани и кальциевых отложений и связанная с изменениями в меди». Надо отметить, что это определение отражает лишь морфологическую сущность АС и не затрагивает патогенетические аспекты заболевания. В последние годы АС рассматривается с позиций хронического воспалительного заболевания сосудов, вызываемого в первую очередь сосудистыми и иммунными клетками. Пристальное внимание уделяется медиаторам воспаления как потенциальным распространенным факторам риска, которые влияют на уровни ХС ЛПНП и ЛП, богатых ТГ, и изменяют поведение клеток стенки артерий, привлекая лейкоциты. Концепция воспаления, как движущей силы АС, предоставляет больше механизмов, с помощью которых традиционные факторы риска индуцируют АС-заболевание и его осложнения. Разработка технологий одноклеточного анализа позволяет глубже понять роль различных клеток, участвующих в АС-поражениях. Ранее вклад ГМКС в развитие

АСБ в значительной степени недооценивался. Однако на многие вопросы еще предстоит ответить. Например, какова роль различных фенотипов ГМКС, как связаны процессы фенотипического переключения ГМКС и трансдифференцировки в другие фенотипы, такие как макрофагоподобные или миофибробластоподобные. Хотя есть понимание некоторых молекулярных механизмов, которые регулируют фенотипическое переключение ГМКС и положительное или отрицательное влияние определенных фенотипов ГМКС на АС и стабильность бляшек, в настоящее время не хватает экспериментальных данных исследований *in vivo* на животных или коррелированных данных в исследованиях с участием людей.

Различные иммунные клетки накапливаются внутри АСБ, способствуя развитию АС и его осложнений. Проведенные исследования подчеркивают сложность происхождения макрофагов и раскрывают специфические характеристики нарушения регуляции иммунных клеток в АСБ, которые приводят к клиническим сердечно-сосудистым событиям. Растущее количество фактических данных свидетельствует о том, что инфламмосома NLRP3 и ген *TLR* способствуют развитию АС и считаются новыми мишенями для лечения этого заболевания. Учитывая тесную связь между нарушением регуляции инфламмосомы NLRP3 и АС, раскрыть сложные механизмы регуляции и активации инфламмосомы NLRP3 и их влияние на здоровье и болезни человека сложно, но важно. Кроме того, исследования роли PCSK9 в различных клетках, участвующих на всех стадиях образования бляшки, подтвердили, что влияние PCSK9 на развитие АС выходит за рамки деградации рецепторов ХС ЛПНП и происходит путем взаимодействия с другими молекулярными механизмами, начиная от активации воспалительных путей и заканчивая апоптозом эндотелиальных клеток и миграцией ГМКС. Следовательно, необходимо глубже понять роль PCSK9 в развитии АС, раскрыв точные молекулярные механизмы, лежащие в его основе.

Исследования воспаления при АС открыли путь к появлению новых терапевтических мишеней для лечения. За последние годы 3 клинических исследования воплотили большой объем генетических данных, биомаркеров человека и экспериментальной работы в клинические результаты [102, 114, 122]. Действительно, доказательство того, что подавление воспаления может предотвратить осложнения АС, лишь поверхностно отражает потенциал новых терапевтических средств. Инфламмосома NLRP3 и нижестоящие провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 являются перспективными кандидатами для терапевтического вмешательства при АС. Полимерные наночастицы, нацеленные на макрофаги, могут доставлять широкий спектр терапевтических препаратов к АС-повреждениям, которые подавляют проатерогенные процессы макрофагов, способствуя уменьшению воспаления и стабилизации бляшек.

Задача заключается в том, как повысить полезную эффективность, поскольку вмешательство в воспалительные сигналы может ослабить защитные силы организма. Вполне вероятно, что достижения в области медицинских технологий помогут решить эту многогранную проблему. Хотя внедрение основных результатов исследований в клиническую практику является

сложной задачей, растущее понимание роли воспаления при АС вселяет оптимизм.

Ответы на многие вопросы, на которые нет ответов в этой области, откроют возможности для будущих исследований и могут привести к разработке терапевтических стратегий для улучшения результатов лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Basatemur G.L., Jørgensen H.F., Clarke M.C.H. et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(12):727–44. DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9
- Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(8):589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1
- Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2022;22(4):251–65. DOI: 10.1038/s41577-021-00584-1
- Hansson G.K., Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011;12(3):204–12. DOI: 10.1038/ni.2001
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115–26. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207
- Wolf D., Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019;124(2):315–27. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
- Miller Y.I., Choi S.H., Wiesner P. et al. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res* 2011;108(2):235–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10(1):36–46. DOI: 10.1038/nri2675
- Fernandez D.M., Rahman A.H., Fernandez N.F. et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nat Med* 2019;25(10):1576–88. DOI: 10.1038/s41591-019-0590-4
- Bornfeldt K.E., Linton M.F., Fisher E.A., Guyton J.R. JCL roundtable: lipids and inflammation in atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2021;15(1):3–17. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.01.005
- Mauricio D., Castelblanco E., Alonso N. Cholesterol and inflammation in atherosclerosis: an immune-metabolic hypothesis. *Nutrients* 2020;12(8):2444. DOI: 10.3390/nu12082444
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis – no longer a theory. *Clin Chem* 2021;67(1):131–42. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa275
- Clark B.C., Arnold W.D. Strategies to prevent serious fall injuries: a commentary on Bhasin et al. A randomized trial of a multi-factorial strategy to prevent serious fall injuries. *Adv Geriatr Med Res* 2021;3(1):e210002. DOI: 10.20900/agmr20210002
- Shao C., Wang J., Tian J., Tang Y.D. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. *Adv Exp Med Biol* 2020;1177:1–36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9\_1
- Gao Y., Galis Z.S. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(1):179–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314346
- Grootaert M.O.J., Bennett M.R. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment. *Cardiovasc Res* 2021;117(11):2326–39. DOI: 10.1093/cvr/cvab046
- Vengrenyuk Y., Nishi H., Long X. et al. Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145 – myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(3):535–46. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304029
- Tinajero M.G., Gotlieb A.I. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am J Pathol* 2020;190(3):520–34. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021
- Hu D., Yin C., Luo S. et al. Vascular smooth muscle cells contribute to atherosclerosis immunity. *Front Immunol* 2019;10:1101. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01101
- Lordan R., Tsoupras A., Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev* 2021;45:100694. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100694
- van der Pol E., Böing A.N., Harrison P. et al. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharm Rev* 2012;64(3):676–705. DOI: 10.1124/pr.112.005983
- Lee M.K.S., Kraakman M.J., Dragoljevic D. et al. Apoptotic ablation of platelets reduces atherosclerosis in mice with diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(3):1167–78. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315369
- Theofilis P., Sagris M., Antonopoulos A.S. et al. Inflammatory mediators of platelet activation: focus on atherosclerosis and COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021;22:11170. DOI: 10.3390/ijms222011170
- Barrett T.J. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40(1):20–33. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.312802
- Gerlach B.D., Ampomah P.B., Yurdagül Jr.A. et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab* 2021;33(12):2445–63.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.10.015
- Huang X., Liu C., Kong N. et al. Synthesis of siRNA nanoparticles to silence plaque-destabilizing gene in atherosclerotic lesional macrophages. *Nat Protoc* 2022;17(3):748–80. DOI: 10.1038/s41596-021-00665-4
- Tao W., Yurdagül A.Jr., Kong N. et al. siRNA nanoparticles targeting CaMKII $\gamma$  in lesional macrophages improve atherosclerotic plaque stability in mice. *Sci Transl Med* 2020;12(553):1063. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1063
- Dworacka M., Winiarska H., Borowska M. et al. Pro-atherogenic alterations in T-lymphocyte subpopulations related to acute hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. *Circ J* 2007;71(6):962–7. DOI: 10.1253/circj.71.962
- Smith E., Prasad K.-M. R., Butcher M. et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2010;121:1746–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886
- Madhur M.S., Funt S.A., Li L. et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(7):1565–72. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.227629
- Taleb S., Romain M., Ramkhalawon B. et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med* 2009;206(10):2067–77. DOI: 10.1084/jem.20090545

32. Xia M., Wu Q., Chen P., Qian C. Regulatory T cell-related gene biomarkers in the deterioration of atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:661709. DOI: 10.3389/fcvm.2021.661709
33. Mangge H., Prüller F., Schnedl W. et al. Beyond macrophages and T cells: B cells and immunoglobulins determine the fate of the atherosclerotic plaque. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):4082. DOI: 10.3390/ijms21114082
34. Nahrendorf M., Swirski F.K. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science*. 2015;349(6245):237–8. DOI: 10.1126/science.aac7801
35. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight* 2020;5:e134796. DOI: 10.1172/jci.insight.134796
36. Hermans M., Lennep J.R.V., van Daele P., Bot I. Mast cells in cardiovascular disease: from bench to bedside. *Int J Mol Sci* 2019;20(14):3395. DOI: 10.3390/ijms20143395
37. Li Y., Wang F., Imani S. et al. Natural killer cells: friend or foe in metabolic diseases? *Front Immunol* 2021;12:614429. DOI: 10.3389/fimmu.2021.614429
38. Zhao Y., Zhang J., Zhang W., Xu Y. A myriad of roles of dendritic cells in atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2021;206(1):12–27. DOI: 10.1111/cei.13634
39. Clement M., Raffort J., Lareyre F. et al. Impaired autophagy in CD11b(+) dendritic cells expands CD4(+) regulatory T cells and limits atherosclerosis in mice. *Circ Res* 2019;125(11):1019–34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315248
40. Sun Y., Long J., Chen W. et al. Alisol B 23-acetate, a new promoter for cholesterol flux from dendritic cells, alleviates dyslipidemia and inflammation in advanced atherosclerotic mice. *Int Immunopharmacol* 2021;99:107956. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107956
41. Curtiss L.K., Black A.S., Bonnet D.J., Tobias P.S. Atherosclerosis induced by endogenous and exogenous toll-like receptor (TLR)1 or TLR6 agonists. *J Lipid Res* 2012;53(10):2126–32. DOI: 10.1194/jlr.M028431
42. Roshan M.H., Tambo A., Pace N.P. The role of TLR2, TLR4, and TLR9 in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Inflamm* 2016;1532832. DOI: 10.1155/2016/1532832
43. Kim J., Yoo J.Y., Suh J.M. et al. The flagellin-TLR5-Nox4 axis promotes the migration of smooth muscle cells in atherosclerosis. *Exp Mol Med* 2019;51(7):1–13. DOI: 10.1038/s12276-019-0275-6
44. Kapelouzou A., Giaglis S., Peroulis M. et al. Overexpression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 is correlated to the vascular atherosclerotic process in the hyperlipidemic rabbit model: the effect of statin treatment. *J Vasc Res* 2017;54(3):156–69. DOI: 10.1159/000457797
45. Fukuda D., Nishimoto S., Aini K. et al. Toll-like receptor 9 plays a pivotal role in angiotensin II-induced atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2019;8(7):e010860. DOI: 10.1161/JAHA.118.010860
46. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(14):2751–69. DOI: 10.1007/s00018-020-03453-7
47. Lehr H.A., Sagban T.A., Ihling C. et al. Immunopathogenesis of atherosclerosis: endotoxin accelerates atherosclerosis in rabbits on hypercholesterolemic diet. *Circulation* 2001;104(8):914–20. DOI: 10.1161/hc3401.093153
48. Bahrami A., Parsamanesh N., Atkin S.L. et al. Effect of statins on toll-like receptors: a new insight to pleiotropic effects. *Pharm Res* 2018;135:230–8. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.014
49. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(43):3195–201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
50. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(14):2751–69. DOI: 10.1007/s00018-020-03453-7
51. Shah P.K., Chyu K.Y., Dimayuga P.C., Nilsson J. Vaccine for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(25):2779–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.018
52. Liaquat A., Asad M., Shoukat F., Khan A.U. A spotlight on the underlying activation mechanisms of the NLRP3 inflammasome and its role in atherosclerosis: a review. *Inflammation* 2020;43(6):2011–20. DOI: 10.1007/s10753-020-01290-1
53. Burger F., Baptista D., Roth A. et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2021;23(1):340. DOI: 10.3390/ijms23010340
54. Seok J.K., Kang H.C., Cho Y.Y. et al. Regulation of the NLRP3 inflammasome by post-translational modifications and small molecules. *Front Immunol* 2020;11:618231. DOI: 10.3389/fimmu.2020.618231
55. Li Y., Niu X., Xu H. et al. VX-765 attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice by modulating VSMCs pyroptosis. *Exp Cell Res* 2020;389:111847. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111847
56. Stigliano C., Ramirez M.R., Singh J.V. et al. Methotrexate-loaded hybrid nanoconstructs target vascular lesions and inhibit atherosclerosis progression in ApoE(-/-) mice. *Adv Healthc Mater* 2017;6(13). DOI: 10.1002/adhm.201601286
57. Momtazi-Borojeni A.A., Sabouri-Rad S., Gotto A.M. et al. PCSK9 and inflammation: a review of experimental and clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5(4):237–45. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz022
58. Ding Z., Liu S., Wang X. et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta. *Antioxid Redox Signal* 2015;22(9):760–71. DOI: 10.1089/ars.2014.6054
59. Ferri N., Tibolla G., Pirillo A. et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis* 2012;220(2):381–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.026
60. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A. et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1. *Cardiovasc Res* 2020;116(5):908–15. DOI: 10.1093/cvr/cvz313
61. Walley K.R., Thain K.R., Russell J.A. et al. PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Sci Transl Med* 2014;6(258):258ra143. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008782
62. Leander K., Målarstig A., van't Hooft F.M. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation* 2016;133(13):1230–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531
63. Qi Z., Hu L., Zhang J. et al. PCSK9 enhances platelet activation, thrombosis and myocardial infarction expansion by binding to platelet CD36. *Circulation* 2020;143(1):45–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046290
64. Seidah N.G., Prat A., Pirillo A. et al. Novel strategies to target proprotein convertase subtilisin kexin 9: beyond monoclonal antibodies. *Cardiovasc Res* 2019;115(3):510–18. DOI: 10.1093/cvr/cvz003
65. Momtazi-Borojeni A. A., Jaafari M. R., Badiie A. & Sahebkar A. Long-term generation of antiPCSK9 antibody using a nanoliposome-based vaccine delivery system. *Atherosclerosis* 2019;283:69–78. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.001
66. Ummarino D. Dyslipidaemia: anti-PCSK9 vaccines to halt atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(8):442–3. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.106
67. Zeitlinger M., Bauer M., Reindl-Schwaighofer R. et al. A phase I study assessing the safety, tolerability, immunogenicity, and low-density lipoprotein cholesterol-lowering activity of immunotherapeutics targeting PCSK9. *Eur J Clin Pharm* 2021;77(10):1473–84. DOI: 10.1007/s00228-021-03149-2
68. Quillard T., Charreau B. Impact of notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders. *Int J Mol Sci* 2013;14(4):6863–88. DOI: 10.3390/ijms14046863
69. Fior R., Henrique D. “Notch-Off”: a perspective on the termination of Notch signalling. *Int J Dev Biol* 2009;53(8–10):1379–84. DOI: 10.1387/ijdb.072309rf

70. Nus M., Martínez-Poveda B., MacGrogan D. et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2016;112(2):568–80. DOI: 10.1093/cvr/cvw193
71. Mack J.J., Iruela-Arispe M.L. NOTCH regulation of the endothelial cell phenotype. *Curr Opin Hematol* 2018;25(3):212–18. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000425
72. Martos-Rodríguez C.J., Albarrán-Juárez J., Morales-Cano D. et al. Fibrous caps in atherosclerosis form by notch dependent mechanisms common to arterial media development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(9):e427–39. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315627
73. Christopoulos P. F., Gjørlberg T.T., Krüger S. et al. Targeting the Notch signaling pathway in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol* 2021;12:668207. DOI: 10.3389/fimmu.2021.668207
74. Lorzadeh S., Kohan L., Ghavami S., Azarpira N. Autophagy and the Wnt signaling pathway: a focus on Wnt/beta-catenin signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2021;1868(3):118926. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118926
75. Terenzi D.C., Verma S., Hess D.A. Exploring the clinical implications of Wnt signaling in enucleated erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41(5):1654–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316169
76. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
77. Kolovou V., Katsiki N., Makrygiannis S. et al. Lipoprotein apheresis and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a one center study. *J Cardiovasc Pharm Ther* 2021;26(1):51–8. DOI: 10.1177/1074248420943079
78. AlTurki A., Marafi M., Dawas A. et al. Meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies on mortality and cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2019;124(12):1869–75. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.09.011
79. Rifai M. A., Ballantyne C. M. PCSK9-targeted therapies: present and future approaches. *Nat Rev Cardiol* 2021;18(12):805–6. DOI: 10.1038/s41569-021-00634-0
80. Graham M.J., Lee R.G., Brandt T.A. et al. Cardiovascular and metabolic effects of ANGPTL3 antisense oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017;377(3):222–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1701329
81. Su X., Peng D.Q. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis* 2018;17(1):12. DOI: 10.1186/s12944-018-0659-9
82. Gaudet D., Gipe D.A., Pordy R. et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017;377(3):296–7. DOI: 10.1056/NEJMc1705994
83. Pinkosky S.L., Groot P.H., Lalwani N.D., Steinberg G.R. Targeting ATP-Citrate Lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med* 2017;23(11):1047–63. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.09.001
84. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini J. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018;277:195–203. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002
85. Goldberg A.C., Leiter L.A., Stroes E. et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom Randomized Clinical trial. *JAMA* 2019;322(18):1780–88. DOI: 10.1001/jama.2019.16585
86. Berberich A.J., Hegele R.A. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(12):1261–8. DOI: 10.1080/14656566.2017.1340941
87. Harada-Shiba M., Ikewaki K., Nohara A. et al. Efficacy and safety of Lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2017;24(4):402–11. DOI: 10.5551/jat.38216
88. Meyers C.D., Tremblay K., Amer A. et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;14:8. DOI: 10.1186/s12944-015-0006-5
89. Meyers C.D., Amer A., Majumdar T. & Chen J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of pradigastat, a novel diacylglycerol acyltransferase 1 inhibitor in overweight or obese, but otherwise healthy human subjects. *J Clin Pharm* 2015;55(9):1031–41. DOI: 10.1002/jcph.509
90. Merki E., Graham M., Taleb A. et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) in transgenic mice. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(15):1611–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.052
91. Viney N.J., van Capelleveen J.C., Geary R.S. et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388(10057):2239–53. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31009-1
92. Fogacci F., Ferri N., Toth P.P. et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs* 2019;79(7):751–66. DOI: 10.1007/s40265-019-01114-z
93. Astaneh B., Makhdami N., Astaneh V., Guyatt G. The effect of mipomersen in the management of patients with familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8(7):82. DOI: 10.3390/jcdd8070082
94. Yang X., Lee S.R., Choi Y.S. et al. Reduction in lipoprotein-associated apoC-III levels following volanesorsen therapy: phase 2 randomized trial results. *J Lipid Res* 2016;57(4):706–13. DOI: 10.1194/jlr.M066399
95. Apolipoprotein A-I [human] (apoA-I) for Acute Coronary Syndrome (AEGIS-II Trial). Available at: <https://www.withpower.com/trial/phase-3-acute-coronary-syndrome-2-2018-9d541>
96. Shamburek R.D., Bakker-Arkema R., Auerbach B.J. et al. Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: first-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol* 2016;10(2):356–67. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.12.007
97. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR-alpha modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22(1):5. DOI: 10.1007/s11883-020-0823-5
98. Stein E., Bays H., Koren M. et al. Efficacy and safety of gemcabene as add-on to stable statin therapy in hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol* 2016;10(5):1212–22. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.08.002
99. Larsen L.E., Stoekenbroek R.M., Kastelein J.J.P., Holleboom A.G. Moving targets: recent advances in lipid-lowering therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39(3):349–59. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312028
100. Bhatt D L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1812792
101. Bhaskar V., Yin J., Mirza A.M. et al. Monoclonal antibodies targeting IL-1 beta reduce biomarkers of atherosclerosis in vitro and inhibit atherosclerotic plaque formation in Apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2011;216(2):313–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.026
102. Ridker P. M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
103. Hoffman H.M., Broderick L. The role of the inflammasome in patients with autoinflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(1):3–14. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.001
104. Pergola P.E., Devalaraja M., Fishbane S. et al. Ziltivekimab for treatment of anemia of inflammation in patients on hemodialysis: results from a phase 1/2 multicenter, randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(1):211–22. DOI: 10.1681/ASN.2020050595
105. Lee E. B. A review of sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 2018;10(1):57–65. DOI: 10.2217/imt-2017-0075
106. Castagne B., Viprey M., Martin J. et al. Cardiovascular safety of tocilizumab: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(8):e0220178. DOI: 10.1371/journal.pone.0220178
107. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M. et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
108. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat Rev Immunol* 2016;16(7):407–20. DOI: 10.1038/nri.2016.58
109. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11(8):633–52. DOI: 10.1038/nrd3800
110. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(10):612–32. DOI: 10.1038/s41584-019-0277-8
111. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология* 2016;54(1):60–77. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77  
Nasonov E.L., Eliseev M.S. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologia = Rheumatology Science and Practice* 2016;54(1):60–77. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
112. Leung Y.Y., Yao Hui L.L., Kraus V.B. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(3):341–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
113. Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C. et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2018;24(6):659–63. DOI: 10.2174/138161282466618012
114. Nidorf S.M., Fiolet A.T., Mosterd A. et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838–47. DOI: 10.1056/NEJMoa2021372
115. Denise Martin E., De Nicola G.F., Marber M.S. New therapeutic targets in cardiology: p38 alpha mitogen-activated protein kinase for ischemic heart disease. *Circulation* 2012;126(3):357–68. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071886
116. Wohlford G. F., Van Tassel B., Billingsley H.E. et al. Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutrile in subjects with NYHA II–III systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;77(1):49–60. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000931
117. O'Donoghue M.L., Glaser R., Aylward P.E. et al. Rationale and design of the LosmApimod to Inhibit p38 MAP kinase as a Therapeutic target and modify outcomes after an acute coronary syndrome trial. *Am Heart J* 2015;169(5):622–30.e6. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.012
118. Casella I.B., Presti C. A new era of medical therapy for peripheral artery disease. *J Vasc Bras* 2020;19:e20190056. DOI: 10.1590/1677-5449.190056
119. Santoso A., Heriansyah T. & Rohman M.S. Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation? *Curr Cardiol Rev* 2020;16(1):3–10. DOI: 10.2174/1573403X15666190531111932
120. Toledo-Ibelle P., Mas-Oliva J. Antioxidants in the fight against atherosclerosis: is this a dead end? *Curr Atheroscler Rep* 2018;20(7):36. DOI: 10.1007/s11883-018-0737-7
121. Tardif J.C., Grégoire J., L'Allier P.L. et al. Effects of the antioxidant succinobucol (AGI-1067) on human atherosclerosis in a randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2008;197(1):480–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.039
122. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D. et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26):2497–505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388

**Вклад авторов**

A.A. Клименко: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;

Д.Ю. Андрияшкина: дизайн статьи, написание текста;

К.И. Огаркова: поиск и анализ литературы для статьи.

**The author's contribution**

A.A. Klimenko: editing of the article, approval of the final version of the article;

D.Y. Andriyashkina: article design, text writing;

K.I. Ogarkova: search and analysis of literature for the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

Д.Ю. Андрияшкина / D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

К.И. Огаркова / K.I. Ogarkova: <https://orcid.org/0009-0003-6315-7697>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 06.12.2023. **Принята к публикации:** 04.03.2024.

**Article submitted:** 06.12.2023. **Accepted for publication:** 04.03.2024.

# АЛКОГОЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ

**А. В. Клеменов**

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; Россия, 603005 Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Контакты:** Алексей Викторович Клеменов [klemenov\\_av@list.ru](mailto:klemenov_av@list.ru)

Алкогольная кардиомиопатия (АКМП) – наиболее распространенная форма поражения миокарда, вызванного этанолом. Он и его основной активный метаболит – ацетальдегид оказывают прямое токсическое действие на миокард. Механизмы кардиотоксического эффекта этанола разнообразны, среди них мембранотропное действие, повреждение клеточных органелл, активация перекисного окисления липидов и ряд других. Растворяясь в липидах биологических мембран, этанол меняет их физико-химические свойства, нарушает активность мембранных рецепторов, разобщая в итоге связь возбуждения с сокращением кардиомиоцитов. Особое значение в патогенезе АКМП придается способности этанола вызывать структурные и функциональные изменения митохондрий, с чем напрямую связано нарушение окислительных процессов и энергообеспечения миокарда в целом. Под влиянием алкоголя увеличивается содержание продуктов свободно-радикального перекисного окисления липидов и снижается активность антиоксидантов, что указывает на развитие оксидативного стресса. Ухудшение сократимости миокарда вследствие хронической алкогольной интоксикации запускает каскад компенсаторных механизмов в виде гипертрофии кардиомиоцитов и прогрессирующего фиброза, при этом адаптивные реакции становятся фактором дальнейших патологических изменений. Этанол вызывает повреждение миокарда дозозависимым образом. Вероятность возникновения АКМП является производной от суммарной накопленной дозы алкоголя и индивидуальной предрасположенности. АКМП рассматривается как вариант вторичной дилатационной кардиомиопатии со всеми ее клиническими проявлениями и последствиями: расширением камер сердца, низкой фракцией выброса левого желудочка, прогрессирующей недостаточностью кровообращения и нарушениями ритма сердца. Относительно благоприятный прогноз при АКМП связан с частичной обратимостью поражения миокарда при условии воздержания от употребления алкоголя. Специфические лекарственные средства для терапии АКМП отсутствуют. Инновационные подходы к лечению предполагают использование факторов роста и регуляции миокарда, синтезируемых кардиомиоцитами, а также стимуляцию процессов регенерации и репарации сердечной мышцы.

**Ключевые слова:** алкогольная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия, болезни миокарда, алкоголь, алкогольное поражение сердца, дозозависимость, этанол, кардиомиоцит, митохондрия, сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Клеменов А. В. Алкогольная кардиомиопатия: аспекты патогенеза и клиники. Клиницист 2024;18(1): 31–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K706>

## Alcoholic cardiomyopathy: aspects of pathogenesis and clinic

**A. V. Klemenov**

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod 603005, Russia

**Contacts:** Alexey Viktorovich Klemenov [klemenov\\_av@list.ru](mailto:klemenov_av@list.ru)

Alcoholic cardiomyopathy is the most common form of myocardial damage caused by ethanol. Ethanol and its main active metabolite acetaldehyde have a direct toxic effect on the myocardium. The mechanisms of the cardiotoxic effect of ethanol are diverse and include membranotropic action, damage to cellular organelles, activation of lipid peroxidation, and a number of others. Dissolving in the lipids of biological membranes, ethanol changes their physico-chemical properties, disrupts the activity of membrane receptors, eventually disconnecting the connection of excitation with the contraction of cardiomyocytes. Particular importance in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy is attached to the ability of ethanol to cause structural and functional changes in mitochondria, which is directly related to the violation of oxidative processes and energy supply of the myocardium as a whole. Under the influence of alcohol, free-radical lipid

oxidation products content increases and antioxidants activity decreases, which indicates oxidative stress development. The deterioration of myocardial contractility due to chronic alcohol intoxication triggers a cascade of compensatory mechanisms in the form of cardiomyocyte hypertrophy and progressive fibrosis, while adaptive reactions become a factor in further pathological changes. Ethanol causes myocardial damage in a dose-dependent manner. The probability of alcoholic cardiomyopathy occurrence is a derivative of the total accumulated dose of alcohol and individual predisposition. Alcoholic cardiomyopathy is considered as a variant of secondary dilated cardiomyopathy with all its clinical manifestations and consequences: dilation of the heart chambers, low left ventricular ejection fraction, progressive circulatory insufficiency, and cardiac arrhythmias. A relatively favorable prognosis in alcoholic cardiomyopathy is provided due to partial reversibility of myocardial damage under the condition of abstinence from alcohol consumption. Specific drugs for the treatment of alcoholic cardiomyopathy have not been developed. New treatment strategies include the use of myocardial growth and regulation factors synthesized by cardiomyocytes, as well as the stimulation of heart muscle regeneration and repair processes.

**Keywords:** alcoholic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, myocardial diseases, alcohol, alcoholic heart disease, dose-related effect, ethanol, cardiomyocyte, mitochondria, heart failure, review

**For citation:** Klemenov A.V. Alcoholic cardiomyopathy: aspects of pathogenesis and clinic. *Klinitisist = The Clinician* 2024;18(1):31–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K706>

## Введение

Алкоголь считается наиболее распространенным токсическим веществом. Около 10 % взрослого населения экономически развитых стран мира злоупотребляют спиртными напитками [1]. В общей структуре смертности патология, связанная с употреблением алкоголя, занимает не менее 5 %, а в возрастной группе от 20 до 39 лет – не менее 14 % [2]. В России причинами, связанными с приемом алкоголя, вызвано до 22 % смертей, а число лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Years), составляет 421 на 100 тыс. населения [2].

Этанол оказывает системное токсическое действие, поражая все органы человека как при остром, так и при хроническом потреблении. Наиболее чувствительна к воздействию этилового спирта печень, поскольку там он в основном метаболизируется; сердечно-сосудистая система занимает 2-е место среди объектов токсичности этанола [3, 4]. По причинам сердечно-сосудистой смертности злоупотребление алкоголем конкурирует с курением, гиперлипидемией и артериальной гипертензией [5]. Наиболее распространенной формой поражения миокарда, вызванного этанолом, является алкогольная кардиомиопатия (АКМП) – вариант вторичной (ненаследственной) дилатационной кардиомиопатии (КМП). Международная классификация болезней 10-го пересмотра документирует АКМП как самостоятельное заболевание с отдельным шифром (I42.6). Следует отметить, что отечественным (фактически вытесненным в настоящее время) эквивалентом термину «АКМП» является предложенный Г.Ф. Лангом в 1936 г. термин «миокардиодистрофия».

Алкогольная этиология дилатационной КМП варьирует от 23 до 66 % в зависимости от степени алкоголизации населения [1]. Особую актуальность проблеме АКМП придают ее неблагоприятные последствия и распространенность, особенно среди мужчин среднего трудоспособного возраста.

## Механизмы кардиотоксического действия этанола

Этанол, равно как и его ведущий метаболит ацетальдегид, обладает прямым кардиотоксическим эффектом. Немаловажно и то обстоятельство, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, обоснованно возникает тиаминовая недостаточность, дефицит отдельных микроэлементов, электролитные расстройства, что вносит свой вклад в повреждение кардиомиоцитов.

Механизмы прямого кардиотоксического действия этанола разнообразны и включают мембранотропное действие, повреждение клеточных органелл, активацию перекисного окисления липидов и др.

Растворяясь в липидах биологических мембран, этанол изменяет их физико-химические свойства. Одни из наиболее важных мишеней этанола на уровне клеточной мембраны – состав и активность мембранных рецепторов. Этанол вызывает модификацию  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа мембраны сарколеммы [6, 7] и оказывает значительное влияние на рецептор  $Ca^{2+}$  рианодина L-типа в саркоплазматическом ретикулуме [8], приводя к нарушениям трансмембранного транспорта ионов кальция и чувствительности саркомеров к ним и разобщая в итоге связь возбуждения с сокращением кардиомиоцитов [7, 9].

Имея небольшой размер молекулы и высокую проникающую способность, этанол вызывает повреждение на уровне и клеточных органелл [9, 10]. Особое значение в патогенезе АКМП придается способности этанола вызывать структурные и функциональные изменения митохондрий, с чем напрямую связано нарушение окислительных процессов и энергообеспечения миокарда в целом [11]. У хронических потребителей алкоголя описано набухание митохондрий с деформацией крист – складок внутренней мембраны, на которых происходят процессы клеточного дыхания, что сопряжено со снижением активности ферментов дыхательной цепи [12, 13] и дисфункцией митохондриальной

поры [14, 15]. Повреждение митохондрий, таким образом, ведет к нарушению синтеза аденозинтрифосфата, энергетическому голоданию миокарда и его дистрофии.

Сложное устройство кардиомиоцитов со способностью к возбуждению и многокомпонентными сигнальными системами предопределяет их высокую чувствительность к окислительному стрессу. Воздействие этанола приводит к избыточному образованию свободных радикалов и окислительному стрессу по меньшей мере через 3 механизма: 1) метаболизм этанола с образованием ацетальдегида и этиловых эфиров, 2) воздействие на антиоксидантные белки и ферменты и 3) активацию нейрогормональных систем – симпатического звена вегетативной нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16]. *In vitro* в культуре фибробластов алкоголь заметно увеличивал экспрессию продуктов свободно-радикального перекисного окисления липидов (4-гидроксиноненаля и малонового диальдегида) и приводил к снижению активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы [17]. Отрицательная модуляция важнейших антиоксидантов металлотионеина МТ1 и параоксоназы-1 также отмечена при алкогольном поражении сердца [18]. Недостаток антиоксидантов в кардиомиоцитах при АКМП подтверждает развитие оксидативного стресса, обусловленного активацией перекисного окисления липидов.

Снижение сократительной способности сердечной мышцы на фоне хронической алкогольной интоксикации инициирует неизбежную последовательность механизмов компенсации. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности, за счет нарушения активности ферментов, сигнальных путей, изменения транскрипции генов приводит к дальнейшей дисрегуляции метаболизма в кардиомиоцитах. Под влиянием ангиотензина-II, факторов роста развивается и прогрессирует гипертрофия миокарда [7, 19]. Механизмы репарации в виде гипертрофии оставшихся клеток, могут первоначально компенсировать повреждение миокарда [7, 20], однако снижение содержания миофибриллярных белков наряду с экспрессией различных изоформ миозина усугубляет нарушение насосной функции [20, 21] и в итоге ведет к прогрессирующей дилатации, истончению стенки и дисфункции левого желудочка [20, 22]. На финальных этапах алкогольного поражения сердца развивается прогрессирующий фиброз, как паренхиматозный (эндомиокардиальный), так и интерстициальный [18, 23]. Фиброзной тканью может быть замещено до 30 % кардиомиоцитов желудочков [7].

Недавние исследования указывают на ключевую роль запускаемых этанолом эпигенетических модификаций в измененных кардиомиоцитах под влиянием алкоголя. Идентифицированы 3 основных эпигенетических механизма (метилирование ДНК, модификация гистонов и нарушение функции РНК), ответственных за возникновение и развитие АКМП [24]. Важно отметить, что идентификация этих эпигенетических изменений может быть значима с позиций как диагностики, так и оценки прогноза лиц с алкогольным поражением миокарда.

### Дозозависимый эффект этанола при алкогольной кардиомиопатии

Этанол вызывает повреждение миокарда дозозависимым образом. Долговременный накопленный эффект алкоголя обычно проявляется, когда субъект в течение жизни потребляет на 1 кг массы тела более 7 кг этанола у мужчин и 5 кг этанола у женщин [25]. Впрочем, существует мнение и об отсутствии конкретного предельного значения для количества потребляемого алкоголя, которое привело бы к развитию АКМП [26]. По-видимому, имеет значение индивидуальная восприимчивость к алкоголю, предполагающая и индивидуальные различия в становлении АКМП [27, 28]. Фактически вероятность возникновения АКМП является производной от суммарной накопленной дозы алкоголя и индивидуальной предрасположенности [29].

Считается, что АКМП может развиваться при потреблении любого класса алкогольного напитка, включая пиво. Существует, однако, мнение, что вино сравнительно менее опасно в связи с содержащимися в нем антиоксидантными полифенолами, например ресвератролом [30–32]. С другой стороны, крепкие спиртные напитки способны более легко спровоцировать запой и за счет этого создать более высокую накопленную дозу [7].

Если относительно кардиотоксического эффекта чрезмерного (от 5 дринок<sup>1</sup> в день для мужчин и от 4 для женщин) и умеренного (2–4 дринка в день для мужчин и 2–3 для женщин) употребления алкоголя сомнений нет, то влияние низких доз этанола на развитие АКМП остается предметом дискуссий. Под низкими дозами понимается ежедневное потребление до 2 доз для мужчин и 1 дринка для женщин. В ряде исследований показано благотворное влияние низких доз алкоголя в отношении коронарной патологии, сердечной недостаточности и общей смертности [33–36]. Однако при продолжительном потреблении алкоголя и в низких дозах возможно достижение пороговой дозы, необходимой для развития АКМП, особенно

<sup>1</sup>Один дринок эквивалентен стандартному употреблению, содержащему 17,05 мл (13,45 г) чистого алкоголя, т. е. 250 мл пива (с содержанием алкоголя 5 %), 100 мл вина (12 %), 30 мл крепких напитков (40 %).

у восприимчивых субъектов — женщин, подростков, лиц с сопутствующим поражением печени и генетической уязвимостью к алкогольному поражению сердца [37].

### Клинические аспекты и стратегия лечения алкогольной кардиомиопатии

С клинических позиций АКМП представляет собой форму дилатационной КМП и составляет около 33 % случаев последней [20]. АКМП, как и иные варианты дилатационной КМП, характеризуется кардиомегалией с дилатацией сердечных камер, снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и доминированием симптоматики прогрессирующей недостаточности кровообращения.

Самыми ранними субклиническими признаками АКМП являются нарушения диастолического наполнения, связанные с повышением ригидности стенок ЛЖ в силу гипертрофии миокарда и формирующегося интерстициального фиброза. В дальнейшем на передний план выходит систолическая дисфункция миокарда; при снижении ФВ менее 15 % развивается клиника застойной сердечной недостаточности и желудочковых аритмий [38]. Дилатация желудочков неизбежно приводит к растяжению фиброзных клапанных колец, которое сопровождается регургитацией, атриомегалией, легочной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Прогноз ухудшают обычно присутствующие системные проявления алкогольной болезни в виде цирроза печени, кахексии или неврологических нарушений. Смертность в подобной ситуации превышает 30 % в год, в основном затрагивая субъектов, продолжающих употреблять этанол [7]. Независимыми предикторами смертности при АКМП признаны продолжительность QRS (желудочковый комплекс от начала зубца Q до конца зубца S), уровень систолического артериального давления, функциональный класс сердечной недостаточности, повышенное давление в легочных капиллярах, снижение стандартного отклонения интервалов R — R и нежелание отказа от употребления алкоголя [39, 40]. Признается более благоприятный прогноз при АКМП, нежели при иных этиологических вариантах дилатационной КМП [7, 41], связанный с частичной обратимостью поражения миокарда при условии воздержания от употребления алкоголя.

Важнейшим фундаментальным направлением лечения АКМП является полное воздержание от употребления спиртных напитков, позволяющее рассчитывать на улучшение функциональных показателей сердечно-сосудистой системы [42, 43]. Поскольку процент достижения полной абстиненции у больных АКМП остается низким, обсуждается стратегия контролируемого употребления алкоголя, предполагающая ограничение уровня потребляемого этанола до менее 60 г/сут [7].

Специфические лекарственные средства для лечения больных алкогольным поражением сердца не раз-

работаны. Рекомендуются медикаментозная терапия в соответствии с существующими подходами по лечению хронической сердечной недостаточности со сниженной ФВ ЛЖ [1]. Подчеркивается, что подходы к лечению сердечной недостаточности, представляющей ведущее проявление АКМП, не отличаются от тех, что используют при ведении больных с иными вариантами дилатационной КМП, и включают комбинацию  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина, антагонистов альдостерона, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и диуретиков [7, 20]. В некоторых исследованиях доказана польза применения карведилола и триметазидина с другими традиционно используемыми при сердечной недостаточности препаратами [26].

Инновационные подходы к лечению АКМП рассматривают стимуляцию пролиферации и регенерации поврежденных структур сердечной мышцы с помощью аналогов естественных факторов роста: кардиомиокинов — важнейших регуляторов сердечно-сосудистого гомеостаза и системного метаболизма, телоцитов, а также мезенхимальных стволовых клеток. Потенциальные клинические перспективы сулят меры, направленные на торможение активности сигнальных путей, имеющих отношение к гипертрофии и некрозу кардиомиоцитов (миостатины, каспаза, сиртуины), фиброзированию миокарда (малые интерферирующие РНК, трансформирующий фактор роста, релаксин, ингибиторы Rho-киназы), окислительному стрессу (кардиомиокины, пара «грелин-лептин») [1, 44]. Но пока эти новые стратегии еще не продемонстрировали свою реальную эффективность в клинических исследованиях, не одобрены для клинической практики и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Злоупотребление алкоголем является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Очень важна своевременная диагностика и адекватное лечение АКМП — наиболее распространенного варианта алкогольного поражения сердца.

Связь между употреблением этанола и развитием алкогольного поражения сердца в настоящее время не подлежит сомнению и подтверждается эпидемиологическими, экспериментальными и клиническими данными. Не подлежит сомнению и прямой дозозависимый эффект между приемом алкоголя и развитием АКМП, показана обратимость структурно-функциональных изменений миокарда на фоне воздержания. Но несмотря на то, что многие звенья патогенеза алкогольного поражения сердца выяснены, полное понимание связи между этиологией и клинической картиной АКМП еще предстоит обрести.

В частности, необходимо понять характер взаимодействия между генетическими и негенетическими

факторами развития АКМП, оценить вклад не прямых механизмов кардиотоксического действия алкоголя, реализуемых через трофологическую недостаточность, дефицит витаминов, электролитный дисбаланс, а также роль иных состояний, тесно ассоциированных с алкоголизмом (курение, низкий социально-экономический статус и т.д.). Длительное злоупотребление алкоголем связано с неблагоприятным ремоделированием сердца и изменениями сократительной способности миокарда, однако отсутствие специфических клинических или морфологических признаков и индивидуальная клиническая вариабельность алкогольного поражения сердца затрудняют верификацию диагноза АКМП и ее

дифференциальную диагностику с другими, в частности генетическими, вариантами КМП.

Дальнейшие научные исследования в области механизмов кардиотоксического действия этанола, идентификации генетических факторов, предрасполагающих к алкогольному повреждению миокарда или же обуславливающих резистентность к воздействию алкоголя на сердечно-сосудистую систему и организм в целом, позволят точнее прогнозировать неблагоприятные последствия употребления алкоголя, проводить первичную профилактику в группе риска, предлагать новые методы лечения с возможной персонализацией подхода к ведению пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Гончаров А.С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал* 2019;24(11):164–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-164-172  
Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Goncharov A.S. A modern view on the pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic cardiomyopathy. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2019;24(11):164–72. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-164–172
2. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Принципы лечения различных форм алкогольной болезни печени. *Терапевтический архив* 2023;95(2):187–92. DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071  
Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Principles of treatment of different forms of alcoholic liver disease: A review. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive* 2023;95(2):187–92. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.02.202071
3. Testino G., Pellicano R., Caputo F. Alcohol consumption, alcohol use disorder and organ transplantation. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 2023;69(4):553–65. DOI: 10.23736/S2724-5985.22.03281-8
4. Levesque C., Sanger N., Edalati H. et al. A systematic review of relative risks for the relationship between chronic alcohol use and the occurrence of disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2023;47(7):1238–55. DOI: 10.1111/acer.15121
5. Фадеев Г.А., Цибулькин Н.А., Михопарова О.Ю., Тухватулина Г.В. Патогенетические механизмы развития алкогольной кардиомиопатии. *Вестник современной клинической медицины* 2019;12(4):74–80. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).74–80.  
Fadeev G.A., Tsybulkin N.A., Mikhoparova O.Y., Tuhvatullina G.V. Pathogenetic mechanisms of alcoholic cardiomyopathy development. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2019;12(4):74–80. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).74–80
6. Fatjó F., Sancho-Bru P., Fernández-Solà J. et al. Up-regulation of myocardial L-type Ca<sup>2+</sup> channel in chronic alcoholic subjects without cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(7):1099–105. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00404.x
7. Fernández-Solà J. The effects of ethanol on the heart: alcoholic cardiomyopathy. *Nutrients* 2020;12(2):572. DOI: 10.3390/nu12020572
8. Thomas A.P., Corrêa-Vélloso J.C. Calcium wave propagation underlying intercellular signaling and coordination of tissue responses. *Function* 2022;3(2):1–3. DOI: 10.1093/function/zqac011
9. Molina P.E., Gardner J.D., Souza-Smith F.M., Whitaker A.M. Alcohol abuse: Critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology (Bethesda)* 2014;29(3):203–15. DOI:10.1152/physiol.00055.2013
10. Piano M.R., Phillips S.A. Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insights. *Cardiovasc Toxicol* 2014;14(4):291–308. DOI: 10.1007/s12012-014-9252-4
11. Dinis-Oliveira R.J. Oxidative and non-oxidative metabolomics of ethanol. *Curr Drug Metab* 2016;17(4):327–35. DOI: 10.2174/1389200217666160125113806
12. Steiner J.L., Lang C.H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017;89:125–35. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.06.009
13. Matyas C., Varga Z.V., Mukhopadhyay P. et al. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310(11):1658–70. DOI: 10.1152/ajpheart.00214.2016
14. Liu S.M., Zhao Q., Li W.J., Zhao J.Q. Advances in the study of MG53 in cardiovascular disease. *Int J Gen Med* 2023;16:6073–82. DOI: 10.2147/IJGM.S435030
15. Li A., Shami G.J., Griffiths L. et al. Giant mitochondria in cardiomyocytes: cellular architecture in health and disease. *Basic Res Cardiol* 2023;118(1):39. DOI: 10.1007/s00395-023-01011-3
16. Roerecke M. Alcohol's impact on the cardiovascular system. *Nutrients* 2021;13(10):3419. DOI: 10.3390/nu13103419
17. Xiong J., Cao X., Qiao S. et al. (Pro)renin receptor is involved in myocardial damage in alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res* 2019;43(11):2344–53. DOI: 10.1111/acer.141882019
18. Ma X., Liao Z., Li R. et al. Myocardial injury caused by chronic alcohol exposure – a pilot study based on proteomics. *Molecules* 2022;27(13):4284. DOI: 10.3390/molecules27134284
19. Li X., Nie Y., Lian H., Hu S. Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Go Med* 2018;97(39):e12259. DOI:10.1097/MD.00000000000012259.
20. Day E., Rudd J.H.F. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction* 2019;114(9):1670–8. DOI: 10.1111/add.14703
21. Mirijello A., Tarli C., Vassallo G.A. et al. Alcoholic cardiomyopathy: what is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017;43:1–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.014
22. Okeyo I., Walmisley U., De Jong M. et al. Whole-of-community interventions that address alcohol-related harms: protocol for a scoping review. *BMJ Open* 2022;12(7):e059332. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-059332
23. Tayal U., Gregson J., Buchan R. et al. Moderate excess alcohol consumption and adverse cardiac remodelling in dilated cardiomyopathy. *Heart* 2022;108(8):619–25. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319418

24. Wu L., Zhang Y., Ren J. Epigenetic modification in alcohol use disorder and alcoholic cardiomyopathy: from pathophysiology to therapeutic opportunities. *Metabolism* 2021;125:154909. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154909
25. Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(10):576–87. DOI:10.1038/nrcardio.2015.91
26. Shaaban A., Gangwani M.K., Pendela V.S., Vindhya M.R. Alcoholic Cardiomyopathy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 30020694
27. O'Keefe J.H., Bhatti S.K., Bajwa A. et al. Alcohol and cardiovascular health: The dose makes the poison... or the remedy. *Mayo Clin Proc* 2014;89(3):382–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005
28. Rehm J., Hasan O.S.M., Imtiaz S., Neufeld M. Quantifying the contribution of alcohol to cardiomyopathy: A systematic review. *Alcohol* 2017;61:9–15. DOI: 10.1016/j.alcohol.2017.01.011
29. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: Alcoholic cardiomyopathy. The result of dosage and individual predisposition. *Herz* 2016;41(6):484–93. DOI: 10.1007/s00059-016-4469-6
30. Gál R., Halmosi R., Gallyas F.Jr. et al. Resveratrol and beyond: The effect of natural polyphenols on the cardiovascular system: A narrative review. *Czop L Biomedicines* 2023;11(11):2888. DOI: 10.3390/biomedicines11112888
31. Plachta Ł., Mach M., Kowalska M., Wydro P. The effect of trans-resveratrol on the physicochemical properties of lipid membranes with different cholesterol content. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 2024;1866(1):184212. DOI: 10.1016/j.bbamem.2023.184212
32. Wong C.X., Tu S.J., Marcus G.M. Alcohol and arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol* 2023;9(2):26–79. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.10.023
33. Lucerón-Lucas-Torres M., Saz-Lara A., Díez-Fernández A. et al. Association between wine consumption with cardiovascular disease and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2023;15(12):2785. DOI: 10.3390/nu15122785
34. Muraki I., Iso H., Imano H. et al. Alcohol Consumption and long-term mortality in men with or without a history of myocardial infarction. *Atheroscler Thromb* 2023;30(4):415–28. DOI: 10.5551/jat.63517
35. van der Heide F.C.T., Eussen S.J.P.M., Houben A.J.H.M. et al. Alcohol consumption and microvascular dysfunction: a J-shaped association: The Maastricht Study. *Cardiovasc Diabetol* 2023;22(1):67. DOI: 10.1186/s12933-023-01783-x
36. Ma J., Huang A., Yan K. et al. Hum Blood transcriptomic biomarkers of alcohol consumption and cardiovascular disease risk factors: The Framingham Heart Study. *Mol Genet* 2023;32(4):649–58. DOI: 10.1093/hmg/ddac237
37. Andersson C., Schou M., Gustafsson F., Torp-Pedersen C. Alcohol intake in patients with cardiomyopathy and heart failure: consensus and controversy. *Circ Heart Fail* 2022;15(8):e009459. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009459
38. Pfeiffer D., Jurisch D., Neef M., Hagendorff A. Alcohol and arrhythmias. *Herz* 2016;41(6):498–502. DOI: 10.1007/s00059-016-4463-z
39. Fang W., Luo R., Tang Y. et al. The prognostic factors of alcoholic cardiomyopathy: a single-center cohort study. *Medicine* 2018;97(31):e11744. DOI: 10.1097/MD.00000000000011744
40. Dundung A., Kumar A., Guria R.T. et al. Clinical profile and prognostic factors of alcoholic cardiomyopathy in tribal and non-tribal population. *Open Heart* 2020;7(2):e001335. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001335
41. Ram P., Lo K.B., Shah M. et al. National trends in hospitalizations and outcomes in patients with alcoholic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2018;41(11):1423–9. DOI: 10.1002/clc.23067
42. Lee J.W., Roh S.Y., Yoon W.S. et al. Changes in alcohol consumption habits and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31(1):49–58. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad270
43. Edavettal J.M., Harris N.R., Cohen S.E. et al. Abstinence restores cardiac function in mice with established alcohol-induced cardiomyopathy. *Cells* 2023;12(24):2783. DOI: 10.3390/cells12242783
44. Glymour M.M. Alcohol and cardiovascular disease. *BMJ* 2014;349:g4334. DOI: 10.1136/bmj.g4334

**ORCID автора/ORCID of author**

A.B. Клеменов / A.V. Klemenov: <https://orcid.org/0000-0002-3403-0713>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 13.02.2024. **Принята к публикации:** 01.04.2024.

**Article submitted:** 13.02.2024. **Accepted for publication:** 01.04.2024.

# СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ

Н.А. Шнайдер<sup>1,2</sup>, В.В. Трефилова<sup>1</sup>, А.В. Ашхотов<sup>1</sup>, О.А. Овдиенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургское ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн»; Россия, 193079 Санкт-Петербург, ул. Народная, 21, корп. 2

**Контакты:** Наталья Алексеевна Шнайдер [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

**Введение.** Дегенерация межпозвонковых дисков (МПД) определяется как мультифакторное дегенеративное заболевание позвоночника, начинающееся с пульпозного ядра МПД, распространяющееся на фиброзное кольцо и другие элементы позвоночно-двигательного сегмента. В отличие от естественного старения патологический дегенеративный процесс, возникающий в МПД в результате аддитивного эффекта генетической предрасположенности и внешне-средовых факторов, приводит к формированию хронической боли в спине и снижает качество жизни пациента. Несмотря на многолетнее изучение проблемы патогенеза дегенерации МПД, она далека от разрешения, что побуждает нас продолжать исследовать патогенетические механизмы развития дегенеративного заболевания позвоночника.

**Цель обзора** – обновление знаний практикующих неврологов о результатах современных исследований ведущих механизмов развития дегенерации МПД у человека и их роли в разработке перспективных биомаркеров данной патологии и новых стратегий патогенетической терапии.

**Материалы и методы.** Проведен поиск и анализ публикаций в русскоязычной (e-Library) и англоязычных (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar) базах с глубиной поиска 5 лет (2018–2023 гг.).

**Результаты.** Представлены проанализированные и обобщенные результаты исследований молекулярных механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование данной патологии. Рассмотрены ведущие патогенетические механизмы развития дегенерации МПД, такие как окислительный стресс и система оксида азота, дисбаланс цитокинов, повышение активности матриксных металлопротеиназ, нарушение функции фибриллярных коллагенов и протеогликана, а также их взаимосвязь между собой и с состоянием замыкательных пластин прилежащих тел позвонков.

**Заключение.** Обзор позволяет шире взглянуть на патогенетические механизмы дегенерации МПД, что дает возможность устанавливать новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** дегенерация, боль в спине, межпозвонковый диск, грыжа, протрузия, патогенез, оксидативный стресс, коллагены, протеогликаны, цитокиновый дисбаланс, апоптоз

**Для цитирования:** Шнайдер Н.А., Трефилова В.В., Ашхотов А.В., Овдиенко О.А. Современные взгляды на патогенез дегенерации межпозвонковых дисков. Клиницист 2024;18(1):37–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K705>

## Modern views on the pathogenesis of intervertebral disc degeneration

N.A. Shnyder<sup>1,2</sup>, V.V. Trefilova<sup>1</sup>, A.V. Ashkhotov<sup>1</sup>, O.A. Ovdienko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

<sup>2</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

<sup>3</sup>Hospital for War Veterans; 2 Build., 21 Narodnaya St., Saint Petersburg 193079, Russia

**Contacts:** Natalia Alekseevna Shnyder [naschnaider@yandex.ru](mailto:naschnaider@yandex.ru)

**Introduction.** Intervertebral disc (IVD) degeneration is defined as a multifactorial degenerative disease of the spine, starting from the structures of the nucleus pulposus of the IVD, spreading to the fibrous ring and other elements of the

spinal motion segment. Unlike natural aging, a pathological degenerative process that occurs in IVDs as a result of the additive effect of genetic predisposition and external environmental factors leads to the formation of chronic back pain and reduces the patient's quality of life. Despite many years of studying the problem of the pathogenesis of IVD degeneration, it is far from being resolved, which encourages us to further study the pathogenetic mechanisms of the development of this pathology.

**Aim.** To update the knowledge of practicing neurologists about the results of modern studies of the leading mechanisms of development of IVD degeneration in humans and their role in the development of promising biomarkers of this pathology and new strategies for pathogenetic therapy.

**Materials and methods.** A search and analysis of publications was carried out in Russian-language (e-Library) and English-language databases (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar). Search depth – 5 years (2018–2023).

**Results.** The analyzed and generalized results of studies of the molecular mechanisms influencing the development and progression of this pathology are presented. The leading pathogenetic mechanisms for the development of IVD degeneration, such as oxidative stress and the NO system, cytokine imbalance, increased activity of matrix metalloproteinases, dysfunction of fibrillar collagens and proteoglycan, as well as their relationship with each other, were considered.

**Conclusion.** The review provides a broader look at the pathogenetic mechanisms of IVD degeneration, which makes it possible to set new goals for future development of promising therapeutic strategies.

**Keywords:** degeneration, back pain, intervertebral disc, hernia, protrusion, pathogenesis, oxidative stress, collagens, proteoglycans, cytokine imbalance, apoptosis

**For citation:** Shnyder N.A., Trefilova V.V., Ashkhotov A.V., Ovdienko O.A. Modern views on the pathogenesis of intervertebral disc degeneration. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):37–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K705>

## Введение

Межпозвонокковые диски (МПД) людей в норме являются структурно и функционально интактными вне зависимости от возраста [1]. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2021 г. [2] дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, известные также как дегенерация межпозвоноккового диска (ДМПД), определяются как «дегенеративно-дистрофическое мультифакториальное, хроническое, рецидивирующее заболевание, начинающееся с пульпозного ядра (ПЯ) МПД, распространяющееся на фиброзное кольцо (ФК), затем на другие элементы позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), проявляющееся в определенных условиях полиморфными (рефлекторными, компрессионными, компрессионно-рефлекторными и рефлекторно-компрессионными) неврологическими синдромами». В отличие от физиологического старения МПД его дегенерация представляет собой патологический процесс, развивающийся в результате аддитивного эффекта генетических и негенетических (прежде всего внешне-средовых) факторов, который приводит к структурно-функциональному поражению клеток и внеклеточного матрикса (ВКМ) в МПД и смежных структурах. В целом, ДМПД включает комплекс молекулярных, клеточных, структурных и функциональных механизмов, неблагоприятным исходом которого является формирование хронической боли в спине [3].

Согласно новой версии Международной классификации болезней (МКБ-11, 2018) блок «Другие дорсопатии, связанные с поражением межпозвоноккового диска» (M50–M53) главы 13 «Болезни костно-мышечной системы или соединительной ткани» МКБ-10 (1995)

заменен на блок «Дегенеративные состояния позвоночника» главы 15 «Болезни костно-мышечной системы или соединительной ткани». Согласно новой классификации дегенеративным заболеваниям МПД и концевых пластинок присвоен код FA80 «Дегенерация межпозвоноккового диска» [4]. Отдельно выделяются другие категории, имеющие непосредственное отношение к ДМПД (см. таблицу) [5].

Наряду с артрозом фасеточных суставов ДМПД является одной из ключевых причин, вызывающих боль в нижней части спины у взрослых [6]. ДМПД начинается в подростковом возрасте и может длительное время протекать незаметно. Первые симптомы ДМПД обычно появляются в возрасте около 30 лет. Хроническая боль в спине в основном поражает людей старше 40 лет. От 60 до 90 % населения в мире сталкивается с болью в спине, ассоциированной с ДМПД [7]. Ежегодно ее диагностируют у 40 % взрослых, что является второй по распространенности причиной временной нетрудоспособности и пятой по распространенности причиной госпитализации. Среди пациентов с болью в спине у 4–5 % в течение 1-го месяца диагностируется клинически значимая грыжа МПД [8].

Высокая распространенность протрузий и грыж МПД среди взрослого трудоспособного населения обусловлена тем, что запуск дегенеративного каскада в ПДС может начинаться уже в подростковом возрасте, приводя к раннему дебюту патологического процесса и преждевременному развитию ДМПД. Несмотря на многолетнее изучение проблемы патогенеза ДМПД, она далека от разрешения, что побуждает нас к дальнейшему исследованию патогенетических механизмов развития данного заболевания.

Кодировка дегенерации межпозвоноковых дисков (МПД) по Международной классификации болезней 10-го и 11-го пересмотров (МКБ-10, -11)  
 Coding of intervertebral disc (IVD) degeneration according to International Classification of Diseases of the 10<sup>th</sup> and 11<sup>th</sup> revisions (ICD-11, -10)

МКБ-11 ICD-11	Наименование блок/кода Name of the block/code		МКБ-10 ICD-10
FA80	Дегенерация МПД Intervertebral disc degeneration	Другие дорсопатии, связанные с поражением МПД Other dorsopathies associated with damage to the intervertebral disc	M50–M53
8B93.6	Радикулопатия вследствие поражения МПД Radiculopathy due to damage to the intervertebral disk degeneration		M50–M53
8B93.8	Радикулопатия вследствие спондилеза Radiculopathy due to spondylosis		M47.1
8B42	Миелопатия при спондилезе Myelopathy in spondylosis		M47.2
FA8Z	Спондилез Spondylosis		M47
ME84	Боль в спине Back pain	Дорсалгия Dorsalgia	M54
MG30	Хроническая боль Chronic pain		–
FB1Z	Состояния, связанные с позвоночником, неуточненные Spine-related conditions, unspecified		–

Цель обзора – обновление знаний практикующих неврологов о результатах современных исследований ведущих механизмов развития ДМПД у человека и их роли в разработке перспективных биомаркеров ДМПД и новых стратегий патогенетической терапии.

### Материалы и методы

Проведен поиск, анализ и обобщение результатов исследований, опубликованных в России и за рубежом за последние 5 лет (2018–2023 гг.) с помощью алгоритма PRISMA (рис. 1). Критерии включения: публикации на русском и английском языках; русскоязычная (e-Library) и англоязычные (PubMed, Oxford Press, Clinical Keys, Springer, Elsevier, Google Scholar) библиографические базы данных; использование ключевых слов и их комбинации (межпозвоночный диск, дегенерация, боль в спине, грыжа, протрузия, патогенез).

### Результаты

Межпозвоночные диски человека постепенно деградируют в результате физиологического или преждевременного старения и повреждения клеток ПЯ и ФК и/или ВКМ, вызванного множеством факторов, что приводит к болевым синдромам и ограничению подвижности позвоночника. В развитии ДМПД играют роль 3 основных патогенетических механизма: воспаление и катаболические каскады; постоянная потеря клеток ПЯ и ФК; снижение клеточных функций и анаболической активности [9]. В данном обзоре будут представлены проанализированные и обобщенные результаты исследований молекулярных механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование данной патологии.

### Роль окислительного стресса и системы оксида азота в развитии дегенерации межпозвоночного диска

Окислительный стресс предлагается рассматривать как регуляторный элемент старения и развития различных неврологических расстройств [10]. Избыток оксидантов вызывает снижение антиоксидантов, что в свою очередь приводит к окислительно-восстановительному дисбалансу в организме. Недостаток антиоксидантной системы порождает окислительный стресс, характеризующийся повышенным уровнем активных форм (кислорода, свободных гидроксильных радикалов и т. д.) [11].

Оксид азота (NO) представляет собой свободный радикал кислорода, который участвует в различных физиологических и патологических процессах. В организме человека осуществляется цепь реакций, в которой участвует NO. При этом NO окисляется до иона нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), который в последующем окисляется до иона нитрата (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>). Восстановление NO осуществляется вновь из NO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Все молекулы этой цепной реакции обладают известной биологической и физиологической активностью [12]. При этом окислительный стресс (рис. 2) и локальные уровни NO инициируют развитие ДМПД и способствуют ее прогрессированию [13].

Повышение локального уровня NO может иметь разнонаправленный эффект, в результате которого в одних клетках МПД апоптоз инициируется, а в других ингибируется. Окислительно-восстановительное состояние клеток ПЯ и ФК, глутатион и присутствие других активных форм кислорода способны играть важную роль в NO-опосредованной локальной регуляции

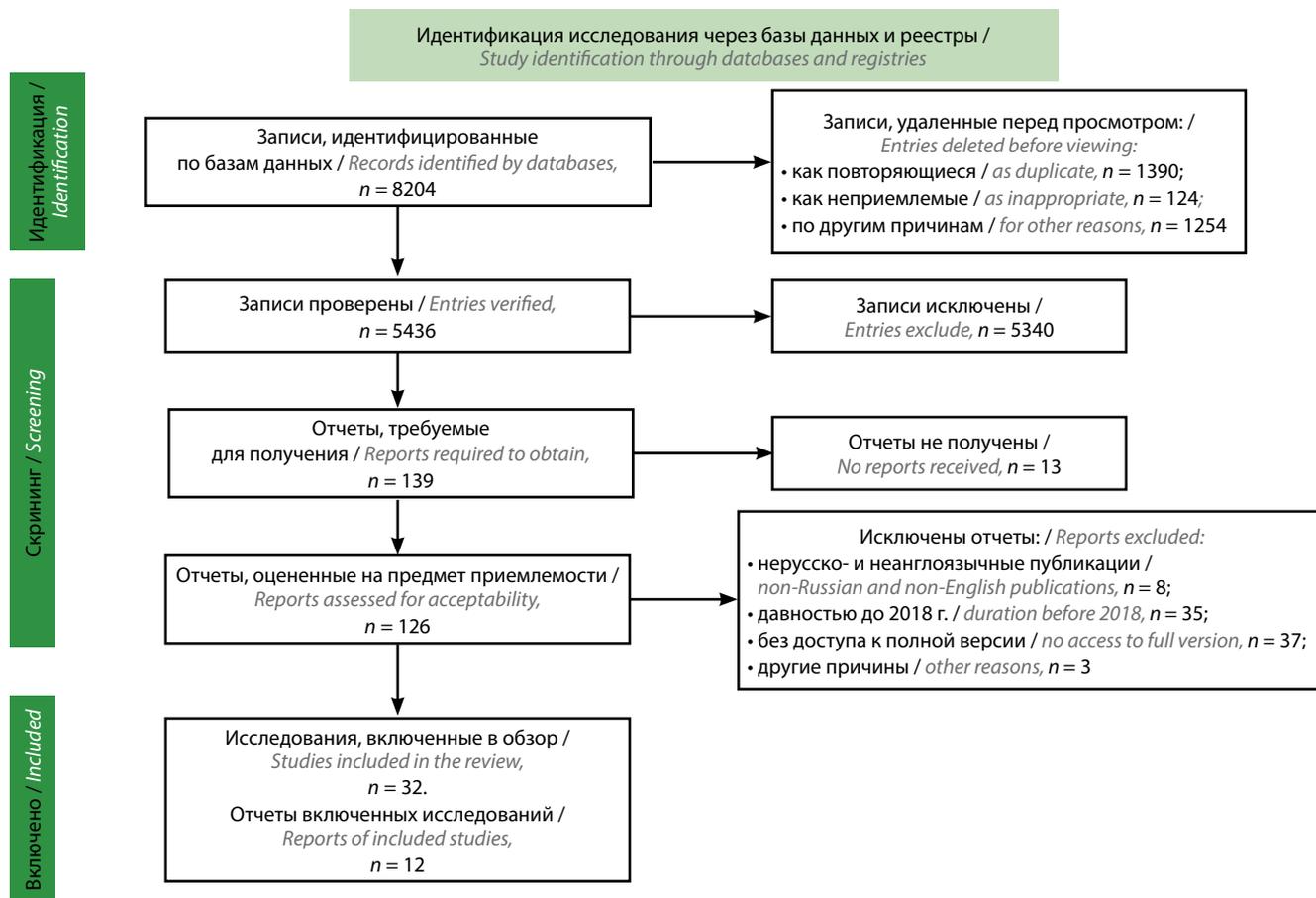


Рис. 1. Критерии включения и исключения в исследование  
Fig. 1. Criteria for inclusion and exclusion in the study

патологического процесса [14]. Гиперпродукция NO рассматривается как проапоптотический модулятор патологического процесса при ДМПД, поскольку активирует протеазы семейства каспаз путем высвобождения изоферментов митохондриального цитохрома C в цитозоль, повышает регуляцию белка p53, активирует сигнальный путь JNK/SAPK, изменяет экспрессию апоптоз-ассоциированных белков семейства Bcl-2. Однако нормативный или низкий локальные уровни NO могут ингибировать запуск патологического каскада, лежащего в основе апоптоза клеток ПЯ и ФК. Также на антиапоптотический механизм в структурах МПД влияют изменение транскрипции генов, кодирующих протекторные белки (в частности, Bcl-2, белок теплового шока, циклооксигеназа-2), и прямое ингибирование ферментативной активности каспаз путем S-нитрозилирования тиоловой группы цистеина [15].

V. Castania и соавт. (2017) исследовали роль модуляции нейрональной NO-синтазы (nNOS) на животной модели ДМПД. Крысам путем чрескожной пункции копчиковых позвонков вводился N(ω)-пропил-L-аргинин (NPLA), являющийся селективным ингибитором nNOS, или siRNA<sub>nNOS</sub>4400, представля-

ющую собой малую интерферирующую РНК-мишень nNOS. Структурные и микроструктурные маркеры ДМПД анализировались с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) *in vivo* и гистологического исследования биопатов соответственно. Обнаружены низкие уровни матричной РНК (мРНК) nNOS в интактных МПД, а 4-кратный рост уровня мРНК nNOS выявлен через 5 ч после повреждения МПД. Локальное использование экспериментальных препаратов (NPLA или siRNA<sub>nNOS</sub>4400) в несколько раз замедляли прогрессирование ДМПД за счет ингибирования локального синтеза NO [16].

S. Tao и соавт. (2022) в исследовании на животных моделях показали, что местное введение мицеллярных наночастиц, высвобождающих NO, может эффективно тормозить ДМПД, которая у зараженных *Cutibacterium Acnes* (*C. Acnes*) крыс ассоциирована с изменениями по типу Модика (M. Modic) – патологическими изменениями в костном мозге и концевых пластинах позвонков в виде отека костного мозга, жировой дегенерации или остеосклероза, которые выявляются при высокопольной МРТ. Путем ковалентного включения в ядро мицеллярных наночастиц фотокатализатора мезо-тетрафенилтетрабензопорфирина палладия (II)



**Рис. 2.** Влияние окислительного стресса на механизмы развития дегенерации межпозвонковых дисков  
**Fig. 2.** Effect of oxidative stress on the mechanisms of development of intervertebral disc degeneration

и доноров NO на основе кумарина исследователи продемонстрировали, что активация поглощающих ультрафиолетовое излучение доноров NO может быть достигнута при облучении красным светом данных наночастиц вследствие реакций фотоокислительно-восстановительного катализа, хотя из-за сложной микросреды реализация этой реакции в биологических условиях остается большой проблемой. Примечательно, что локальная доставка NO позволяет не только эффективно осуществить эрадикацию возбудителей *S. acnes*, но и ингибировать воспалительную реакцию и дифференцировку остеокластов в тканях позвонков, подверженных MCh, оказывая антибактериальное, противовоспалительное и антиостеокластогенное действие. Эта работа обеспечивает возможные способы эффективного лечения ДМПД путем местного введения сигнальных молекул NO, не прибегая к оперативному вмешательству [17].

В публикации U.N. Das (2019) показана связь NO с системой провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в развитии ДМПД. Блокирование синтеза NO в клетках МПД, стимулированных интерлейкином 1 бета (ИЛ-1β), приводило к значительному увеличению продукции ИЛ-6, что позволило предположить наличие обратной регуляции между ИЛ-1, -6 и NO, при этом на продукцию ИЛ-6 NO оказывает ингибирующее действие. Подавление образования NO увеличивало синтез протеогликана (ПГ) в образцах МПД дозозависимым образом, тогда как увеличение образования NO подавляло синтез ПГ. Интересно, что гидростатическое давление в 3 атмосферы (атм) стимулировало синтез ПГ, в то время как давление в 30 атм ингибировало скорость его синтеза. Напротив, при давлении в 3 атм продукция NO снижалась, а при 30 атм увеличивалась. Эти результаты свидетельствуют о том, что: во-первых, культуры грыж поясничных МПД человека спонтанно продуцируют NO, во-вторых, NO

ингибирует синтез ПГ в МПД и, в-третьих, NO снижает до подавления выработку провоспалительного цитокина ИЛ-6. Таким образом, NO, по-видимому, играет важную роль в регуляции метаболизма клеток МПД при механическом стрессе и в патофизиологии ДМПД [18].

#### Роль фибриллярных коллагенов в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Коллаген, на долю которого приходится около 25–30 % общего содержания белка в организме человека, служит матрицей для любой костной или хрящевой ткани. Изменения в составе коллагена МПД связаны с развитием ДМПД. В последние годы активно исследуются молекулярные мишени для восстановления молодого, здорового фенотипа коллагена во внеклеточном матриксе ПЯ и ФК. Однако, несмотря на то что у позвоночных имеется 28 различных типов коллагена и более 40 генов, кодирующих коллагеноподобные белки, большая часть публикаций по проблеме ДМПД сосредоточена исключительно на коллагенах I и II типов [6, 8, 19].

L. Zeldin и соавт. (2020) исследовали содержание коллагена в поясничных МПД человека и определяли его количественно при микроскопии с генерацией второй гармоники (ГВГ). Данный метод 2-фотонной микроскопии относится к неразрушающим методам визуализации, при котором используется гиперполяризуемость коллагена в инфракрасном свете для визуализации его структуры с высоким разрешением без необходимости окрашивания. Также в исследовании были использованы множественные алгоритмы обработки полученных изображений, и эти параметры коррелировали со степенью гистологической дегенерации по Рутгерсу (J.P. Rutgers). В ПЯ интенсивность ГВГ положительно коррелировала со степенью тяжести ДМПД, что указывает на фиброзное отложение

коллагена. В ФК энтропия интенсивности ГВГ снижалась по мере прогрессирования ДМПД, что демонстрирует повышенную однородность коллагена и предполагает менее организованную ламеллярную структуру. Энтропия ориентации коллагена уменьшалась в большинстве областей МПД с увеличением тяжести заболевания, что еще больше способствовало потере структурной сложности коллагена. В целом, ГВГ-микроскопия позволила визуализировать и количественно оценить содержание и организацию коллагена МПД при дегенерации. Наблюдался сдвиг от первоначально сложной структуры к более однородной с потерей микроструктурных элементов и увеличением полярности коллагена ПЯ, что указывает на фиброзное ремоделирование [20].

В обзоре Y. Dou и соавт. (2021) также продемонстрировано, что в ПЯ для формирования нерегулярных сетей для поддержки ПГ и воды наиболее важен коллаген II типа. Своеобразное расположение выравнивает напряжения ПЯ в разных направлениях и вместе с водой делает ПЯ эластичными. По мере прогрессирования ДМПД коллаген II типа постепенно заменяется низкоэластичным коллагеном I типа, а ПЯ со временем утрачивает свою биомеханическую функцию и его гидратацию [21].

G. Xie и соавт. (2021) провели метаанализ 28 исследований для изучения ассоциации полиморфизмов генов, включая аллель Trp2 коллагена IX альфа 2 (ген *COL9A2*), Trp3 – коллагена IX альфа 3 (*COL9A3*), Sp1 – коллагена I альфа 1 (*COL1A1*), C4603T – коллагена XI альфа 1 (*COL11A1*) с. В результате было показано, что полиморфизмы *COL1A1* Sp1 и *COL11A1* C4603T ассоциированы с риском ДМПД, в то время как прогностическая роль полиморфизмов *COL9A2* Trp2 и *COL9A3* Trp3 требует проверки в более масштабных исследованиях [22].

#### **Роль протеогликанов в развитии дегенерации межпозвонкового диска**

В ПЯ находится сильно отрицательно заряженный ВКМ. Он способен поглощать обильную интерстициальную жидкость, генерировать высокое осмотическое давление [23]. В МПД он содержит в основном белок агрекан (ПГ с высокой молекулярной массой) и имеет высокое соотношение коллагена II/I типа, гиалуроновой кислоты и вторичных компонентов (коллаген IX, VI, V типов и малые ПГ). Агрекан имеет большие размеры, обладает многочисленными гликозаминогликановыми цепями и способностью образовывать агрегаты в сочетании с гиалуроновой кислотой. Отрицательно заряженные боковые цепи гликозаминогликанов (углеводная часть ПГ) в ПЯ МПД могут электростатически связываться с полярными молекулами воды, которые играют важную роль в поддержании хорошо гидратированного состояния, в результате чего деформация МПД при сжимающей нагрузке

является обратимой [24]. ПГ преимущественно экспрессируются в хрящах, головном мозге, МПД, сухожилиях и тканях роговицы. Они обеспечивают вязкоупругие свойства, удерживают воду, поддерживают осмотическое давление и упорядочивают коллагеновую ткань. Агрекан в МПД содержит больше всего сульфатированного кератина (высокогидратированного сульфатированного гликозаминогликана). Таким образом, он обеспечивает большую способность к гидратации [25].

Декорин является членом семейства богатых лейцином малых ПГ класса I, которые высоко экспрессируются в соединительной ткани, а экспрессия декорина в ПЯ увеличивается у людей с возрастом [26]. В исследовании T.W. Zhang и соавт. (2020) показано, что декорин высоко экспрессируется в дегенерирующих МПД и может участвовать в восстановлении тканей. Клетки ПЯ крысы были обработаны различными концентрациями декорина. Вестерн-блот-анализ и результаты анализа никель-конца терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы показали, что обработка декорином индуцировала аутофагию и уменьшала апоптоз клеток ПЯ, вызванный применением ИЛ-1 $\beta$ . Этот эффект зависел от протеинкиназы В/механической мишени передачи сигналов рапамицина/p70 S6. Обработка декорином также снижала экспрессию матриксных металлопротеиназ 3-го и 13-го типов (ММП-3 и ММП-13) и уменьшала ИЛ-1 $\beta$ -индуцированное снижение уровней коллагена II типа и агрекана. Роль декорина в стимулировании аутофагии дополнительно подтверждалась тем фактом, что наблюдаемые эффекты были аннулированы путем нокдауна, связанного с аутофагией белка 7 с помощью небольшой интерферирующей РНК. Таким образом, декорин защищает клетки ПЯ в МПД от ИЛ-1 $\beta$ -индуцированного апоптоза и дегенерации, способствуя аутофагии посредством механической передачи сигналов рапамицина [27].

#### **Роль цитокинового дисбаланса в развитии дегенерации межпозвонкового диска**

Цитокины, состоящие из семейства белков – интерлейкинов, лимфокинов, монокинов, интерферонов и хемокинов, являются важными компонентами иммунной системы. Их физиологическая роль в воспалении и патологическая роль в системных воспалительных состояниях в настоящее время хорошо изучена. Дисбаланс продукции цитокинов или экспрессии цитокиновых рецепторов и/или нарушение регуляции цитокинового процесса способствуют различным патологическим расстройствам, включая ДМПД [28].

Хрящ МПД – это бессосудистая ткань до тех пор, пока не произойдет неоваскуляризация в результате ДМПД. Кристаллы и продукты распада ВКМ могут принимать участие в возникновении воспалительной реакции в МПД. Когда нарушается баланс анаболизма/катаболизма, продукты распада вызывают

воспаление. В клетках МПД человека фрагменты гиалуриновой кислоты активируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, циклооксигеназы-2, ММП-1 и -13. После возникновения неоваскуляризации иммунные клетки мигрируют в ПЯ, когда ДМПД достигает определенной стадии, это приводит к острому и хроническому воспалению [21].

ИЛ-6 играет важную роль в качестве провоспалительного цитокина в развитии ДМПД, способствуя дегенерации ВКМ, чем влияет на выбор и эффективность фармакотерапии [29]. Сообщалось, что уровень ИЛ-6 в сыворотке повышается у пациентов с ДМПД и связан с болью в пояснице [30]. В клетках ПЯ и ФК ИЛ-6 активирует сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT (STAT3), который является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы ИЛ и факторов роста. В результате чего активируется сигнальный путь JAK/STAT3, вызывая ДМПД за счет увеличения экспрессии ММП [31, 32]. В клетках ПЯ ИЛ-6 усиливает экспрессию YAP1 (Yes-Associated Protein 1 – белка, способствующего транскрипции генов, участвующих в клеточной пролиферации и подавляющих апоптотические гены) и синтез  $\beta$ -катенина, повышение уровня которого способствует дегенерации ВКМ. Таким образом,  $\beta$ -катенин играет роль в развитии ДМПД, индуцированной передачей сигналов ИЛ-6/YAP1. Активация этих путей также участвует в апоптозе и воспалении МПД [33, 34]. Однако ингибирование YAP1 не полностью предупреждает развитие ДМПД, что указывает на то, что пути, независимые от YAP1, могут участвовать в ИЛ-6-индуцированной ДМПД [35].

Провоспалительные цитокины ИЛ-1 $\beta$  и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) активируют  $\beta$ -катенин, вызывая дегенерацию и апоптоз клеток ПЯ [36]. Более того, активация  $\beta$ -катенина хлоридом лития усиливает экспрессию гена *Runx-2* и ММП и участвует в старении и кальцификации МПД [37].

Суперсемейство ФНО включает 19 членов. Хорошо известным провоспалительным цитокином этого семейства, влияющим на развитие ДМПД, является ФНО $\alpha$ . Лимфотоксин- $\alpha$  (ЛТ $\alpha$ ), известный ранее как ФНО $\beta$ , является еще одним жизненно важным членом суперсемейства ФНО, который играет важную роль в иммуновоспалительном ответе. У цитокинов ФНО $\alpha$  и ЛТ $\alpha$  много общего с точки зрения их биологических функций, но в исследованиях последних лет обнаружены клинически значимые различия между ФНО $\alpha$  и ФНО $\beta$ , включая переменный уровень экспрессии в различных клетках, переменную динамику секреции, различные сигнальные пути передачи и регуляции экспрессии генов. Эти находки объяснили необходимость переименования ФНО $\beta$  в ЛТ $\alpha$ . С одной стороны, как ФНО $\alpha$ , так и ЛТ $\alpha$  могут связываться с рецепторами ФНО 1-го и 2-го типов (РФНО1 или РФНО2).

С другой стороны, ЛТ $\alpha$  экспрессируется в форме гетеротримера (ЛТ $\alpha$ 1 $\beta$ 2 или ЛТ $\alpha$ 2 $\beta$ 1) и способен связываться с уникальным рецептором ЛТ $\beta$  (ЛТ $\beta$ R). Активированный РФНО1 может запускать апоптотический каскад через белок домена смерти (TRADD), связанный с РФНО1. А РФНО2, ЛТ $\beta$ R и медиатор входа вируса герпеса (HVEM, также известный как член TNFRSF14 – суперсемейства 14 рецепторов ФНО) связаны с внутриклеточными сигнальными путями через ассоциированные с рецептором РФНО1 факторы. В свою очередь, РФНО1 также может регулировать через TRADD ассоциированный с РФНО2 фактор. Кроме того, ЛТ $\alpha$  способен активировать воспалительную среду в хондроцитах человека, которые представлены в ПЯ [38].

Предложенная в последние годы новая стратегия с использованием анти-ФНО $\alpha$  терапии эффективна на животной модели ДМПД и может найти клиническое применение при тяжелой ДМПД у людей. Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали эффективность анти-ЛТ $\alpha$  терапии при иммуновоспалительных заболеваниях, что открывает новые перспективы для ее использования в комбинированной терапии с применением препаратов анти-ФНО $\alpha$  и анти-ЛТ $\alpha$  при тяжелой ДМПД [39].

#### **Роль ферментов катаболизма и антикатаболических тканевых ингибиторов металлопротеиназ в развитии дегенерации межпозвоночного диска**

В последние годы гомеостазу ВКМ (внеклеточной структуре, состоящей примерно из 300 белков) уделяется большое внимание из-за его значимости для механических свойств МПД. Протеолиз ВКМ, опосредованный различными протеазами, участвует в развитии ДМПД [40]. МПД относится к тканям организма человека, которые выполняют важные функции, тесно связанные с составом их ВКМ. У пациентов с ДМПД его ВКМ характеризуется прогрессирующим уменьшением объема и изменением качественного состава, что ассоциировано с ростом внеклеточного катаболизма за счет повышения функциональной активности ММП и ростом экспрессии ранее представленных провоспалительных цитокинов. Кроме того, в ВКМ дегенерирующих МПД выявлено нарушение регуляции ферментов, участвующих в биосинтезе гликозаминогликанов [41].

Большинство ММП в МПД продуцируются клетками ПЯ и внутренними клетками ФК. В результате ферментативной активности ММП их активация в дегенерирующих МПД повышает скорость распада белков ВКМ, влияет на ремоделирование тканей МПД, неоангиогенез, пролиферацию, миграцию и дифференциацию клеток ПЯ и ФК, а также играет важную роль в механизмах их апоптоза. Любое повреждение МПД может активировать ММП путем повышения синтеза активных форм кислорода и/или недостаточную

их инактивацию. Процесс активации ММП свободными радикалами опосредуется путем прямого воздействия супероксида на аллостерический центр ММП, а также путем активации ядерного фактора транскрипции каппа-би (NF-κB), повышающего транскрипцию генов, кодирующих ферменты семейства ММП. Клинические эффекты этого патологического каскада реализуются при значительном повышении активности ММП, что приводит к последующей деградации ВКМ [42].

ММП 3-го типа является ферментом, играющим ключевую роль в деградации ВКМ дегенерирующих МПД. Этот фермент может напрямую разрушать различные типы ПГ, желатинов и коллагенов, а также активировать другие типы ММП, что способствует развитию патологических дегенеративных каскадов и ускоряет деградацию ВКМ у пациентов с ДМПД [42].

Таким образом, нарушение метаболизма соединительной ткани ВКМ инициирует повышение ферментативной активности ММП, что является одним из основных механизмов дебюта и прогрессирования ДМПД.

#### **Роль замыкательной пластинки в развитии дегенерации межпозвонковых дисков**

Замыкательные пластинки (ЗП) являются составными частями тела МПД и бывают внешними костными и внутренними хрящевыми. Костная ЗП с одной стороны переходит в кость позвонка, с другой стороны, граничащей с МПД, — в хрящевую пластинку, а именно с ФК и ПЯ [43]. Наиболее распространенный компонент хрящевой ЗП — ВКМ, который состоит преимущественно из водных ПГ, основными компонентами которых являются агрекан и коллаген II типа [44]. Коллагеновые волокна хрящевой части ЗП в основном ориентированы параллельно поверхности позвонка. Сеть микроскопических кровеносных сосудов пронизывает ЗП во время роста и развития позвоночника, обеспечивая питание МПД, и постепенно исчезает по мере созревания скелета. Помимо скудного кровоснабжения внешней части ФК, зрелые МПД являются аваскулярными и почти полностью зависят от диффузии необходимых метаболитических веществ через ЗП [45].

Аналогично разрушению макромолекул в ПЯ деградация агрекана и коллагена II типа рассматривается как основная причина повреждения хряща ЗП в процессе дегенерации. Дегенерированная ЗП представляет собой источник медиаторов воспаления, таких как ФНОα, ИЛ-6, -1β и фактор ингибирования макрофагов. Кроме того, потеря ПГ влияет на транспорт других молекул из ВКМ и к нему. Цитокины и сывороточные белки диффундируют в ВКМ, повреждая находящиеся там клетки и ускоряя прогрессирование дегенерации МПД. С учетом этих факторов роль ЗП в каскаде ДМПД становится все более важной [46].

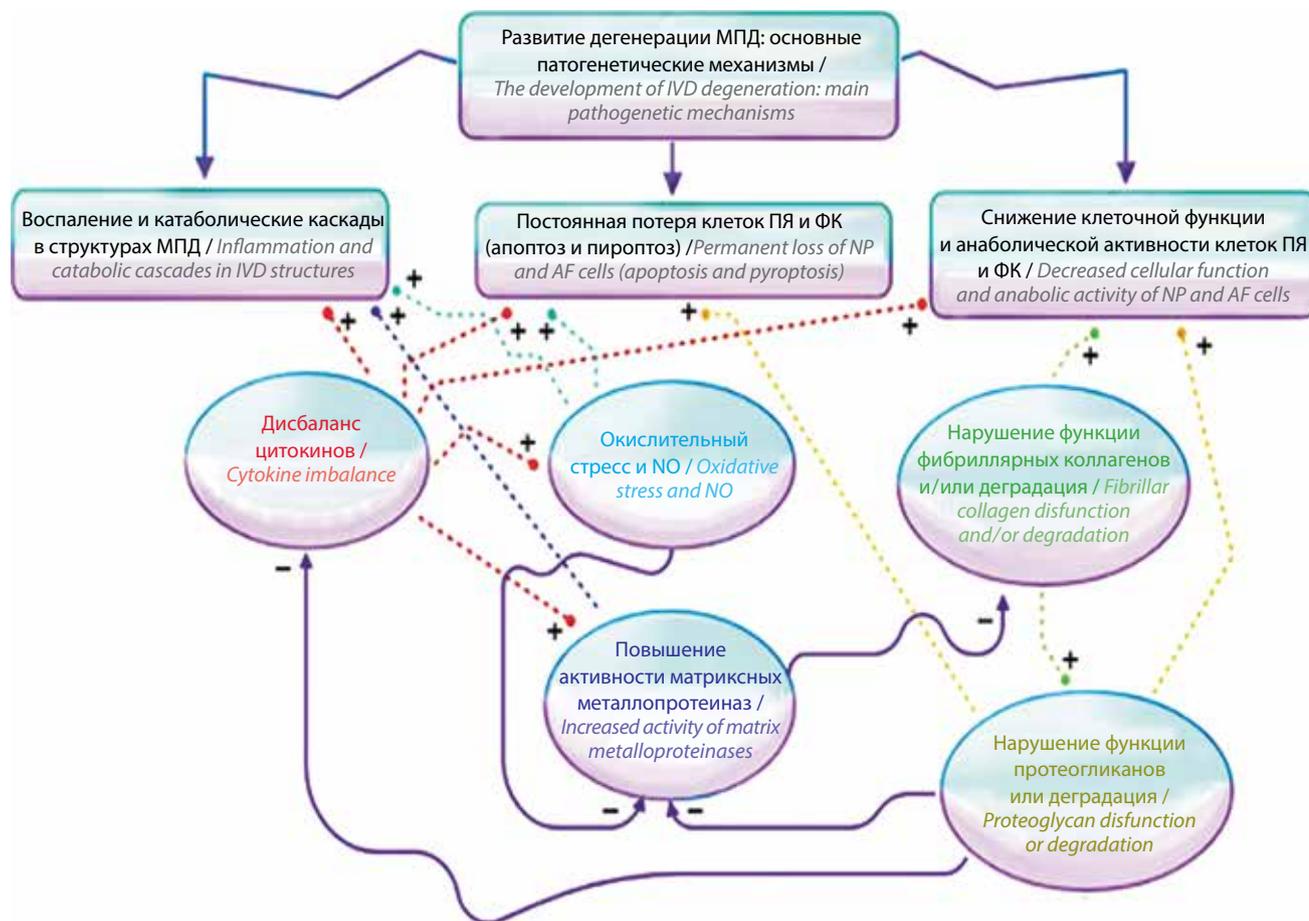
В исследовании Z. Feng и соавт. [47] установлена взаимосвязь между изменениями ЗП по типу Модика

на МРТ, что ассоциировалось с развитием ДМПД и артрозом фасеточных суставов при различных типах дефектов ЗП у пациентов с болью в нижней части спины. Дефекты ЗП выявлялись по данным МРТ и были разделены на 4 типа в зависимости от тяжести повреждения ЗП согласно классификации Фена (Feng), в которой нулевой тип — отсутствие изменений ЗП, 1-й тип — фокальный дефект ЗП, 2-й тип — угловой дефект ЗП, 3-й тип — эрозивный дефект ЗП [47]. В работе В. Lv и соавт. были исследованы 150 соседних ЗП и 75 МПД от 75 пациентов [48]. Показано, что распространенность ДМПД 3-й степени по классификации Пффирмана (Pfirrman) [49] была значительно выше, чем у ДМПД 2-й, 4-й и 5-й степеней в группах с дефектом ЗП 0, 2 и 3 типов ( $p < 0,05$ ) по классификации Фена. Также показано, что распространенность ДМПД 4-й степени по Пффирману была значительно выше, чем у ДМПД 2-й, 3-й и 5-й степеней в группе с дефектом ЗП 1-го типа по Модика [48].

В исследовании Z. Ling и соавт. изучены возрастные композиционные и структурные изменения ЗП и их корреляция с развитием ДМПД. Для этого были проанализированы T1ρ- или T2-взвешенные МРТ-изображения ПЯ и ЗП у 2 молодых обезьян (6 и 7 лет), 20 пожилых обезьян (14–17 лет) и 12 человек (30–50 лет) в соответствии со степенью ДМПД по классификации Пффирмана. После этого микрокомпьютерная томография и гистологическое исследование были использованы для подтверждения изменений ЗП у обезьян. Коэффициент корреляции Пирсона показал, что дегенерация ЗП положительно коррелирует с ДМПД в зависимости от возраста участников эксперимента (экспериментальных животных и людей) [50].

A. P. Nehru и соавт. проанализировали данные МРТ 300 пациентов с острой грыжей поясничных МПД (давностью менее 6 нед). В ретроспективном исследовании «случай—контроль» среди 1500 МПД у 300 пациентов в 308 случаях была выявлена грыжа МПД, в оставшихся 1192 случаях грыжа МПД не была обнаружена (контроль). Выявленные изменения были разделены по степени тяжести ДМПД в соответствии с классификацией Пффирмана, а также по типам Модика по распределению и локализации в ЗП. ДМПД 3-й степени и выше наблюдалась в 98,7 % случаев при наличии острой грыжи. Изменения ЗП по типу Модика присутствовали в 17,1 % всех изученных МПД. Однако при грыжах МПД наблюдалась более высокая частота данных изменений по сравнению с МПД без грыжи (38 % против 11 %). Авторами сделан вывод о том, что ДМПД является общей чертой у всех пациентов с острой грыжей поясничных МПД, а патологические изменения ЗП выступают специфическим повреждением при развитии ДМПД [51].

Таким образом, показана роль нутритивного дефицита МПД при повреждении ЗП тел прилежащих позвонков, а также важность роли этого механизма в развитии ДМПД.



**Рис. 3.** Основные патогенетические механизмы развития дегенерации межпозвоночных дисков (МПД) и их взаимосвязь. ПЯ – пульпозное ядро, ФК – фиброзное кольцо, NO – оксид азота  
**Fig. 3.** The main pathogenetic mechanisms of the development of intervertebral disc (IVD) degeneration and their relationship. NP – nucleus pulposus, AF – annulus fibrosus, NO – nitric oxide

**Обсуждение**

Рассмотренные выше патогенетические механизмы развития ДМПД тесно взаимосвязаны между собой (рис. 3). Такие провоспалительные цитокины, как ФНО $\alpha$  и ИЛ-1, стимулируют индуцибельную NO-синтазу продуцировать NO, который в свою очередь напрямую подавляет тканевые ингибиторы ММП, способствуя тем самым деградации ВКМ и угнетению его синтеза [52]. Высокая продукция NO способствует активации протеазы семейства каспаз, что также приводит к апоптозу клеток ПЯ. Выявлено наличие обратной регуляции между ИЛ-1, -6 и NO, при этом NO оказывает ингибирующее действие на продукцию ИЛ-6. Подавление же продукции NO увеличивает синтез ПГ, что имеет важное значение в замедлении течения ДМПД. Таким образом, NO играет важную роль в регуляции

метаболизма клеток ПЯ и ФК и патогенезе ДМПД. Коллаген II типа является наиболее важным коллагеном в ПЯ для формирования нерегулярных сетей для поддержки ПГ и воды, но постепенно заменяется низкоэластичным коллагеном I типа. ММП напрямую разрушают большинство ПГ, желатинов и коллагенов, являющихся структурными компонентами ВКМ в МПД.

**Заключение**

Этот тематический обзор помогает по-новому взглянуть на патогенетические механизмы ДМПД, что, в свою очередь, устанавливает новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий у пациентов с данной патологией и ассоциированной с ней хронической болью в спине.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ткачев А.М., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С. и др. Патологические механизмы дегенерации межпозвоночных дисков. РМЖ. Медицинское обозрение 2019;4(2):72–7. Tkachev A.M., Epifanov A.V., Akarachkova E.S. et al. Pathophysiological mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Russkij medicinskij zhurnal. Medicinskoe obozrenie = Russian Medical Journal. Medical Review* 2019;4(2):72–7. (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Дегенеративные заболевания позвоночника. 2021. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1) Clinical recommendations. Degenerative diseases of the spine. 2021. (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/727_1)
- Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты. *Клиницист* 2017;11(3–4):17–22. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22 Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):17–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22
- Сорокин Ю.Н. Боль в спине и дегенерация межпозвоночного диска в Международной классификации болезней 11-го пересмотра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2019;119(8):153–9. DOI: 10.17116/jnevro2019119081153 Sorokin Yu.N. Back pain and intervertebral disc degeneration in the International Classification of Diseases 11<sup>th</sup> revision. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2019;119(8):153–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2019119081153
- Ашхотов А.В., Шнайдер Н.А., Трефилова В.В. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронического дискогенного болевого синдрома. *Якутский медицинский журнал* 2023;84(4):128–34. DOI: 10.25789/YMJ.2023.84.30 Ashkhotov A.V., Shnayder N.A., Trefilova V.V. et al. The role of proinflammatory cytokines in the development of chronic discogenic pain syndrome. *Yakutskij medicinskij zhurnal = Yakut Medical Journal* 2023;84(4):128–34. (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2023.84.30
- Trefilova V.V., Shnayder N.A., Petrova M.M. et al. Role of polymorphisms in collagen-encoding genes in intervertebral disc degeneration. *Biomolecules* 2021;11(9):1279. DOI: 10.3390/biom11091279
- Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: <https://www.who.int/ru> The World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru>
- Nurgaliev Z.A., Trefilova V.V., Al-Zamil M. et al. The role of type I collagen in intervertebral disc degeneration. *Personalized Psychiatry and Neurology* 2022;2(1):46–56. DOI: 10.52667/2712-9179-2022-2-1-46-56
- Frapin L., Clouet J., Delplace V. et al. Lessons learned from intervertebral disc pathophysiology to guide rational design of sequential delivery systems for therapeutic biological factors. *Adv Drug Deliv Rev* 2019;149–50:49–71. DOI: 10.1016/j.addr.2019.08.007
- Cao G., Yang S., Cao J. et al. The role of oxidative stress in intervertebral disc degeneration. *Oxid Med Cell Longev* 2022;12:2166817. DOI: 10.1155/2022/2166817
- Singh A., Kukreti R., Saso L. et al. Oxidative Stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules* 2019;24(8):1583. DOI: 10.3390/molecules24081583
- Гуманова Н.Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти (часть I). *Профилактическая медицина* 2021;24(9):102–9. DOI: 10.17116/profmed202124091102 Gumanova N.G. Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I). *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2021;24(9):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed202124091102
- Trefilova V.V., Shnayder N.A., Popova T.E. et al. The role of NO system in low back pain chronification. *Personalized Psychiatry and Neurology* 2021;1(1):37–45. DOI: 10.52667/2712-9179-2021-1-1-37-45
- Lee M., Rey K., Besler K. et al. Immunobiology of nitric oxide and regulation of inducible nitric oxide synthase. *Results Probl Cell Differ* 2017;62:181–207. DOI: 10.1007/978-3-319-54090-0\_8
- Klimentova E.A., Suchkov I.A., Egorov A.A. et al. Apoptosis and cell proliferation markers in inflammatory fibroproliferative diseases of the vessel wall (review). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021;12(4):119–26. DOI: 10.17691/stm2020.12.4.13
- Castania V., Issy A.C., Silveira J.W. et al. The presence of the neuronal nitric oxide synthase isoform in the intervertebral disk. *Neurotox Res* 2017;31(1):148–61. DOI: 10.1007/s12640-016-9676-7
- Tao S., Shen Z., Chen J. et al. Red light-mediated photoredox catalysis triggers nitric oxide release for treatment of cutibacterium acne induced intervertebral disc degeneration. *ACS Nano* 2022;16(12):20376–88. DOI: 10.1021/acsnano.2c06328
- Das U.N. Bioactive lipids in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications. *Biosci Rep* 2019;39(10):BSR20192117. DOI: 10.1042/BSR20192117
- Rajasekaran S., Soundararajan D.C.R., Nayagam S.M. et al. Novel biomarkers of health and degeneration in human intervertebral discs: in-depth proteomic analysis of collagen framework of fetal, healthy, scoliotic, degenerate, and herniated discs. *Asian Spine J* 2023;17(1):17–29. DOI: 10.31616/asj.2021.0535
- Zeldin L., Mosley G.E., Laudier D. et al. Spatial mapping of collagen content and structure in human intervertebral disk degeneration. *JOR Spine* 2020;3(4):e1129. DOI: 10.1002/jsp2.1129
- Dou Y., Sun X., Ma X. et al. Intervertebral disk degeneration: the microenvironment and tissue engineering strategies. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9:592118. DOI: 10.3389/fbioe.2021.592118
- Xie G., Liang C., Yu H. et al. Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 2021;16(1):616. DOI: 10.1186/s13018-021-02724-8
- Takeoka Y., Paladugu P., Kang J.D. et al. Chondroitin sulfate proteoglycan has therapeutic potential for intervertebral disc degeneration by stimulating anabolic turnover in bovine nucleus pulposus cells under changes in hydrostatic pressure. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):6015. DOI: 10.3390/ijms22116015
- Wei Q., Zhang X., Zhou C. et al. Roles of large aggregating proteoglycans in human intervertebral disc degeneration. *Connect Tissue Res* 2019;60(3):209–18. DOI: 10.1080/03008207.2018.1499731
- Harmon M.D., Ramos D.M., Nithyadevi D. et al. Growing a backbone – functional biomaterials and structures for intervertebral disc (IVD) repair and regeneration: challenges, innovations, and future directions. *Biomater Sci* 2020;8(5):1216–39. DOI: 10.1039/c9bm01288e
- Liang H., Luo R., Li G. et al. The proteolysis of ECM in intervertebral disc degeneration. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1715. DOI: 10.3390/ijms23031715
- Zhang T.W., Li Z.F., Ding W. et al. Decorin inhibits nucleus pulposus apoptosis by matrix-induced autophagy via the mTOR pathway. *J Orthop Res* 2021;39(8):1777–88. DOI: 10.1002/jor.24882
- Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):2360. DOI: 10.3390/ijms24032360
- Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. et al. High-tech methods of cytokine imbalance correction in intervertebral disc

- degeneration. *Int J Mol Sci* 2023;24(17):13333. DOI: 10.3390/ijms241713333
30. Guo Y., Li C., Shen B. et al. Is There any relationship between plasma IL-6 and TNF- $\alpha$  levels and lumbar disc degeneration? A retrospective single-center study. *Dis Markers* 2022;2022:6842130. DOI: 10.1155/2022/6842130
  31. Xu H.W., Fang X.Y., Liu X.W. et al.  $\alpha$ -Ketoglutaric acid ameliorates intervertebral disk degeneration by blocking the IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;325(4):C1119–30. DOI: 10.1152/ajpcell.00280.2023
  32. Wu C., Ge J., Yang M. et al. Resveratrol protects human nucleus pulposus cells from degeneration by blocking IL-6/JAK/STAT3 pathway. *Eur J Med Res* 2021;26(1):81. DOI: 10.1186/s40001-021-00555-1
  33. Zheng-Wei S., Yuan T., Chao-Shuai F. et al. Roles of Hippo-YAP/TAZ signalling in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother* 2023;159:114099. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114099
  34. Ohnishi T., Iwasaki N., Sudo H. Causes of and molecular targets for the treatment of intervertebral disc degeneration: a review. *Cells* 2022;11(3):394. DOI: 10.3390/cells11030394
  35. Chen J., Mei Z., Huang B. et al. IL-6/YAP1/ $\beta$ -catenin signaling is involved in intervertebral disc degeneration. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5964–71. DOI: 10.1002/jcp.27065.
  36. Lu K., Wang Q., Jiang H. et al. Upregulation of  $\beta$ -catenin signaling represents a single common pathway leading to the various phenotypes of spinal degeneration and pain. *Bone Res* 2023;11(1):18. DOI: 10.1038/s41413-023-00253-0
  37. Du X., Liang K., Ding S. et al. Signaling mechanisms of stem cell therapy for intervertebral disc degeneration. *Biomedicines* 2023;11(9):2467. DOI: 10.3390/biomedicines11092467
  38. Guo Z., Qiu C., Mecca C. et al. Elevated lymphotoxin- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) is associated with intervertebral disc degeneration. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22(1):77. DOI: 10.1186/s12891-020-03934-7
  39. Fischer R., Kontermann R.E., Pfizenmaier K. Selective targeting of TNF receptors as a novel therapeutic approach. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:401. DOI: 10.3389/fcell.2020.00401
  40. Chen D., Jiang X. Correlation between proteolytic enzymes and microangiogenesis in degenerative intervertebral disc nucleus. *J Invest Surg* 2021;34(6):679–84. DOI: 10.1080/08941939.2019.1679921
  41. Silagi E.S., Shapiro I.M., Risbud M.V. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biol* 2018;71–2:368–79. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.025
  42. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А. Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в Ligamentum flavum пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(6–2):58–72. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
  - Rodionova L.V., Samoilova L.G., Sorokovikov V.A. Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the ligamentum flavum of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. *Acta Biomedica Scientifica* 2021;6(6–2):58–72. (In Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7
  43. Gradišnik L., Maver U., Gole B. et al. The endplate role in degenerative disc disease research: the isolation of human chondrocytes from vertebral endplate—an optimised protocol. *Bioengineering (Basel)* 2022;9(4):137. DOI: 10.3390/bioengineering9040137
  44. Fields A.J., Ballatori A., Liebenberg E.C., Lotz J.C. Contribution of the endplates to disc degeneration. *Curr Mol Biol Rep* 2018;4(4):151–60. DOI: 10.1007/s40610-018-0105-y
  45. Chen L., Battié M.C., Yuan Y. et al. Lumbar vertebral endplate defects on magnetic resonance images: prevalence, distribution patterns, and associations with back pain. *Spine J* 2020;20(3):352–60. DOI: 10.1016/j.spinee.2019.10.015
  46. Velnar T., Gradišnik L. Endplate role in the degenerative disc disease: a brief review. *World J Clin Case* 2023;11(1):17–29. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i1.17
  47. Feng Z., Liu Y., Yang G. et al. Lumbar vertebral endplate defects on magnetic resonance images: classification, distribution patterns, and associations with modic changes and disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43(13):919–27. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002450
  48. Lv B., Yuan J., Ding H. et al. Relationship between endplate defects, modic change, disc degeneration, and facet joint degeneration in patients with low back pain. *Biomed Res Int* 2019;2019:9369853. DOI: 10.1155/2019/9369853
  49. Pfirrmann C.W., Metzendorf A., Zanetti M. et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26(17):1873–8. DOI: 10.1097/00007632-200109010-00011
  50. Ling Z., Li L., Chen Y. et al. Changes of the end plate cartilage are associated with intervertebral disc degeneration: a quantitative magnetic resonance imaging study in rhesus monkeys and humans. *J Orthop Translat* 2020;24:23–31. DOI: 10.1016/j.jot.2020.04.004
  51. Nehru A.P., Kanna R.M., Shetty A.P., Shanmuganathan R. Intervertebral disc degeneration and vertebral end plate damage in acute lumbar disc herniation. *Indian Spine Journal* 2023;6(2):118–24. DOI: 10.4103/isj.isj\_11\_22
  52. Куренков Е.Л., Макарова В.В. Некоторые аспекты патогенеза дегенеративных изменений межпозвонкового диска у человека. *Вятский медицинский вестник* 2018;(2):52–8. Kurenkov E.L., Makarova V.V. Some aspects of the pathogenesis of degenerative changes in the intervertebral disc in humans. *Vyatskij medicinskij vestnik = Vyatka Medical Bulletin* 2018;(2):52–8. (In Russ.).

#### Вклад авторов

Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Н.А. Шнайдер: концептуализация, методология, редактирование;

В.В. Трефилова: администрация проекта, исследование и сбор данных, подготовка первоначального черновика;

А.В. Ашхотов: подготовка первоначального черновика, исследование и сбор данных;

О.А. Овдиенко: исследование и сбор данных.

#### The author's contribution

All the authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

N.A. Shnyder: conceptualization, methodology, editing;

V.V. Trefilova: project administration, research and data collection, preparation of the initial draft;

A.V. Ashkhotov: preparation of the initial draft, research and data collection;

O.A. Ovdienko: research and data collection.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Шнайдер / N.A. Shnyder: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>

В.В. Трефилова / V.V. Trefilova: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1308>

А.В. Ашхотов / A.V. Ashkhotov: <https://orcid.org/0000-0003-3565-8657>

О.А. Овдиенко / O.A. Ovdienko: <https://orcid.org/0000-0002-1557-327X>

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

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.02.2024. Принята к публикации: 26.04.2024.

Article submitted: 06.02.2024. Accepted for publication: 26.04.2024.

# ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ФАКТОРАМИ РИСКА

С.С. Веденская<sup>1</sup>, О.Г. Смоленская<sup>1</sup>, В.Г. Грачев<sup>1</sup>, Е.С. Клячина<sup>1</sup>, И.Н. Куприянова<sup>1</sup>, В.А. Веденский<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские Горы, 1

**Контакты:** Светлана Сергеевна Веденская [ssveden@yandex.ru](mailto:ssveden@yandex.ru)

**Цель исследования** – установление особенностей нарушений системы гемостаза и возможности их коррекции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением (МФАП), в том числе при наличии факторов риска.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 135 больных (средний возраст  $53,70 \pm 7,76$  года), из них 80 пациентов с контролируемой АГ I и II стадий (1-я группа) и 55 пациентов с контролируемой АГ III стадии, перенесших ишемический инсульт (2-я группа). Среди всех обследованных пациентов 33 (24,4 %) человека курили. Все 135 пациентов имели МФАП, целевые показатели липидного спектра и получали сопоставимую антигипертензивную, антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг/сут) терапию.

**Результаты.** Прокоагулянтные сдвиги отмечаются уже у пациентов с АГ I и II стадий, особенно у курящих. Такие показатели глобального теста тромбодинамики, как начальная и средняя скорость роста сгустка и его размер, значимо превышают референсные значения и свидетельствуют о высоком протромбогенном потенциале у пациентов с АГ и МФАП. Назначение двойной антитромботической терапии позволяет нормализовать выявленные нарушения. Наличие факторов риска (курение) усугубляет имеющиеся аномалии гемостаза у пациентов с АГ и МФАП.

**Заключение.** Комплексная антигипертензивная, гиполипидемическая и антитромботическая терапия, а также оптимизация факторов риска (отказ от курения) являются основой лечения пациентов с АГ и МФАП и могут быть рассмотрены в качестве приоритетных мер для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, мультифокальный атеросклероз, коагулограмма, гемостаз, гиперкоагуляция, тест тромбодинамики, скорость роста сгустка, профилактика ишемического инсульта, антитромботическая терапия, курение

**Для цитирования:** Веденская С.С., Смоленская О.Г., Грачев В.Г. и др. Показатели гемостаза у пациентов с артериальной гипертензией, мультифокальным атеросклерозом и факторами риска. Клиницист 2024;18(1):49–58.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K707>

## Hemostasis parameters in patients with arterial hypertension, multifocal atherosclerosis and risk factors

S.S. Vedenskaya<sup>1</sup>, O.G. Smolenskaya<sup>1</sup>, V.G. Grachev<sup>1</sup>, E.S. Klyachina<sup>1</sup>, I.N. Kupriyanova<sup>1</sup>, V.A. Vedensky<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Svetlana Sergeevna Vedenskaya [ssveden@yandex.ru](mailto:ssveden@yandex.ru)

**Aim.** To determine the features of hemostasis system disorders and the possibility of their correction in patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerotic lesions (MFA) with risk factors indicated.

**Materials and methods.** The study included 135 patients (mean age  $53.7 \pm 7.76$  years), including 80 patients with controlled AH stage and II (group 1) and 55 patients with controlled AH stage III who had ischemic stroke (group 2).

Among all patients studied, 33 patients (24.4 %) were smokers. All 135 patients received comparable antihypertensive, antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid at a dose of 100 mg/day), had MFA and target lipid spectrum values.

**Results.** Procoagulant shifts are noted already in patients with AH stage I and II, especially in the presence of smoking. Such indices of global thrombodynamics test as initial clot growth rate, average clot growth rate, clot size significantly exceed the reference values and indicate high prothrombogenic potential in patient with AH and MFA. Prescription of dual antiplatelet therapy allows normalization of identified disorders. Presence of risk factors (smoking) aggravates existing hemostasis disorders in patients with AH and MFA.

**Conclusion.** Smoking cessation, optimization of risk factors and complex antihypertensive, hypolipidemic and antithrombotic therapy are the basis of treatment of patients with AH and MFA and can be considered as priority measures to reduce morbidity and mortality in this patient population.

**Keywords:** arterial hypertension, multifocal atherosclerosis, coagulogram, hemostasis, hypercoagulation, thrombodynamics test, clot growth rate, prevention ischemic stroke, antithrombotic therapy, smoking

**For citation:** Vedenskaya S.S., Smolenskaya O.G., Grachev V.G. et al. Hemostasis parameters in patients with arterial hypertension, multifocal atherosclerosis and risk factors. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):49–58. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K707>

## Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. У большинства больных артериальное давление умеренно повышено, но в связи с постоянно увеличивающейся численностью пациентов с АГ именно в этой категории развивается большое количество тяжелых осложнений в виде ишемического инсульта (ИИ). Сочетанное поражение сосудов в связи с наличием АГ (артериосклероз) и атеросклероза (АС) значительно повышает риск осложнений и ухудшает прогноз.

Проблема мультифокального атеросклеротического поражения (МФАП) актуальна и приоритетна в связи с высокой распространенностью и недостаточной диагностикой. По данным международного регистра проспективного наблюдения за пациентами с риском развития атеротромботических осложнений REACH (REDuction of Atherothrombosis for Continued Health), распространенность МФАП среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составляет 19,5 % [1]. Практически идентичной (18,4 %) этим данным была частота выявления МФАП в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) [2].

По мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов возрастает риск церебральных, кардиальных осложнений и смертности. МФАП более связано с выраженным увеличением риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем с наличием в анамнезе ранее перенесенного инфаркта миокарда или инсульта [3]. Среди пациентов с АГ 14 % имеют проявления заболеваний периферических артерий (ЗПА) [4], в то время как среди пациентов с ЗПА распространенность АГ составила 81 % [5]. Пациенты с МФАП чаще страдают АГ, и прогноз у них значительно хуже в отношении цереброваскулярных осложнений, чем при поражении 1 сосудистого русла [6].

Хотя современные схемы лечения значительно снизили частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АГ и МФАП, остаточный риск ССЗ остается высоким даже при оптимальной терапии. В качестве дополнительных предикторов остаточного риска ССЗ у этой категории пациентов могут выступать нарушения в системе гемостаза. Взаимодействие субэндотелиального матрикса и циркулирующей крови из-за повреждения атеросклеротической бляшки приводит к активации агрегации тромбоцитов и эритроцитов, запуская гемостатический каскад с формированием окклюзирующего тромбоза артерии [7]. Несмотря на то что тромбоцитарные механизмы играют ведущую роль в развитии артериальных тромбозов, коагуляционное звено гемостаза вносит значительный вклад в этот процесс.

После перенесенного ИИ повышенный уровень тканевого фактора (ТФ) может способствовать усилению свертываемости крови, способствуя образованию тромбина [8]. Тромбин является не только важным медиатором коагуляционного каскада, но и индуцирует активацию и агрегацию тромбоцитов, воздействуя на активируемые протеазой рецепторы 1 (Proteinase-activated receptor-1, PAR-1) и 4 (PAR-4) [9]. По мере нарастания тяжести и сложности атеросклеротического поражения увеличивается генерация тромбина, что свидетельствует о более значительном вкладе плазменного гемостаза в процесс тромбообразования [10].

Наличие модифицируемых факторов риска, таких как курение, усугубляет течение АГ и МФАП. Длительное курение снижает роль оксида азота в регуляции базального тонуса сосудов, что ослабляет эндотелий-зависимый вазодилатирующий эффект и антиатеросклеротическую защиту, приводя к возникновению и прогрессированию АС и АГ [11]. Дисфункция эндотелия, возникающая при курении, сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), которые

могут инициировать и усугублять атеросклеротическое поражение [12].

У курильщиков повышен уровень метаболитов тромбосана А2, включая 11-дегидротромбосан В2 (11-dh-ТХВ2) – широко признанный маркер активации тромбоцитов [13]. Протромботические эффекты воздействия сигаретного дыма вызывают изменения функции тромбоцитов, антитромботических/протромботических и фибринолитических факторов [14]. Кроме того, в плазме крови курильщиков через 2 ч после выкуривания сигарет отмечается повышение активности циркулирующего ТФ, что также приводит к активации системы гемостаза и повышенному риску церебральных осложнений. В поражении эндотелия, изменении баланса антитромботических и протромботических факторов ключевую роль играют именно продукты горения табака [15]. Никотин хотя и небезвреден, но не обладает канцерогенным или цитотоксическим эффектом [16]. Стандартная профилактика с применением антигипертензивной и гиполипидемической терапии у пациентов с АГ и МФАП обеспечивает выраженное снижение частоты ССО, однако не учитывает дополнительный остаточный риск, особенно у курящих. Терапия таких пациентов должна быть направлена как на улучшение прогноза больного, так и на коррекцию факторов риска развития ССЗ, что позволит снизить риск инсульта у данной категории [17].

**Цель исследования** – установление особенностей нарушений системы гемостаза и возможности их коррекции у пациентов с АГ и МФАП, в том числе при наличии факторов риска.

### Материалы и методы

В исследование включены 135 больных (средний возраст  $53,7 \pm 7,76$  года) с МФАП с гемодинамически незначимыми стенозами (до 50 %), у 80 пациентов была контролируемая АГ I/II стадии (1-я группа), у 55 пациентов – контролируемая АГ III стадии и атеротромботический ИИ в анамнезе (2-я группа). Все пациенты получали сопоставимую гипотензивную, гиполипидемическую терапию и антиагрегантную (ацетилсалициловая кислота, АСК) монотерапию. Среди всех обследованных курили 33 человека (24,4 %).

Исследование одобрено Этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 № 10). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения пациентов в исследование были симптомное атеросклеротическое заболевание (ишемическая болезнь сердца и/или заболевания сосудов нижних конечностей), высокий риск кровотечения ( $\geq 10$  баллов по шкале REACH [18], язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, крупные кровотечения в анамнезе, недавно перенесенное хирургическое вмешательство, прием нестероидных противовоспалительных препаратов). Также в исследование не включали больных с наличием

сахарного диабета, фибрилляцией предсердий, геморрагическим инсультом в анамнезе, ИИ в ближайшие 3 мес, а также с тяжелыми и декомпенсированными заболеваниями сердца, печени и почек, тяжелым и декомпенсированным течением эндокринных заболеваний, аутоиммунными, психическими и соматическими (в острой стадии) заболеваниями.

Диагноз МФАП устанавливался при поражении 2 и более артериальных бассейнов (по данным ультразвукового дуплексного сканирования артерий каротидного бассейна), а также брюшной аорты и артерий нижних конечностей. Диагноз АГ определялся согласно положениям российских клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020, разработанных Российским кардиологическим обществом РКО (доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62\\_2?ysclid=lw710wzisin899257853](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2?ysclid=lw710wzisin899257853)).

Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам с помощью скрининговых тестов определяли показатели коагулограммы: тромбиновое время, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена и D-димера. С учетом того, что у пациентов с МФАП и АГ происходит активация коагуляционного гемостаза, а скрининговые тесты (по данным литературы) недостаточно информативны в отношении верификации состояния тромботической готовности, показатели системы гемостаза нами оценивались с помощью глобальных тестов тромбодинамики (ТД) на анализаторе регистратора тромбодинамики Т-2 (ООО «ГемаКор», РФ), что дало возможность интегральной оценки работы свертывающей системы в сосудистом русле. Из крови пациента путем центрифугирования получают плазму, свободную от тромбоцитов, которую помещают в кювету для проведения теста ТД. На торце специальной вставки помещен активатор свертывания – ТФ. При контакте исследуемой плазмы с ТФ имитируется повреждение сосуда и инициируется рост сгустка. Рост сгустка после инициации продолжается только за счет прокоагулянтных свойств самой плазмы, так как перемешивания не происходит. Помимо роста основного сгустка может наблюдаться спонтанное образование сгустков в плазме, не контактирующей с активатором. К основным параметрам теста относятся:

- хронометрические (начальная скорость роста сгустка  $V_i$ , мкм/мин, скорость роста сгустка  $V$ , мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка  $VSt$ , мкм/мин, время задержки роста сгустка  $Tlag$ , мин);
- структурные (размер фибринового сгустка  $CS$ , мкм и плотность сгустка  $D$ , усл. ед.);
- время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны).

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics (версия 27). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (с помощью

W-критерия Шапиро–Уилка и критерия согласия Колмогорова–Смирнова). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Парные сравнения 2 независимых выборок по количественным характеристикам проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни, множественные межгрупповые сравнения – с помощью критерия Краскела–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони.

## Результаты

### Данные интегральных тестов системы гемостаза

Показатели скрининговых тестов у пациентов обеих групп не выходили за пределы референсных интервалов и значимо не различались между группами. Глобальные тесты способны отразить полную картину состояния системы свертывания крови, а не отдельных ее звеньев. Параметры теста ТД представлены в табл. 1. Все тромбодинамические показатели находились в пределах нормокоагуляции в обеих группах, за исключением начальной скорости роста сгустка, которая превышала референсные значения у лиц с перенесенным инсультом. Во 2-й группе в сравнении с 1-й группой отмечены более быстрая начальная скорость роста сгустка  $V_i$  [56,5 мкм/мин (53,9; 59) против 54,5 мкм/мин (51,5; 58,4),  $p = 0,02$ ] и тенденция к увеличению стационарной скорости  $VSt$  и размера  $CS$  сгустка. Параметр времени задержки роста сгустка  $Plag$  оказался статистически значимо выше у пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с пациентами без церебральных осложнений [0,95 мин (0,9; 1) против 0,87 мин (0,8; 0,9),  $p = 0,003$ ]. В обеих группах отмечен рост спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом

потенциале плазмы, однако статистически значимых различий по этому параметру обнаружено не было.

### Влияние курения на параметры гемостаза

Для анализа влияния курения на параметры гемостаза всех пациентов разделили на 2 группы в зависимости от статуса курения: 1) некурящие – никогда не курившие пациенты или отказавшиеся от курения больше года назад ( $n = 102$ ) и 2) курящие (активные курильщики) пациенты, которым необходимо более 1 сигареты в сутки ( $n = 33$ ). Курящие пациенты были старше некурящих, но это не достигало значимых различий между группами. В группе курящих преобладали мужчины, однако разница также не составляла статистически значимых различий. Пациентов, перенесших инсульт, среди активных курильщиков было 19 человек (57,6 %). Параметры теста ТД в зависимости от статуса курения представлены в табл. 2.

При анализе воздействия курения на параметры гемостаза статистически значимые различия у курящих и некурящих пациентов получены для таких показателей, как увеличение стационарной скорости роста ( $p = 0,012$ ) и размера ( $p = 0,029$ ) сгустка. Значения параметра  $Plag$  оказались статистически значимо выше у курящих пациентов ( $p = 0,04$ ), однако находятся в пределах нормальных значений.

В процессе исследования влияния курения на показатели гемостаза все пациенты с АГ и МФАП были распределены на 4 подгруппы: 1) некурящие с АГ I, II стадии,  $n = 66$ , 2) курящие с АГ I, II стадии,  $n = 14$ , 3) некурящие с АГ III стадии, перенесшие инсульт,  $n = 36$ , 4) курящие с АГ 3-й стадии, перенесшие инсульт,  $n = 19$ . Множественное сравнение между подгруппами с использованием критерия Краскела–Уоллиса представлено на рис. 1.

Таблица 1. Параметры теста «Тромбодинамика» у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением, Me (25 %; 75 %)

Table 1. Parameters of the test “Thrombodynamics” in patients with patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerotic lesions, Me (25 %; 75 %)

Параметр роста сгустка The clot growth parameter	Норма Norm	Референсный диапазон Reference range	Группа 1, $n = 80$ Group 1, $n = 80$	Группа 2, $n = 55$ Group 2, $n = 55$	$p$
Скорость, мкм/мин: The rate of growth, mkm/min:	27,9	20–29	28,0 (25,5; 29,4)	28,5 (26,2; 30,0)	0,083
начальная initial	46,6	38–56	54,5 (51,5; 58,4)	56,5 (53,9; 59,0)	0,020
стационарная stationary	27,9	20–29	28,0 (25,5; 29,4)	28,5 (26,2; 30,0)	0,083
Время задержки, мин Delay time, min	0,9	0,6–1,5	0,87 (0,8; 0,9)	0,95 (0,9; 1,0)	0,003
Размер фибринового сгустка, мкм The size of the fibrin clot, mkm	992	800–1200	1 142,6 (1066,0; 1211,0)	1 168,6 (1098,0; 1248,0)	0,068
Плотность сгустка, усл. ед Clot density, arb. Units	23 536	15 000–32 000	23 094,2 (21 381,0; 24 844,5)	23 246,0 (21 866,5; 25 052,0)	0,625

**Таблица 2.** Параметры теста «Тромбодинамика» у курящих и некурящих пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением, Me (25 %; 75 %)

**Table 2.** Parameters of the test “Thrombodynamics” in smoking and nonsmoking patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerotic lesions, Me (25 %; 75 %)

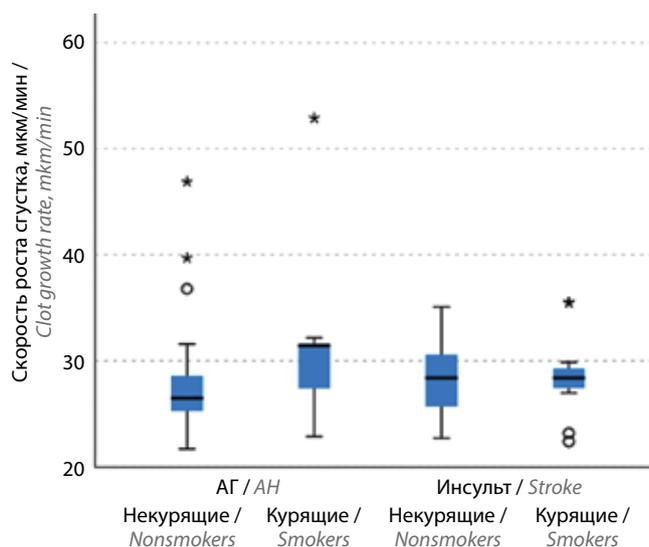
Параметр роста сгустка The clot growth parameter	Норма Norm	Референсный диапазон Reference range	Некурящие, n = 102 Nonsmokers, n = 102	Курящие, n = 33 Smokers, n = 33	p
Скорость, мкм/мин: The rate of growth, mkm/min:	27,9	20–29	27,7 (25,5; 29,2)	29,5 (27,4; 31,6)	0,012
начальная initial	46,6	38–56	54,9 (51,5; 58,4)	56,4 (52,8; 60,6)	0,098
стационарная stationary	27,9	20–29	27,7 (25,5; 29,2)	29,5 (27,4; 31,6)	0,012
Время задержки, мин Delay time, min	0,9	0,6–1,5	0,89 (0,8; 0,9)	0,98 (0,9; 1,1)	0,004
Размер фибринового сгустка, мкм The size of the fibrin clot, mkm	992	800–1200	1 144,7 (1 073,8; 1 209,0)	1 179,6 (1 130,5; 1 239,0)	0,029
Плотность сгустка, усл. ед Clot density, arb Units	23 536	15 000–32 000	23 094,0 (21 278,5; 2461,3)	23 471,0 (22 109,5; 24 981,5)	0,351

Курение оказывает статистически значимое влияние на скорость роста сгустка *V*, что подтверждено расчетом критерия Краскела–Уоллиса. В результате апостериорного сравнения установлено, что статистически значимое отличие по скорости роста сгустка *V* установлено только между некурящими и курящими пациентами с АГ ( $p = 0,005$ ). Между другими подгруппами не установлено статистически значимых различий по этому и другим параметрами гемостаза. Несомненно, данные выводы имеют ограниченное значение, поскольку основаны на малой выборке. Различия, возможно, будут выявлены только при наличии большего числа наблюдений, носящих репрезентативный характер.

**Клиническая эффективность комбинации «ацетилсалициловая кислота + ривароксабан» у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклеротическим поражением**

В связи с тем, что на фоне стандартной антиагрегантной терапии АСК выявлены нарушения в системе гемостаза (*гиперкоагуляция*), пациентам потребовалась коррекция антитромботического лечения. Все больные были рандомизированы «методом конвертов» на 2 подгруппы: 1-я принимала ривароксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) и АСК (100 мг/сут), 2-я – АСК (100 мг/сут) в виде монотерапии. Всем пациентам к схемам лечения добавлен ингибитор протонной помпы. Ежемесячно проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений, 1 раз в 3 мес или чаще (при необходимости) анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации.

Период наблюдения составил 6 мес. При оценке влияния двойной терапии больные отмечали положи-



**Рис. 1.** Медианные значения скорости роста сгустка в зависимости от статуса курения у пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением; максимальные и минимальные выбросы данных обозначены \* и °. АГ – артериальная гипертензия.

**Fig. 1.** The median values of the clot growth rate depending on the smoking status in patients with multifocal atherosclerotic lesions; the maximum and minimum data emissions are indicated \* and °. AH – arterial hypertension.

тельную динамику в своем состоянии уже через месяц: уменьшились жалобы на слабость, головную боль, шум в ушах, тяжесть в ногах, отмечалось общее улучшение самочувствия. При проведении антиагрегантной терапии не выявлено больших кровотечений. Малые кровотечения отмечались у 2 (1,5 %) пациентов на терапии АСК + ривароксабан. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. На фоне проводимого лечения через 6 мес показатели ТД пришли к нормальным значениям у 94 % больных (рис. 2 и 3).

Параметр роста сгустка / Parameters of the clot growth rate	Норма / Norm	Показания пациента / Patient Indications	
		до лечения / before treatment	после лечения / after treatment
Скорость $V$ , мкм/мин / Rate $V$ , mkm/min	20–29	31,6	27,5
Время задержки $Tlag$ , мин / Growth delay time $Tlag$ , min	0,6–1,5	0,9	1,5
Начальная скорость $V_i$ , мкм/мин / Initial clot growth rate $V_i$ , mkm/min	38–56	58,3	49,6
Стационарная скорость $V_{st}$ , мкм/мин / Stationary rate $V_{st}$ , mkm/min	20–29	31,6	27,5
Размер сгустка $CS$ (на 30-й мин), мкм / Clot size $CS$ (on the 30 <sup>th</sup> min), mkm	800–1200	1239	1062
Плотность сгустка $D$ , усл. ед. / Clot density $D$ , arb. Units	15 000–32 000	24 099	25 296
Время появления спонтанных сгустков $T_{sp}$ , мин / Time of occurrence of spontaneous clots $T_{sp}$ , min	Нет / No	Нет / No	Нет / No

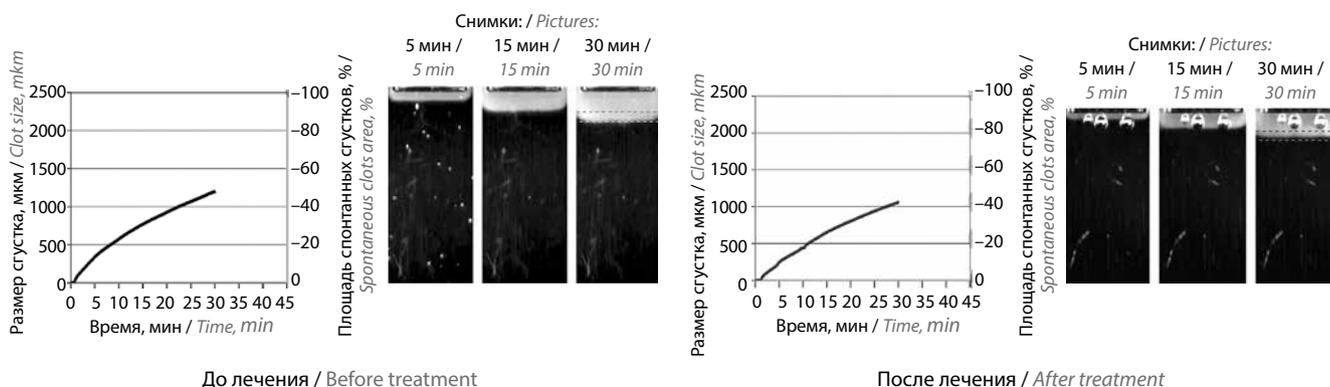


Рис. 2. Параметры системы гемостаза у пациентов группы 1 до и после лечения  
Fig. 2. Hemostasis parameters in patients group 1 before and after treatment

Параметр роста сгустка / Parameters of the clot growth rate	Норма / Norm	Показания пациента / Patient Indications	
		до лечения / before treatment	после лечения / after treatment
Скорость $V$ , мкм/мин / Rate $V$ , mkm/min	20–29	29,3	25,4
Время задержки $Tlag$ , мин / Growth delay time $Tlag$ , min	0,6–1,5	0,9	1,3
Начальная скорость $V_i$ , мкм/мин / Initial clot growth rate $V_i$ , mkm/min	38–56	60,8	52
Стационарная скорость $V_{st}$ , мкм/мин / Stationary rate $V_{st}$ , mkm/min	20–29	29,3	25,4
Размер сгустка $CS$ (на 30-й мин), мкм / Clot size $CS$ (on the 30 <sup>th</sup> min), mkm	800–1200	1204	1058
Плотность сгустка $D$ , усл. ед. / Clot density $D$ , arb. Units	15 000–32 000	24 480	24 037
Время появления спонтанных сгустков $T_{sp}$ , мин / Time of occurrence of spontaneous clots $T_{sp}$ , min	Нет / No	Нет / No	Нет / No

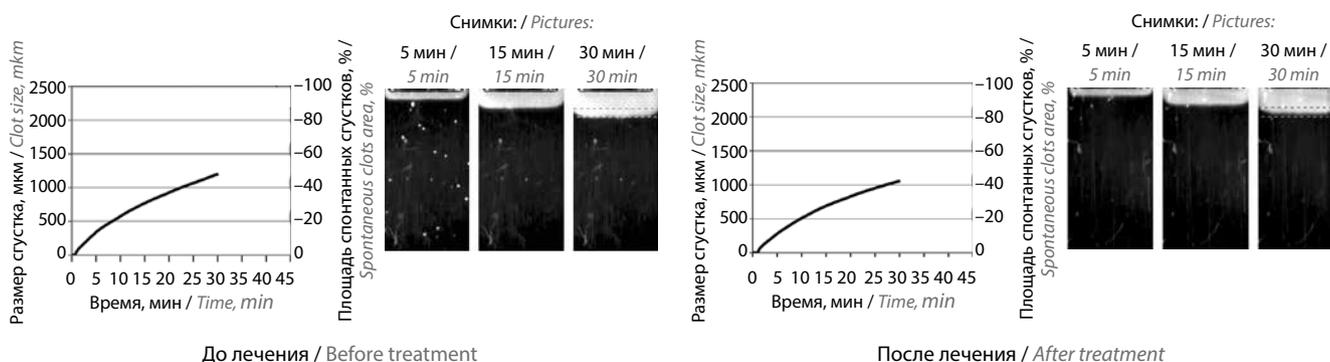


Рис. 3. Параметры системы гемостаза у пациентов 2-й группы до и после лечения  
Fig. 3. Hemostasis parameters in patients group 2 before and after treatment

### Обсуждение

Несмотря на применение антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии у пациентов с АГ и МФАП сохраняется высокая частота атеротромботических событий и летальных исходов. Повреждение интимы сосудов при АГ и АС приводит к усилению агрегации тромбоцитов и последующей активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляционного состояния.

Клинические проявления данного патологического процесса несколько отличаются в зависимости от стадии заболевания. Для ранних стадий АС, когда отсутствуют гемодинамические стенозы, более характерно развитие острых сосудистых катастроф без предшествующей клиники ишемии различных органов. На поздних стадиях при наличии гемодинамически значимых стенозов уже присутствуют стабильные проявления ишемического поражения органов—мишеней и возможность острых сосудистых катастроф возрастает. Этим обусловлено значительно большее число исследований именно поздних проявлений АС. Активация агрегации тромбоцитов и повышение свертываемости крови присутствует как на ранних, так и на поздних стадиях АС. Кроме того, МФАП сопряжено с неблагоприятным прогнозом для пациентов и увеличением риска ССС, который зависит не только от гемодинамической значимости стеноза, но и от состояния покрышки атеросклеротической бляшки, ее свойств. Небольшие молодые атеросклеротические бляшки имеют маленькое атероматозное ядро под рыхлой покрышкой из пенистых клеток, что при дестабилизации может привести к разрыву и последующему атеротромбозу, тогда как при толстом фиброзном покрове чаще имеется наружный надрыв покрышки.

В нашем исследовании пациенты с АГ I, II стадии МФАП, несмотря на прием АСК, уже имели нарушения в системе гемостаза:

- начальная скорость роста сгустка  $V_i$  превышала нормальные значения у 41,3 % пациентов;
- скорость роста сгустка  $V$  была выше референсных значений у 30 %, что свидетельствует о высоком протромбогенном потенциале.

У пациентов с перенесенным инсультом отмечались более выраженные изменения гемостаза в сторону гиперкоагуляции, а именно: повышение начальной  $V_i$  и стационарной  $V_{St}$  скоростей роста сгустка регистрировались у 58 и 51 % больных соответственно. В результате ИИ очаги распада ткани мозга становятся источником поступления в кровь ТФ и других активных веществ, обладающих прокоагулянтными свойствами [19]. Активация функции свертывания крови является основной причиной повреждения нейронов при ИИ [20].

Прокоагулянтная готовность (активация ТФ, фактора свертывания XIa) у части пациентов может наблюдаться 3 года и более после перенесенных церебровас-

кулярных ишемических событий [21]. В атерогенезе тромбоциты играют ключевую роль. В соответствии с действующими рекомендациями европейских и российских экспертных сообществ назначение АСК в качестве первичной профилактики может быть рассмотрено у отдельных лиц с высоким риском сосудистых осложнений.

Согласно шкале SCORE 2 все пациенты в нашем исследовании относились к категории высокого и очень высокого риска, поэтому всем пациентам с учетом индивидуального подхода на основании имеющихся поливаскулярного поражения, АГ и дислипидемии может быть показана антитромботическая терапия при небольшом риске кровотечений. Несмотря на это, влияние антиагрегантов, помимо подавления активации и агрегации тромбоцитов, остается спорным. Низкие дозы аспирина могут оказывать местное противовоспалительное действие на стенку сосуда, однако отсутствуют доказательства уменьшения явлений АС, связанного с приемом аспирина [22].

В исследовании G. C. Cloudet и соавт. низкие дозы аспирина не приводили к статистически значимому снижению риска развития ИИ [23]. В этом аспекте воздействие на оба пути тромбообразования кажется более целесообразным, так как позволяет снизить частоту неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы. Такой инновационный подход двойного пути ингибирования тромбообразования изучен в исследовании COMPASS [24]. Результаты данного исследования по изучению комбинированной антитромботической терапии свидетельствуют о значимом (на 42 %) уменьшении числа инсультов в группе комбинированной терапии ривароксабаном (2,5 мг 2 раза в сутки) в сочетании с АСК по сравнению с монотерапией АСК. Независимыми предикторами инсульта в COMPASS были предшествующий инсульт, АГ, возраст, сахарный диабет и раса. Результаты исследования COMPASS показали, что схема лечения, включающая комбинацию ривароксабана и аспирина, связана со значительно меньшим числом ССС у пациентов.

Первое крупное рандомизированное контролируемое исследование антитромботической терапии VOYAGER PAD дополняет и расширяет данные, полученные в COMPASS: двойная антитромботическая терапия (аспирин + ривароксабан) уменьшает риск неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности и значимых нежелательных ССС на 15 % у пациентов с ЗПА, перенесших реваскуляризацию нижних конечностей [25].

В настоящее время в России одобрена стратегия применения ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с аспирином у пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием коронарных артерий и/или ЗПА [26, 27]. Прямых исследований эффективности двойной антитромботической терапии

(аспирин + ривароксабан) у больных с АГ не проводилось. Учитывая это, в нашей работе мы оценили клиническую эффективность комбинации АСК + ривароксабан у пациентов с АГ и МФАП после тщательного сопоставления ишемического и геморрагического риска. На фоне применения двойной антиагрегантной терапии нормализовались лабораторные показатели гемостаза и отмечалась положительная клиническая динамика у пациентов с АГ и МФАП.

Одним из неблагоприятных предикторов прогрессирования АГ и МФАП, независимо от традиционных факторов риска, является курение. Полученные нами результаты совпадают с данными исследований других авторов, которые также отмечали выраженные изменения системы гемостаза у курящих пациентов по сравнению с некурящими. Отрицательное влияние курения на показатели гемостаза отмечается у пациентов с МФАП и АГ уже при I и II стадии болезни. Важная роль в развитии атеротромботических осложнений, помимо действия никотина, принадлежит твердым частицам продуктов горения, которые увеличивают воспалительную реакцию и окислительный стресс [28, 29]. У курильщиков инсульт возникает на несколько лет раньше, чем у некурящих [30]. Многие протромботические эффекты, вызванные курением, быстро обратимы после прекращения курения. Однако часто даже перенесенный ИИ не приводит к отказу от курения.

В нашем исследовании после перенесенного инсульта продолжали курить 57,6 % пациентов, несмотря на то что постоянное курение увеличивает риск рецидива инсульта на 9,5 % [31]. Для тех пациентов, кто категорически не мотивирован на отказ от курения, в качестве промежуточной стратегии снижения вреда на этапе полного отказа от курения может быть рассмотрен переход на продукты пониженного риска, исключаящие горение, к которым относятся системы нагревания табака (СНТ). В проведенном в Римском университете Сапиенца исследовании SUR-VAPES (Sapienza University of Rome – Vascular Assessment of

Proatherosclerotic Effects of Smoking), посвященном оценке проатеросклеротических эффектов курения на сосуды, установлено, что при использовании СНТ снижался уровень маркеров воспаления (ICAM-1, 11-dh-ТХВ2 и др.) и улучшалась функция эндотелия в сравнении с продолжением курения сигарет [32]. Подобные результаты были получены в другом рандомизированном исследовании: выраженность эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и агрегации тромбоцитов была меньше в группе пользователей СНТ [33]. Однако влияние последних также нельзя считать абсолютно безопасным, поэтому полный отказ от курения должен стать важнейшим компонентом лечения любого пациента на каждой стадии развития заболевания.

Таким образом, комплексная антитромботическая терапия и оптимизация факторов риска (отказ от курения) являются важными составляющими лечения пациентов с АГ и МФАП и могут быть рассмотрены в качестве приоритетных мер для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов.

### Заключение

Остаточный сосудистый риск у пациентов с АГ и МФАП на фоне антигипертензивной, гиполипидемической и антиагрегантной терапии может быть обусловлен дополнительными изменениями в системе гемостаза, особенно у курящих пациентов. Прием антиагрегантов данными больными не обеспечивает нормализацию системы гемостаза, особенно коагуляционного звена. В связи с этим комплексное влияние на ингибирование двойного пути тромбообразования может рассматриваться как патогенетически обоснованный подход к лечению данных пациентов с высоким ишемическим и низким геморрагическим риском. При наличии курения в анамнезе и отсутствии мотивации к отказу от него может быть рассмотрен переход на продукты пониженного риска, исключаящие горение, в качестве промежуточного этапа на пути полного прекращения курения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) / CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09457-3
- Anand S.S., Aboyans V., Bosch J. et al. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATO registry. *Am Heart J* 2024;12;269:191–200. DOI: 10.1016/j.ahj.2024.01.001
- Farkas K., Kolossváry E., Ferenci T. et al. Brachial Index is a strong predictor of mortality in hypertensive patients: results of a five-year follow-up study. *Int Angiol* 2022;41(6):517–24. DOI: 10.23736/S0392-9590.22.04930-6
- Alghanimi I.A., Al-Sharydah A.M., Alqutub A.A. et al. Anatomical distribution patterns of peripheral arterial disease according to patient characteristics: a unicentral cohort study. *Vasc Health Risk Manag* 2023;19:447–57. DOI: 10.2147/VHRM.S416967
- Adam L., Strickler E., Borozadi M.K. et al. Prognostic role of polyvascular involvement in patients with symptomatic peripheral

- artery disease. *J Clin Med* 2023;12(10):3410. DOI: 10.3390/jcm12103410
7. Ойноктинова О.Ш., Никонов Е.Л., Крюков Е.В., Баранов А.П. Терапевтические аспекты выбора антитромботической терапии у пациентов с мультифокальным поражением периферических артерий. *Терапевтический архив* 2019;91(9):158–64. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407
  - Oinotkinova O.Sh., Nikonov E.L., Kryukov E.V., Baranov A.P. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(9):158–64. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000407
  8. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38(4):709–25. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309846
  9. Perera K.S., Ng K.K.H., Nayar S. et al. Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS trial. *JAMA Neurol* 2020;77(1):43–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2984
  10. Borissoff J.I., Joosen I.A., Versteyleen M.O. et al. Accelerated *in vivo* thrombin formation independently predicts the presence and severity of CT angiographic coronary atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(12):1201–10. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.023
  11. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал* 2012;2:136–9. Yavnaya I.K. Smoking influence on cardiovascular system: microcirculatory tract and endothelium. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal = Far Eastern Medical Journal* 2012;2:136–9. (In Russ.).
  12. Shiffman S., Oliveri D.R., Goldenson N.I. et al. Comparing adult smokers who switched to JUUL vs continuing smokers: biomarkers of exposure and of potential harm and respiratory symptoms. *Nicotine Tob Res* 2024;22(4):494–502. DOI: 10.1093/ntr/ntad197
  13. Patrono C., Rocca B. Measurement of thromboxane biosynthesis in health and disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1244. DOI: 10.3389/fphar.2019.01244
  14. Ramotowski B., Undas A., Budaj A. Altered platelet reactivity, coagulation, endothelial and inflammatory markers early after smoking cessation verified with cotinine plasma concentration. *J Thromb Thrombolysis* 2023;56(1):75–81. DOI: 10.1007/s11239-023-02819-5
  15. Barua R.S., Ambrose J.A. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154
  16. Murray R.P., Connett J.E., Zapawa L.M. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the lung health study. *Nicotine Tob Res* 2009;11(9):1076–82. DOI: 10.1093/ntr/ntp104
  17. Jang S.H., Kwon D.H., Han M.K. et al. Impact of statin pretreatment on the complications of carotid stenting in asymptomatic patients: observational study. *BMC Neurol* 2021;21(1):75. DOI: 10.1186/s12883-021-02104-z
  18. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G. et al. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010;31(10):1257–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq021
  19. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Пинчук В.А. Система гемостаза при нарушении мозгового кровообращения. *Международный неврологический журнал* 2006;5(9):53–7. Gritsay N.N., Mishchenko V.P., Pinchuk V.A. Hemostasis system in disorders of cerebral circulation. *Mezhdunarodnyy neurologicheskij zhurnal = International Journal of Neurology* 2006;5(9):53–7. (In Russ.).
  20. De Meyer S.F., Denorme F., Langhauser F. et al. Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke* 2016;47(4):1165–72. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011238
  21. Undas A., Slowik A., Gissel M. et al. Circulating activated factor XI and active tissue factor as predictors of worse prognosis in patients following ischemic cerebrovascular events. *Thromb Res* 2011;128(5):e62–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.06.010
  22. Olie R.H., van der Meijden P.E.J., Spronk H.M.H., Ten Cate H. Antithrombotic therapy: prevention and treatment of atherosclerosis and atherothrombosis. *Handb Exp Pharmacol* 2022;270:103–30. DOI: 10.1007/164\_2020\_357
  23. Cloud G.C., Williamson J.D., Thao L.T.P. et al. Low-dose aspirin and the risk of stroke and intracerebral bleeding in healthy older people: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2325803. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.25803
  24. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. COMPASS investigators. rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
  25. Capell W.H., Bonaca M.P., Nehler M.R. et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for peripheral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J* 2018;199:83–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.011
  26. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации, 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11): 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11): 4076. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
  27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Российское общество хирургов; Российское кардиологическое общество; Российская ассоциация эндокринологов. 2019 г. Доступно по: [http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf) National recommendations for the diagnosis and treatment of diseases of the arteries of the lower extremities. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia; Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons; Russian Society of Surgeons; Russian Society of Cardiology, Russian Association of Endocrinologists 2019 (In Russ.). Available at: [http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations\\_LLA\\_2019.pdf](http://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf)
  28. Wölkart G., Kollau A., Russwurm M. et al. Varied effects of tobacco smoke and e-cigarette vapor suggest that nicotine does not affect endothelium-dependent relaxation and nitric oxide signaling. *Sci Rep* 2023;13(1):15833. DOI: 10.1038/s41598-023-42750-6
  29. Ljungberg L.U., Persson K., Eriksson A.C. et al. Effects of nicotine, its metabolites and tobacco extracts on human platelet function *in vitro*. *Toxicol In Vitro* 2013;27(2):932–8. DOI: 10.1016/j.tiv.2013.01.004
  30. Larsson S.C., Burgess S., Michaëlsson K. Smoking and stroke: a mendelian randomization study. *Ann Neurol* 2019;86(3):468–71. DOI: 10.1002/ana.25534
  31. Chen J., Li S., Zheng K. et al. Impact of smoking status on stroke recurrence. *J Am Heart Assoc* 2019;8(8):e011696. DOI: 10.1161/JAHA.118.011696
  32. Biondi-Zoccai G., Sciarretta S., Bullen C. et al. Acute effects of heat-not-burn, electronic vaping, and traditional tobacco combustion cigarettes: the Sapienza University of Rome – Vascular Assessment of Proatherosclerotic Effects of Smoking (SUR-VAPES ) 2 randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2019;8(6):e010455. DOI: 10.1161/JAHA.118.010455
  33. Lüdicke F., Ansari S.M., Lama N. et al. Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(11):1934–43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915

**Вклад авторов**

С.С. Веденская: основной вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретацию данных, участие в подготовке текста статьи и утверждении окончательной версии статьи;

О.Г. Смоленская, В.Г. Грачев: значительный вклад в концепцию и дизайн исследования, активное участие в подготовке текста статьи и утверждении окончательной версии статьи;

Е.С. Клячина: значительный вклад в сбор, анализ и интерпретацию данных;

И.Н. Куприянова: вклад в сбор данных, участие в подготовке текста статьи, участие в утверждении окончательной версии статьи;

В.А. Веденский: значительный вклад в анализ и интерпретацию данных.

**The author's contribution**

S.S. Vedenskaya: the main contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, participation in the preparation of the text of the article, in the approval of the final version of the article;

O.G. Smolenskaya, V.G. Grachev: significant contribution to the concept and design of the study, active participation in the preparation of the text of the article, in the approval of the final version of the article;

E.S. Klyachina: a significant contribution to the collection, analysis and interpretation of data;

I.N. Kupriyanova: contribution to data collection, participation in the preparation of the text of the article, participation in the approval of the final version of the article;

V.A. Vedensky: a significant contribution to the analysis and interpretation of data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.С. Веденская / S.S. Vedenskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

О.Г. Смоленская / O.G. Smolenskaya: <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

В.Г. Грачев / V.G. Grachev: <https://orcid.org/0000-0001-9397-4063>

Е.С. Клячина / E.S. Klyachina: <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

И.Н. Куприянова / I.N. Kupriyanova: <https://orcid.org/0000-0002-9464-6560>

**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.

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол исследования (от 19.11.2021 № 10) одобрен локальным этическим комитетом УГМУ.

**Respect for patients' rights and bioethics rules**

All patients signed an informed consent to participate in the study.

The study protocol (No. 10 dated 11/19/2021) was approved by the local Ethics Committee of Ural State medical University, Ministry of Health of Russia.

**Статья поступила:** 13.02.2024. **Принята к публикации:** 03.05.2024.

**Article submitted:** 13.02.2024. **Accepted for publication:** 03.05.2024.

# СИНДРОМ ЛЕМЬЕРА КАК РЕДКАЯ ПРИЧИНА СЕПТИЧЕСКОЙ ЭМБОЛОГЕННОЙ ПНЕВМОНИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Н.С. Чипигина<sup>1</sup>, Н.Ю. Карпова<sup>1</sup>, А.С. Винокуров<sup>1-3</sup>, Д.П. Котова<sup>1,4</sup>, А.А. Гаспарян<sup>1</sup>, П.А. Кашковская<sup>1</sup>, А.Г. Макаев<sup>1</sup>, М.С. Сапко<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 109263 Москва, ул. Шкулева, 4;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

<sup>4</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

**Контакты:** Наталия Семеновна Чипигина [chipigina-natalia56@yandex.ru](mailto:chipigina-natalia56@yandex.ru)

**Цель работы** – представление клинического случая синдрома Лемьера (СЛ) для повышения осведомленности врачей различных специальностей об этой редкой причине септической эмбологенной пневмонии (СЭП).

**Материалы и методы.** Клиническое наблюдение пациентки 25 лет, госпитализированной в связи с СЭП, которая осложнилась дыхательной недостаточностью, пневмотораксом, септическим шоком. Первичным источником эмбологенного поражения легких у пациентки был септический тромбоз внутренней и наружной яремных вен, который возник на фоне карбункула нижней губы, воспалительного инфильтрата дна полости рта, абсцесса мягких тканей подбородка, целлюлита шеи, что в комплексе соответствует признакам СЛ.

**Результаты.** Представлены данные литературы об эпидемиологии, этиологии, патогенетических механизмах венозного тромбоза, эмбологенных и септических осложнений при СЛ. Обсуждаются клиническая картина и особенности течения, ключевые аспекты диагностики, в том числе, современные диагностические критерии, применительно к типичному и атипичному варианту СЛ. Рассмотрены принципы антибактериальной терапии, возможности антикоагулянтной терапии в случаях СЭП, связанных с тромбозом вен головы/шеи.

**Заключение.** СЛ представляет собой редкое, но клинически значимое заболевание, характеризующееся развитием септического тромбоза внутренних яремных вен при острых нагноительных процессах, локализующихся на голове и шее, вызванных в типичных случаях *Fusobacterium necrophorum* или другими анаэробными микроорганизмами. Этот патологический процесс сопровождается множественными септическими эмбологенными последствиями, в первую очередь развитием СЭП. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость включения СЛ в круг дифференциального диагноза причин СЭП и мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов в многопрофильном стационаре. Идентификация и диагностика СЛ может быть сложной из-за его редкости и разнообразия клинических проявлений. Заболевание недостаточно известно врачам, понимание основных принципов диагностики и лечения этого состояния может существенно повысить успешность терапии и улучшить прогноз у пациентов.

**Ключевые слова:** синдром Лемьера, септическая эмбологенная пневмония, пневмоторакс, гидроторакс, тромбоз яремных вен, абсцесс мозга, осложнения острых нагноительных заболеваний головы и шеи

**Для цитирования:** Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. Синдром Лемьера как редкая причина септической эмбологенной пневмонии (клинический случай). Клиницист 2024;18(1):59–69.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K708>

## Lemierre's syndrome as a rare cause of septic pulmonary embolism (case report)

N.S. Chipigina<sup>1</sup>, N. Yu. Karpova<sup>1</sup>, A.S. Vinokurov<sup>1-3</sup>, D.P. Kotova<sup>1,4</sup>, A.A. Gasparyan<sup>1</sup>, P.A. Kashkovskaya<sup>1</sup>, A.G. Makaev<sup>1</sup>, M.S. Sapko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>V.P. Demikhov City Hospital, Moscow Healthcare Department; 4 Shkuleva St., Moscow 109263, Russia;

<sup>3</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy stan St., Kommunarka, 108814 Moscow, Russia;

<sup>4</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

**Contacts:** Natalia Semyonovna Chipigina [chipigina-natalia56@yandex.ru](mailto:chipigina-natalia56@yandex.ru)

**Objectives.** The purpose of this work is to provide a clinical case study of Lemierre’s syndrome (LS) in order to raise awareness amongst doctors of various medical specialties regarding this rare cause of septic pulmonary embolism (SPE).

**Materials and methods.** The patient in clinical case is a 25-year-old female who was hospitalized due to SPE, which had been complicated by respiratory distress, pneumothorax and septic shock. The initial source of embolus lung damage was the septic thrombosis of both the internal and external jugular veins. This thrombosis occurred against the backdrop of a carbuncle of the lower lip, an inflammatory infiltrate at the bottom of the mouth, an abscess in the soft tissue of the chin and neck cellulitis, which correspond to the diagnostic criteria for Lemierre Syndrome.

**Results.** The literature data of the epidemiology, etiology, pathogenic mechanisms of the venous thrombosis, embolic and septic complications among patients with LS are presented. The article discusses the clinical features and course of the disease, as well as key aspects of diagnosis, including current diagnostic criteria, with regard to the typical and atypical variants of LS. The principles of antibiotic therapy and the possibility of anticoagulation therapy in cases of septic pulmonary emboli associated with head and neck vein thrombosis are also considered.

**Conclusion.** LS is a rare, but clinically significant condition characterized by the development of septic thrombosis in the internal jugular vein in response to acute suppurative inflammation of the head and neck. In typical cases, the causative organism is *Fusobacterium necrophorum*, or other anaerobic bacteria. This pathological condition is often accompanied by multiple other septic complications, with the most significant being the development of septic pulmonary embolism. Clinical observation indicates the necessity for including LS in the differential diagnosis among causes of the septic pulmonary embolism, and for adopting a multidisciplinary approach in the treatment of these patients in a specialized multifield hospital. Identification and diagnosis of Lemierre Syndrome can be challenging due to its low incidence and variable clinical presentation. Although the condition is not widely recognized among physicians, an understanding of the basic principles of its diagnosis and management can significantly improve treatment outcomes and patients prognosis.

**Keywords:** Lemierre’s syndrome, septic pulmonary embolism, pneumothorax, jugular vein thrombosis, brain abscess, complications of acute suppurative diseases of the head and neck

**For citation:** Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Vinokurov A.S. et al. Lemierre’s syndrome as a rare cause of septic pulmonary embolism (case report). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):59–69. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K708>

## Введение

В типичном проявлении синдром Лемьера (СЛ) представляет собой септический тромбоз внутренних яремных вен с множественными системными септическими и эмбологенными «отсевами» (в основном с развитием септической эмбологенной пневмонии, СЭП), вторично возникающий при острых нагноительных заболеваниях глотки, миндалин, полости рта, челюсти, реже при среднем отите или мастоидите, вызванных грамотрицательными *Fusobacterium necrophorum* либо другими анаэробными возбудителями (*Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.) [1–3].

Первые наблюдения быстрого развития анаэробной септицемии после острого тонзиллита, фарингита (post-anginal septicaemia) или других нагноительных орофарингеальных заболеваний, осложненных септическим тромбозом местных вен — вен миндалин и глотки, внутренней яремной вены с фрагментацией тромба, формированием инфицированных тромбоемболов и септическим эмбологенным поражением легких, описаны в «доантибиотическую эру» в работах J. Halle (1898), P. Courmont и A. Cade (1900), H.P. Mosher (1920) и др. [3–5]. В 1936 г. в журнале «Lancet» французским

бактериологом André-Alfred Lemierre опубликованы результаты наблюдения 20 пациентов, у которых при первичных орофарингеальных нагноительных процессах с распространением на шею, вызванных анаэробными микроорганизмами, развились тромбофлебит яремных вен, орофарингеальный сепсис и множественные эмбологенные абсцессы легких с летальным исходом у 90 % пациентов [1]. С 1980-х годов это потенциально угрожающее жизни состояние принято называть синдромом Лемьера [2, 3, 6–9], а случаи септического тромбоза яремных вен, вызванные неанаэробными микроорганизмами (*Streptococcus*, *Staphylococcus* и др.) или без инфекции ротоглотки в анамнезе, атипичным СЛ либо подобным синдрому Лемьера [10].

Несмотря на возрождение интереса к проблеме в последние десятилетия [7, 11–13], СЛ до сих пор рассматривается как «забытое заболевание», малоизвестное врачам [2, 14, 15]. СЛ диагностируется редко, заболеваемость оценивается от 0,6 до 3,6 случая на миллион населения в год, летальность составляет 2–12 % [3, 16–19]. Заболевание типично для молодых, ранее здоровых людей. В Шведском национальном ретроспективном исследовании медиана возраста 104 пациентов

с СЛ, вызванным *Fusobacterium necrophorum*, составила 20 (17–26) лет [16]. По данным Датского национального проспективного исследования 1998–2001 гг., СЛ, вызванный *Fusobacterium necrophorum*, также наиболее часто возникал у молодых людей от 15 до 24 лет с частотой выявления 14,4 случая на миллион в год; тогда как у людей старше 40 лет СЛ диагностировался с частотой 1,4 случая на миллион населения в год, при этом у пожилых выявлялся преимущественно атипичный СЛ, без связи с орофарингеальной инфекцией, с высокой (до 26 %) летальностью, при общем ее показателе 9 % у пациентов, включенных в это исследование) [17].

Типичный СЛ через несколько дней после начала острого нагноительного орофарингеального процесса характеризуется быстрым появлением односторонней припухлости мягких тканей шеи вдоль грудино-ключично-сосцевидной мышцы (по данным Датского национального проспективного исследования – у 63 % пациентов с СЛ) в результате септического тромбоза внутренней яремной вены [1, 3, 17, 18]. Вскоре, как правило в течение недели, на фоне лихорадки и бактериемии проявляются септические локальные и периферические гнойные «отсевы» или тромбозомножественные осложнения. Так, по результатам анализа 712 случаев заболевания (в публикациях с 2000 по 2017 г.), они были зарегистрированы у 81,7 % больных на момент диагностики СЛ и наблюдались повторно на фоне лечения у 14,3 % пациентов [19]. В Шведском национальном ретроспективном исследовании на момент госпитализации сепсис был диагностирован у 83 % больных и септический шок – у 18 % [16]. В литературе сообщается о нагноительных поражениях мозга (гноинном менингите, абсцессе мозга с предполагаемым участием в патогенезе ретроградного внутричерепного распространения септического тромбоза из яремной вены или контактной диссеминации первичной инфекции из отогенного очага), а также суставов, костей, печени, мягких тканей, описаны редкие случаи гнойного перикардита, медиастинита, присоединения инфекционного эндокардита на фоне бактериемии [3, 8, 11, 18–23], однако наиболее частое осложнение септического тромбоза шейных вен – СЭП [3, 8, 19].

Септическая эмбологенная пневмония диагностируется у 71–97 % пациентов с СЛ [8, 9, 19], проявляется обычно лихорадкой, кашлем, кровохарканьем, одышкой, плевральными болями в грудной клетке, может приводить к гипоксемии, эмпиеме плевры (в 17–27 % случаев) [24–26], пневмотораксу (в 3,4 % случаев) [3, 27] и является причиной 8 % летальных исходов при СЛ [19]. Нами наблюдался случай тяжелого септического эмбологенного поражения легких, осложненный пневмотораксом, дыхательной недостаточностью и септическим шоком у пациентки с карбункулом нижней губы, воспалительным инфильтратом дна полости рта, абсцессом мягких тканей подбородка, целлюлитом шеи и вторичным септическим

тромбозом правых внутренней и наружной яремных вен.

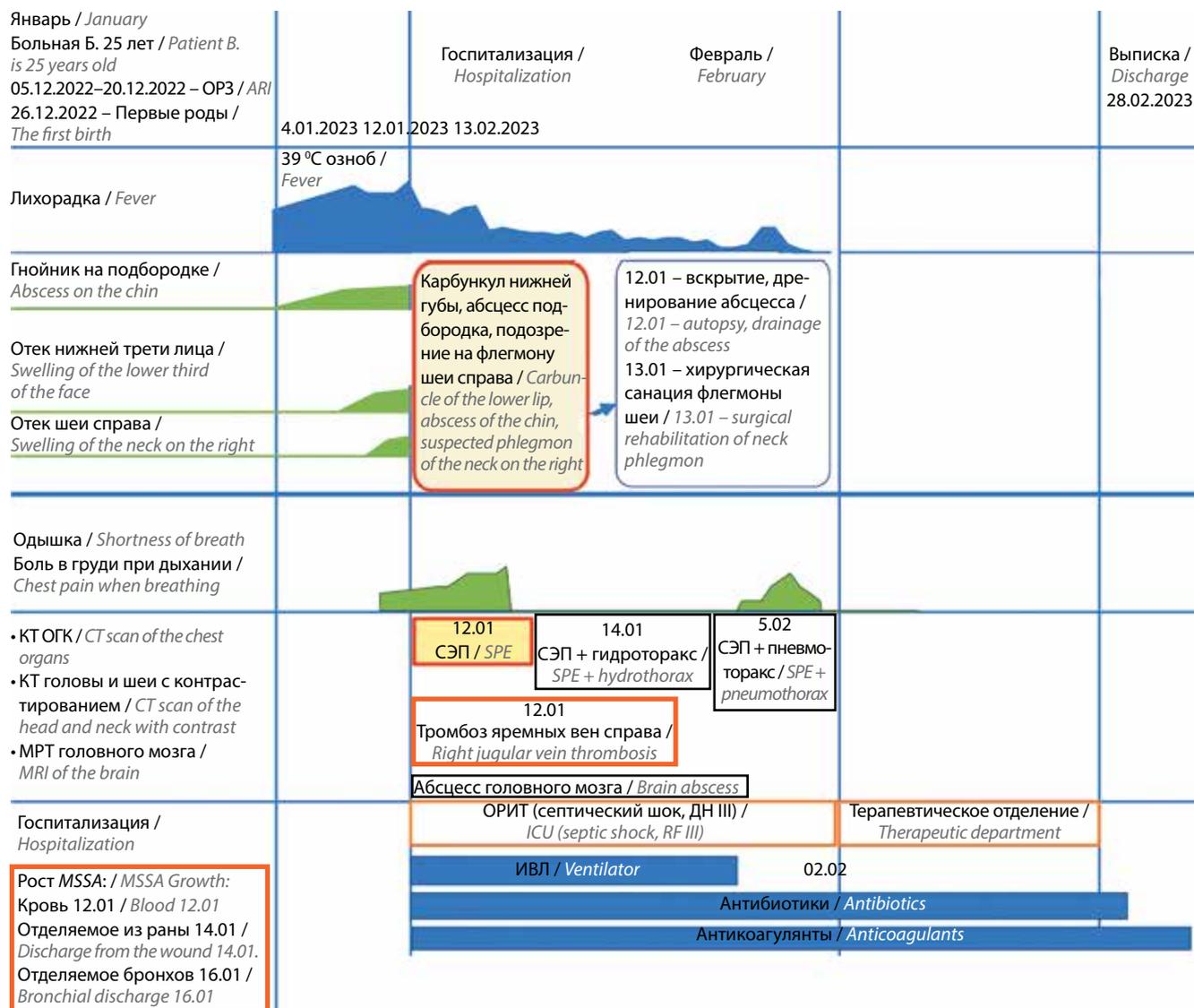
### Описание случая

**Пациентка Б.** 25 лет госпитализирована 12.01.2023 в связи с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С и озноб, нагноение на нижней губе с отеком нижней трети лица и шеи справа, головную боль в висках, боль в ушах, боль под лопаткой слева при вдохе, покраснение и набухание молочных желез, ноющие боли в ногах и пояснице (рис. 1).

Известно, что у пациентки железодефицитная анемия (последние 3 года); за 1,5 мес до госпитализации, на последнем месяце беременности, перенесла острое респираторное заболевание с повышением температуры тела до 37,6 °С, насморком, болью в горле в течение 2 нед (анализ методом полимеразной цепной реакции на COVID-19 был отрицательным). Первые самопроизвольные роды (26.12.2022) осложнились разрывом шейки матки I степени, выписана из роддома на 3-и сутки в удовлетворительном состоянии с нормальной температурой.

Настоящее ухудшение состояния, когда повысилась температура до 39 °С, появились озноб, головная боль, боли в ушах, началось с 04.01.2023, на 9-е сутки после родов. Обратилась амбулаторно к гинекологу 05.01.2023; со слов пациентки был диагностирован правосторонний мастит. Сохранялась лихорадка с ознобом, принимала жаропонижающие препараты. На следующий день заметила появление гнойничков на коже под нижней губой, а с 08.01.2023 – отек и покраснение нижней трети лица, невозможность открытия рта; 10.01.2023 возникли боль под лопаткой слева, связанная с дыханием, одышка, слабость и боль в обеих ногах. Передвигаться самостоятельно уже не могла. Доставлена в инфекционную больницу, где уставлен диагноз: «16-е сутки послеродового периода, острый пиелонефрит, люмбалгия после эпидуральной анестезии, герпес нижней губы». В тяжелом состоянии 11.01.2023 переведена в многопрофильную больницу, где при осмотре было обращено внимание на отечность нижней трети лица и шеи справа без гиперемии. Наблюдался также плотный отек правой молочной железы с гиперемией кожи, отеков ног не было. В легких единичные влажные хрипы, тоны сердца глухие, шумы не выслушивались. Печень не выступала из-под реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Были проведены 12.01.2023 хирургическая санация и дренирование гнойного очага нижней губы и подбородка, получено гнойное отделяемое, в рану установлены трубчатые дренажи. Диагноз: «Карбункул нижней губы, подбородка. Воспалительный инфильтрат дна полости рта (J18.9). Флегмона шеи».

С явлениями септического шока и полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность III степени, сердечно-сосудистая недостаточность) пациентка Б. переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где ей была выполнена срединная трахеостомия. Больная переведена



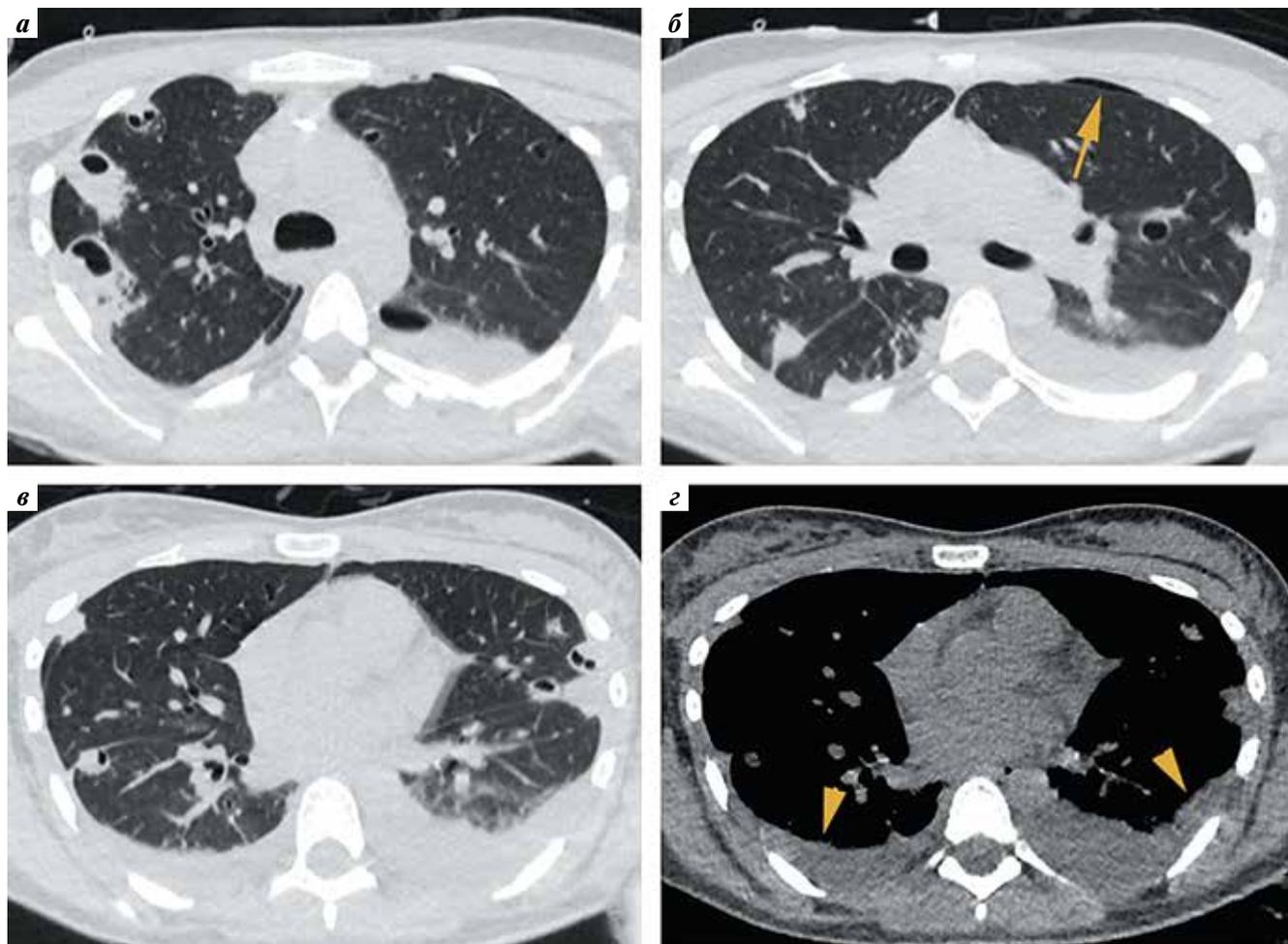
**Рис. 1.** Схематическая история болезни пациентки Б. MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк, ДН III – дыхательная недостаточность III степени, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, КТ – компьютерная томография, МРТ – ?, ОГК – органы грудной клетки, ОРЗ – острое респираторное заболевание, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, СЭП – септическая эмбологенная пневмония

**Fig. 1.** Schematic medical history of patient B. MSSA – methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, RF III – respiratory failure type III, Ventilator – artificial ventilation of the lungs, CT – computed tomography, MRI – ?, CO – chest organs, ARI – acute respiratory illness, ICU – intensive care unit, SPE – septic pulmonary embolism

на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). По результатам ультразвуковой доплерографии яремных вен (12.01.2023) – признаки тромбоза внутренней яремной вены справа, наружной яремной вены справа и притока наружной яремной вены слева. Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) от 12.01.2023: картина двусторонней полисегментарной пневмонии с наличием участков деструкции, соответствующая проявлениям СЭП (рис. 2). При бронхоскопии выявлен диффузный двусторонний трахеобронхит 1-й ст. Поражение легких расценено как «двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, внебольничная».

Пациентка Б. осмотрена неврологом: заподозрен вторичный гнойный менингоэнцефалит. По данным КТ головы и шеи с контрастированием: выраженный отек-инфильтрация мягких тканей правых околушной и подчелюстной областей, а также в области крылонебной ямки. Жидкостные скопления по внутреннему контуру правой грудино-ключично-сосцевидной мышцы с признаками абсцедирования. Тромбоз правой внутренней и правой наружной яремных вен (рис. 3).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием (12.01.2023): формирующийся абсцесс на границе правых лобной и теменной долей. Проявления менингита (рис. 4). Осмотрена



**Рис. 2.** Компьютерные томограммы грудной клетки в аксиальной плоскости в легочном (а–в) и мягкотканом (г) электронных окнах: септическая эмболия легких; в обоих легких множественные инфильтраты с распадами и тонкостенные полости с преимущественно субплевральным расположением; в плевральных полостях жидкость (головки стрелок), а также минимальный пневмоторакс слева (показан стрелкой)  
**Fig. 2.** Axial chest computer tomograms images in the pulmonary (a–b) and soft tissue (c) electronic windows: septic pulmonary embolism; in both lungs there are multiple infiltrates with destructions and thin – walled cavities with a predominantly subpleural location; there is fluid in the pleural cavities (arrow heads), as well as a minimal pneumothorax on the left (arrow)

нейрохирургом — показаний к экстренному нейрохирургическому вмешательству не выявлено.

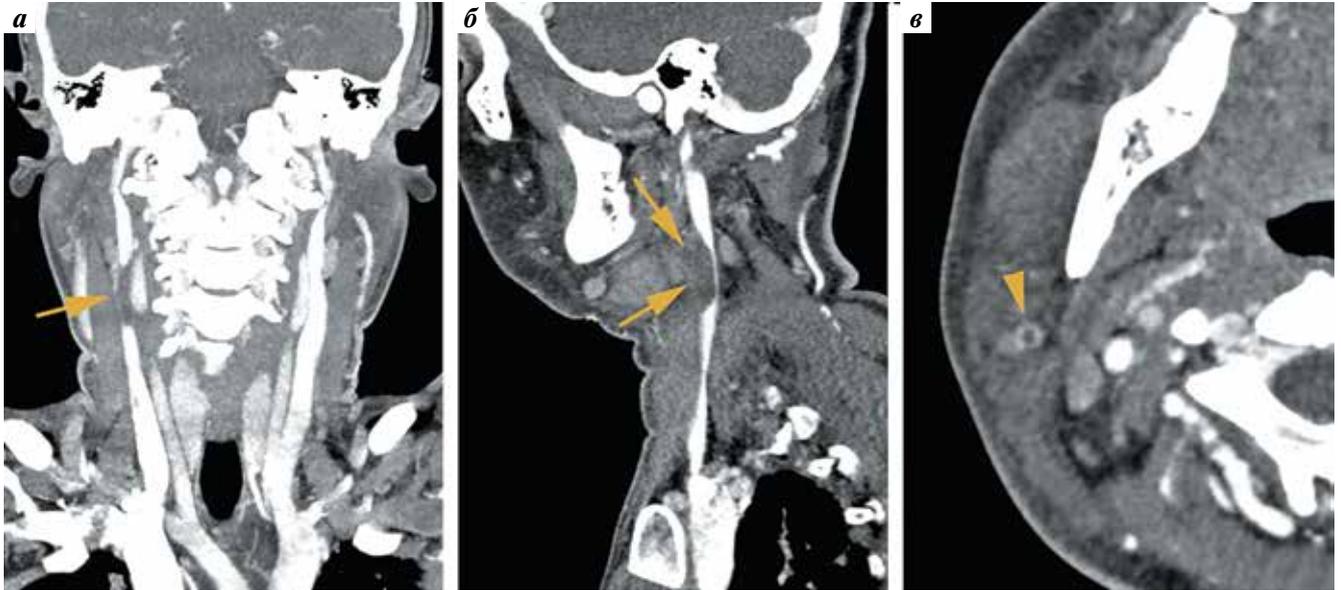
В анализах крови: лейкоциты  $9,1 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 99,0 г/л, прокальцитонин: 8,50 нг/мл при норме  $<0,12$ , С-реактивный белок 311,74 мг/л, ферритин 601,8 нг/мл, креатинфосфокиназа 795,1 ЕД/л, фибриноген 7,2 г/л. Спинномозговая жидкость — без признаков гнойного менингита. По данным электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвуковой (УЗ-) доплерографии вен нижних конечностей, УЗ-исследования органов брюшной полости, почек и органов малого таза, КТ органов брюшной полости с контрастированием — патологических изменений не выявлено.

На консультации отоларингологом диагностированы «двухсторонний этмоидит, правосторонний катаральный средний отит». Осмотрена гинекологом. Больной выполнена гистероскопия — гнойного эндометрита не выявлено, диагностирован лактастаз правой молочной железы. Произведено вскрытие и дренирование флегмоны

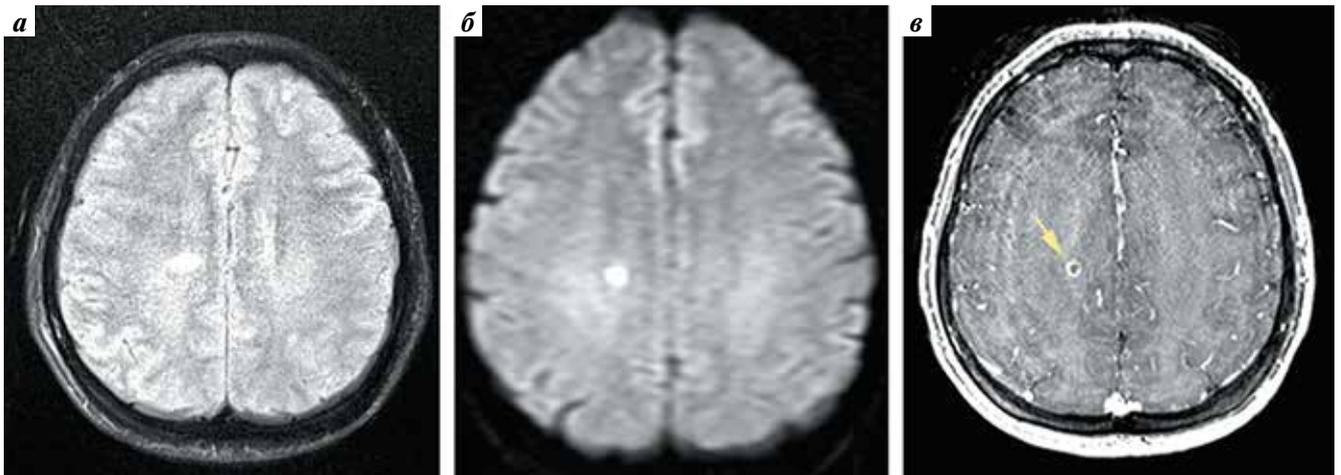
шеи (13.01.2023): разрез выполнен по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы справа; гнойного отделяемого не получено; послеоперационный диагноз: «целлюлит боковой поверхности шеи справа».

На 3-й день лечения в стационаре (14.01.2023) на КТ ОГК отмечена отрицательная динамика двусторонней полисегментарной СЭП с появлением новых деструкций в некоторых зонах инфильтрации (по сравнению с исследованием от 12.01.2023); выявлен двусторонний гидроторакс. На ЭхоКГ в динамике (26.01.2023) признаков поражения клапанного аппарата сердца не обнаружено. В бактериологическом исследовании крови и отделяемого из раны и из бронхов (бронхолегочный лаваж) от 12, 14 и 16 января 2023 г. отмечен рост метициллин-чувствительного *Staphylococcus aureus*.

В ОРИТ длительно проводилась массивная комбинированная внутривенная антибактериальная терапия: линезолидом 1200 мг/сут, меропенемом; ванкомицином 2 г/сут (с 13.01 по 23.01.2023), затем колистином



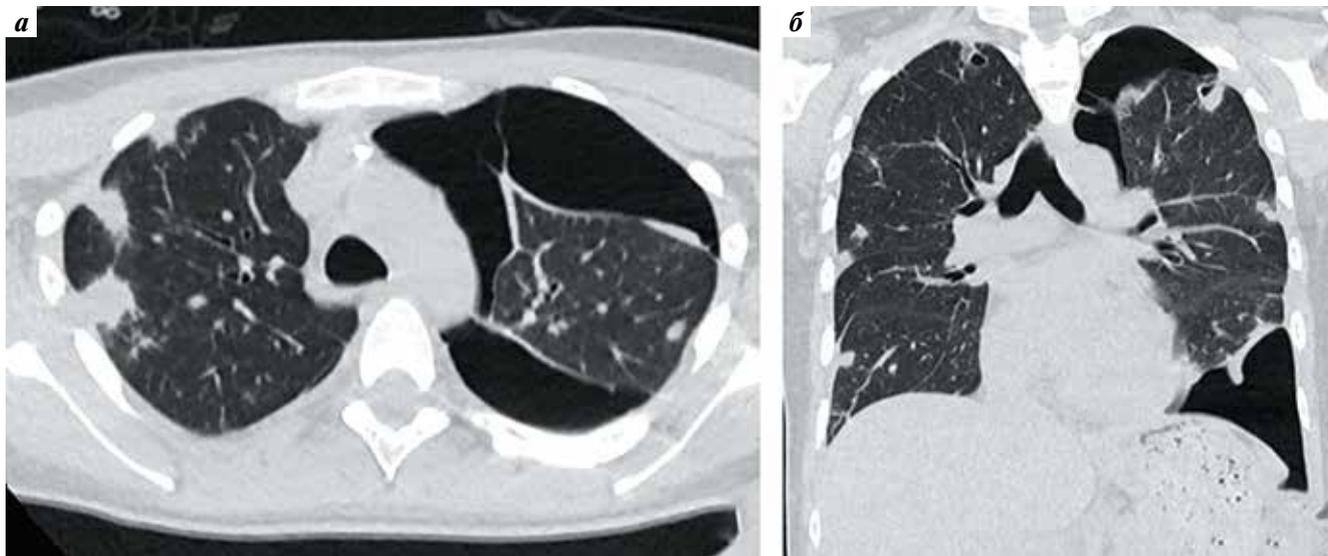
**Рис. 3.** Компьютерные томограммы сосудов шеи с контрастным усилением в плоскостях: корональной в проекции максимальной интенсивности (а), сагиттальной (б) и аксиальной (в). В просвете внутренней яремной вены справа имеется дефект наполнения на протяжении 30 мм — пристеночный тромб (показан стрелками); в просвете наружной яремной вены тромб протяженностью 25 мм с признаками флотации (головка стрелки)  
**Fig. 3.** Computer tomograms of neck vessels with contrast enhancement: coronal in MIP mode (a), sagittal (б) and axial (в) planes. In the lumen of the right internal jugular vein there is a filling defect for 30 mm — a parietal thrombus (arrows); a thrombus with a length of 25 mm with flotation (arrow head) was also detected in the lumen of the external jugular vein



**Рис. 4.** Магнитно-резонансные томограммы головного мозга в режимах инверсионного восстановления с ослаблением жидкости (FLAIR) (а), диффузионно-взвешенного изображения (б) и T1 после контрастного усиления (в): в глубоких отделах теменной доли справа единичный очаг повышения магнитно-резонансного сигнала на FLAIR с рестрикцией диффузии. После контрастного усиления имеется кольцевидное накопление по периферии очага (показано стрелкой). В совокупности изменения характерны для очагового абсцесса  
**Fig. 4.** Magnetic resonance imaging of the brain in the modes of inversion recovery with attenuation of fluid (FLAIR) (a), diffusion-weighted image (б) and T1 after contrast enhancement (в): in the deep part of the parietal lobe on the right, a single hyperintense focus on FLAIR with restriction of diffusion is revealed. After CE, there is a ring-shaped accumulation along the periphery of the focus (arrow) — typically for focal abscess

80 мг 2 раза в сутки (с 23.01 по 13.02.2023), флуконазолом 400 мг/сут (с 27.01 по 03.02) и тигециклином 50 мг 2 раза в сутки (с 27.01 по 13.02.2023). Кроме того, больная получала надпропарин кальция в лечебной дозе, дезинтоксикационную, нутритивную, иммуномодулирующую и муколитическую терапию. До 02.02.2023 находилась на ИВЛ, ей выполнялась бронхоскопическая санация трахеобронхиального дерева.

Через 3 нед лечения общее состояние пациентки стало улучшаться: исчезли головные боли, болезненные ощущения в ногах и правой лопатке, с 02.02.2023 стойко нормализовалась температура, наблюдалось уменьшение выраженности лабораторных признаков воспаления в анализах крови. Однако 03.02.2023 появился кашель с мокротой коричневого цвета, а 05.02.2023 возникла резкая боль в грудной клетке слева и усилилась одышка.



**Рис. 5.** Компьютерные томограммы грудной клетки в аксиальной (а) и коронарной (б) плоскостях от 05.02.2023: в динамике в левой плевральной полости появление газового содержимого (пневмоторакс) с частичным коллапсом легкого; полости распада и инфильтраты легких с положительной динамикой

**Fig. 5.** Chest computer tomograms in the axial (a) and coronal (b) planes from 05.02.2023: pneumothorax on the left with partial collapse of the lung; cavities and infiltrates with positive follow-up trends

На КТ ОГК от 05.02.2023 отмечено: «полисегментарно сохраняются множественные зоны инфильтрации легочной ткани неоднородной структуры с участками консолидации и «матового стекла», расположенные как субплеврально, так и в толще легочной ткани. Уменьшение количества и размеров полостей в легочной ткани обоих легких. Левое легкое в спавшемся состоянии. КТ-признаки левостороннего пневмоторакса» (рис. 5). Плевральная полость дренирована 05.02.2023, через 4 дня дренажи были удалены. В динамике на КТ ОГК (12.02.2023): «уменьшение левостороннего пневмоторакса, минимальный гидроторакс. Небольшое уменьшение размеров полостей в легочной ткани. Появление новой мелкой полости в одном из солидных очагов в S3 справа».

Больная Б. переведена в терапевтическое отделение 13.02.2023, где ей была продолжена комбинированная антибактериальная терапия (цефоперазон/сульбактам внутривенно с заменой на линезолид 600 мг 2 раза в день, полимиксин 200 мг/сут и тигециклин 100 мг/сут); она также получала надропарин кальция подкожно в лечебной дозе с заменой на апиксабан 5 мг 2 раза в день, однократно габриглобин-IgG внутривенно. Состояние пациентки постепенно улучшилось, сохранялся сухой кашель. Раны в подбородочной области и на шее эпителизировались (рис. 6). Хрипы в легких не определялись, сохранялось ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах; частота дыхательных движений – 19/мин, уровень насыщения крови кислородом – 98 %, частота сердечных сокращений – 78 уд/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. без вазопрессорной поддержки. По данным контрольной КТ ОГК, в легких сохранялись полости в очагах консолидации.



**Рис. 6.** Послеоперационные рубцы после перенесенного вскрытия и дренирования абсцесса нижней губы, подбородка и целлюлита боковой поверхности шеи справа

**Fig. 6.** Postoperative scars after opening and draining the abscess of the lower lip, chin and cellulite of the lateral surface of the neck on the right

Больная повторно осмотрена торакальным хирургом – оперативное лечение и продолжение антибактериальной терапии не показаны. Учитывая сохраняющиеся остаточные магнитно-резонансные (МР-) проявления абсцесса головного мозга, повторно консультирована нейрохирургом, рекомендовано продолжить антибактериальную терапию амбулаторно линезолидом в дозе 600 мг 2 раза в день внутрь 15 дней с последующей консультацией нейрохирурга.

В удовлетворительном состоянии пациентка Б. 28.02.2023 выписана под наблюдение врачей по месту жительства. В дальнейшем, по данным медицинской документации, наблюдались стойко нормальная температура, положительная динамика состояния и результатов на КТ-исследовании ОГК (от 13.05.2023) и МРТ головного мозга (от 23.05.2023). Амбулаторно

около месяца принимала апиксабан (отменен в связи с наступившей беременностью). В декабре 2023 г. родила второго ребенка.

### Обсуждение

Септическая эмбологенная пневмония развивается при многих первичных внелегочных инфекционных патологических процессах, протекающих с образованием септических венозных тромбозов или инфицированных тромбов в правых отделах сердца [28, 29]. Наиболее частые источники СЭП – гнойные инфекции кожи и мягких тканей (до 44 %), правосторонний инфекционный эндокардит (12–27 %), септический тромбофлебит глубоких вен (17 %), катетер-ассоциированные внутрисосудистые инфекции (9 %), абсцесс печени (9–14 %) [28, 30, 31]. СЛ как более редкая причина СЭП был диагностирован у 9 (5,36 %) из 168 больных, включенных R. Ye и соавт. в системный обзор случаев СЭП в публикациях с 1978 по 2012 г. [28]. В отдельных случаях СЭП может быть связана с одонтогенными нагноительными процессами, гнойным эндометритом, инфекцией мочевыводящих путей, гнойным эндофтальмитом, абсцессом брюшной полости и другими первичными нагноительными процессами [28, 30].

Для диагностики СЭП у пациентов с неспецифическими клиническими симптомами острого воспалительного заболевания легких необходимы следующие условия:

- 1) выявление при лучевых исследованиях легких билатеральных множественных периферических очагов с кавитацией и быстрой динамикой, характерных для эмбологенного поражения легких;
- 2) диагностика внелегочного инфекционного очага источника СЭП;
- 3) исключение других причин очаговых образований в легких с формированием распада (абсцессы легкого другой природы, туберкулез легких, метастазы с распадом и др.) [29, 30, 32].

У наблюдавшейся пациентки очевидным источником СЭП был септический тромбоз правых внутренней и наружной яремных вен, связанный с карбункулом нижней губы, воспалительным инфильтратом дна полости рта, абсцессом мягких тканей подбородка, целлюлитом шеи, потребовавшими хирургического лечения, что соответствует наиболее признанному в настоящее время широкому определению понятия «синдром Лемьера» и его критериям:

- 1) наличие первичного очага инфекции, локализованного в области головы и шеи;
- 2) сосудистые поражения – местный септический тромбоз вен головы/шеи или септические эмболии, подтвержденные визуализирующими исследованиями [7–9, 19, 22].

УЗ-исследование является наиболее доступным методом диагностики венозного тромбоза и изменений

окружающих тканей, не менее информативный метод – КТ головы и шеи с мультифазным контрастным усилением.

При сохраняющихся противоречиях в формулировке диагностических критериев СЛ в современной литературе, важнейшим признаком типичного СЛ считается септический тромбоз внутренней яремной вены [7–9, 19, 33–35], который наблюдается в 74–87,5 % случая СЛ [22, 35]. Кроме того, описаны случаи СЛ с вовлечением других вен головы и шеи – сигмовидного и поперечного синусов, подключичной, верхней глазной и лицевой вен – изолированно либо в сочетании, в частности, внутренней и наружной яремных вен, как у наблюдавшейся нами пациентки [8, 22, 35–37]. Отдельные авторы относят к атипичному варианту СЛ даже случаи с септическими тромбозами периферических глубоких вен, внутренней подвздошной вены (т.н. «тазовый вариант синдрома Лемьера») и других вен, если они вызваны *Fusobacterium necrophorum* и осложнились СЭП [16, 22, 38].

Септическая инфекция, вызванная *Fusobacterium necrophorum* или другими анаэробными возбудителями (*Fusobacterium nucleatum*), оценивается как наиболее частый и значимый микробиологический маркер СЛ [1, 8, 16, 17], однако отсутствие соответствующей бактериемии не исключает СЛ при наличии других клинических проявлений синдрома, особенно в случаях микробиологических исследований на фоне ранее начатой антибактериальной терапии [8, 17, 35, 39]. Более того, в последние десятилетия все чаще наблюдается атипичный СЛ, вызванный другими возбудителями: *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительными и метициллин-резистентными), стрептококками групп А, В и С, энтерококками [10, 36, 37, 40–42], описаны редкие случаи СЛ, вызванные *Klebsiella pneumoniae* у пациентов среднего возраста с сахарным диабетом [43, 44].

Решающую роль при СЛ в генезе септического локального венозного тромбоза, наряду с механическим нарушением венозного кровотока из-за отека в зоне первичного нагноительного процесса, по-видимому, играет вирулентность микроорганизмов-возбудителей, способных вызывать дисфункцию эндотелия и венозный тромбоз за счет прямой продукции тромбогенных токсинов и механизмов воспаления [45–47]. Предрасположенность к развитию СЛ пациентов с исходной тромбофилией в настоящее время не доказана [48].

Всем пациентам с СЛ необходима терапия антибиотиками в соответствии с чувствительностью выделенных возбудителей; эмпирическая терапия должна перекрывать как чувствительность фузобактерий (особенно в случаях с орофарингеальными первичными нагноительными процессами), так и других потенциальных возбудителей [35]. Фузобактерии могут быть резистентны к макролидам, хинолонам, гентамицину, поэтому при СЭП в рамках СЛ в отличие от обычных внебольничных пневмоний, по данным литературы

чаще всего назначают карбопенем, меропенем, пиперацillin/тазоактам в комбинации с метронидазолом [8, 42, 49–53]. Больше половины больных получают более 2 антибактериальных препаратов [19]. Продолжительность антибактериальной терапии не регламентирована и зависит от клинического эффекта: сообщается о необходимости терапии антибиотиками в сроки от 10 дней до 8 нед [8, 42]. В нашем наблюдении пациентка получала антибиотики 8 нед во время лечения в стационаре: 6 нед преимущественно внутривенно, а после выписки прием антибиотика внутрь был продлен еще на 2 нед по рекомендации нейрохирурга в связи с остаточными МР-проявлениями абсцесса мозга.

В 30,5–73 % случаев СЛ в соответствии с анатомической локализацией первичного нагноительного процесса или периферических абсцессов, возникших в результате диссеминации инфекции, проводится хирургическое дренирование абсцессов или другие типы операций – экстракция зуба, мастоидэктомия, краниотомия, торакотомия в связи с эмпиемой плевры, в редких случаях – перевязка яремной вены с тромбэктомией [22, 26, 42, 50]. Позднее начало антибактериальной терапии, персистирующая лихорадка, СЭП, множественные септические отсеки, а также пожилой возраст больных ассоциированы с повышенным риском летального исхода при СЛ [43].

Лечение антикоагулянтами при СЛ патогенетически обосновано, но сопряжено с риском серьезных кровотечений в случаях с СЭП или абсцессами мозга, а также при тромбоцитопении, которая наблюдается у 75–83 % пациентов с СЛ [16, 46]. Кроме того, наблюдения указывают на возможность полного или частичного разрешения тромбоза яремной вены в течение 3 мес у большинства больных СЛ независимо от проведения антикоагулянтной терапии [54]. Апостериорный анализ в Шведском популяционном наблюдательном исследовании не выявил ни убедительной пользы, ни серьезных рисков от антикоагулянтной терапии при СЛ с тромбозом яремной вены: не отмечено значимых различий частоты неблагоприятных исходов, включающих нарастание тромбоза, поздние септические осложнения, летальность и большие кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии (в терапевтических и профилактических дозах) в сравнении с лечением без применения антикоагулянтов [46]. Метаанализ влияния терапии антикоагулянтами на летальность (194 случая СЛ в публикациях с 1980 по 2017 г.) и на реканализацию венозного тромба (в 50 ранее опубликованных наблюдениях СЛ с визуализируемыми исследованиями в динамике) также не выявил статистически значимого воздействия терапии антикоагулянтами ни на летальность (отношение шансов (ОШ) 0,6,  $p = 0,5$ ), ни на реканализацию тромба

(ОШ 1,6,  $p = 0,6$ ) [50]. Поэтому в отсутствие контролируемых исследований безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии при СЛ оцениваются противоречиво [8, 50]. Тем не менее, согласно международным рекомендациям по профилактике и лечению острых венозных тромбозов [55], антикоагулянты получают 23–67 % пациентов с СЛ и до 82 % находящихся в отделения интенсивной терапии по причине СЛ [22, 42, 46, 50]. Пациентка в нашем наблюдении в стационаре длительно получала низкомолекулярный гепарин в лечебных дозах и после выписки около месяца – пероральный антикоагулянт без побочных эффектов.

СЛ трудно диагностируется в связи с отсутствием патогномоничных симптомов. В соответствии с клиническими проявлениями нагноительного процесса на голове и шее в начале заболевания около половины больных амбулаторно обращаются к отоларингологам, стоматологам, но только 6 % пациентов начинают получать эффективную терапию антибиотиками на этом этапе [16]. При возникновении легочных и периферических осложнений пациенты нуждаются в мультидисциплинарном ведении пульмонологом, терапевтом, неврологом и нейрохирургом, как в нашем наблюдении. Часто требуется длительное лечение пациентов в отделении интенсивной терапии и хирургическое вмешательство. С 2011 г. заболевание включено в Медицинские предметные рубрики, используемые в библиографической базе данных Medline/PubMed (Medical Subject Headings) с идентификатором D057831 [34], но не входит в МКБ-10 как нозологическая форма, поэтому не всегда указывается в диагнозе даже в типичных случаях. Более того, врачи мало знакомы с этой патологией, хотя она имеет этиологические, патогенетические и клинические особенности, определяющие тактику лечения, прогноз и исход заболевания.

### Заключение

Синдром Лемьера – редкое и недостаточно известное врачам заболевание с серьезным прогнозом, риском тяжелых локальных и системных осложнений, в первую очередь – СЭП. Обычно характеризуется септическим тромбозом вен головы или шеи (чаще всего яремных), возникающем при первичных инфекционных нагноительных процессах на голове и шее (в типичных случаях – орофарингеальных) с последующими септическими и эмбологенными «отсеками» инфекции. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость включения СЛ в круг дифференциального диагноза причин СЭП и мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов в многопрофильном стационаре.

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

- Lemierre A. On certain septicaemia due to anaerobic organisms. *Lancet* 1936;227(5874):701–3. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)57035-4
- Апостилиди К.Г., Савчук О.В., Епифанов С.А., Исаева М.Л. «Забывтый» синдром Лемьера. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2019;14(1):153–7. DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.96.35.029  
Apostilidi K.G., Savchuk O.V., Epifanov S.A., Isaeva M.L. The forgotten syndrome of Lemierre. *Vestnik N.I. Pirogova Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra = Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center* 2019; 14(1):153–7. (In Russ.). DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.96.35.029
- Tiwari A. Lemierre's Syndrome in the 21<sup>st</sup> Century: A literature review. *Cureus* 2023;15(8):e43685. DOI: 10.7759/cureus.43685
- Courmont P., Cade A. Sur une septico-pyohemie de l'homme stimulant la peste et causee par un streptobacille anaerobie. *Arch Med Exp Anat Pathol* 1900;12(4):393–418.
- Mosher H.P. Deep cervical abscess and thrombosis of the internal jugular vein. *Laryngoscope* 1920;30(6):365–75. DOI: 10.1288/00005537-192006000-00005
- Shannon G.W., Ellis C.V., Stepp W.P. Oropharyngeal bacteroides melanogenenicus infection with septicemia: Lemierre's syndrome. *J Fam Pract* 1983;16(1):159–60, 163, 166.
- Valerio L., Corsi G., Sebastian T., Barco S. Lemierre syndrome: current evidence and rationale of the bacteria-associated thrombosis, thrombophlebitis and Lemierre syndrome (BATTLE) registry. *Thromb Res* 2020;196:494–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.10.002
- Riordan T. Human infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(4):622–59. DOI: 10.1128/CMR.00011-07.
- Sinave C.P., Hardy G.J., Fardy P.W. The Lemierre syndrome – suppurative thrombophlebitis of internal jugular vein secondary to oropharyngeal infection. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(2):85–94.
- Van Hoecke F., Lamont B., Van Leemput A., Vervaeke S. A Lemierre-like syndrome caused by *Staphylococcus aureus*: an emerging disease. *Infect Dis (Lond)* 2020;52(3):143–51. DOI: 10.1080/23744235.2019.1691255
- Lee W.S., Jean S.S., Chen F.L. et al. Lemierre's syndrome: a forgotten and re-emerging infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(4):513–7. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.027
- Righini C.A., Karkas A., Tourniaire R. et al. Lemierre syndrome: study of 11 cases and literature review. *Head Neck* 2014;36(7):1044–51. DOI:10.1002/hed.23410
- Ramirez S., Hild T.G., Rudolph C.N. et al. Increased diagnosis of Lemierre syndrome and other *Fusobacterium necrophorum* infections at a Children's Hospital. *Pediatrics* 2003;112(5):e380. DOI: 10.1542/peds.112.5.e380.
- Pokharel A., Basnet P., Sharma B., Thapa K. Lemierre Syndrome. A Forgotten Disease. Case report and review of literature. *Int Med Case Rep J* 2019;12:367–71. DOI: 10.2147/IMCRJ.S218895
- Nur Iyow S., Uzel M., Ibrahim I.G. et al. Lemierre Syndrome: incidental finding of forgotten fatal disease as a complication of Ludwig's angina. *Open Access Emerg Med* 2023;15:259–63. DOI: 10.2147/OAEM.S408470
- Nygren D., Holm K. Invasive infections with *Fusobacterium necrophorum* including Lemierre's syndrome: an 8-year Swedish Nationwide Retrospective Study. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1089.e7–12. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.12.002
- Hagelskjaer Kristensen L., Prag J. Lemierre's syndrome and other disseminated *Fusobacterium necrophorum* infections in Denmark: a prospective epidemiological and clinical survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(9):779–89. DOI: 10.1007/s10096-008-0496-4
- Hagelskjaer L.H., Prag J., Malczynski J., Kristensen J.H. Incidence and clinical epidemiology of necrobacillosis, including Lemierre's syndrome, in Denmark 1990–1995. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(8):561–5. DOI: 10.1007/BF01708619
- Valerio L., Zane F., Sacco C. et al. Patients with Lemierre syndrome have a high risk of new thromboembolic complications, clinical sequelae and death: an analysis of 712 cases. *J Intern Med* 2021;289(3):325–39. DOI: 10.1111/joim.13114
- Root R.W., Barrett T.W., Abramo T.J. A 10-month-old with Lemierre syndrome complicated by purulent pericarditis. *Am J Emerg Med* 2013;31(1):274.e5–7. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.05.019
- Suzuki T., Kojima M., Nakamoto R. et al. A case of blindness caused by Lemierre's syndrome. *Clin Case Rep* 2023;11(12):e8327. DOI: 10.1002/ccr3.8327
- Pleming W., Barco S., Voci D. et al. Cardiac and cerebral arterial complications of Lemierre syndrome: results from a Systematic Review and individual patient data meta-analysis. *Hamostaseologie* 2022;42(4):261–7. DOI: 10.1055/a-1694-8723
- Kuppalli K., Livorsi D., Talati N.J., Osborn M. Lemierre's syndrome due to *Fusobacterium necrophorum*. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):808–15. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70089-0
- Alifano M., Venissac N., Guillot F., Mouroux J. Lemierre's syndrome with bilateral pyemema thoracis. *Ann Thorac Surg* 2000;69(3):930–1. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01404-6
- De Smet K., Claus P.E., Alliet G. et al. Lemierre's syndrome: a case study with a short review of literature. *Acta Clin Belg* 2019;74(3):206–10. DOI: 10.1080/17843286.2018.1474614
- Lanfear A.T., Hamandi M., Fan J. et al. Lemierre's syndrome treated operatively. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33(4):671–3. DOI: 10.1080/08998280.2020.1772011
- Prasad R.M., Raziq F., Kemnic T., Abubaker A. Implantable Port Developing Septic Pulmonary Emboli and Secondary Spontaneous Pneumothorax. *Am J Med Case Rep* 2021;9(1):35–9. DOI: 10.12691/ajmc-9-1-10
- Ye R., Zhao L., Wang C. et al. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med* 2014;108(1):1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.10.012
- Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. Септическая эмболическая пневмония – особенности клиники и диагностики (обзор литературы и собственные наблюдения). *Архив внутренней медицины* 2023;13(4):272–81. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281
- Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Vinokurov A.S. et al. Septic embologenic pneumonia – clinical and diagnostic features (review and own observations). *Arkhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2023;13(4):272–81. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281
- Jing J., Liang Q.L., Liu L.H. et al. Septic pulmonary embolism in China: clinical features and analysis of prognostic factors for mortality in 98 cases *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1082. DOI: 10.1186/s12879-019-4672-1
- Goswami U., Brenes J.A., Punjabi G.V. et al. Associations and outcomes of septic pulmonary embolism. *Open Respir Med J* 2014;8:28–33. DOI: 10.2174/1874306401408010028
- Brenes J.A., Goswami U., Williams D.N. The association of septic thrombophlebitis with septic pulmonary embolism in adults. *Open Respir Med J* 2012;6:14–9. DOI: 10.2174/1874306401206010014
- Goldenberg N.A., Knapp-Clevenger R., Hays T., Manco-Johnson M.J. Lemierre's and Lemierre's-like syndromes in children: survival and thromboembolic outcomes. *Pediatrics* 2005;116(4):e543–8. DOI: 10.1542/peds.2005-0433
- Sacco C., Zane F., Granziera S. et al. Lemierre Study Group. Lemierre syndrome: Clinical update and protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hamostaseologie* 2019;39(1):76–86. DOI: 10.1055/s-0038-1654720
- Venditto L., Ferrante G., Caccin A. et al. Lung abscess as a complication of Lemierre syndrome in adolescents: a single center case reports and review of the literature. *Ital J Pediatr* 2023;49(1):96. DOI: 10.1186/s13052-023-01499-4

36. Elhakeem I.A., Al Shokri S.D., Elzouki A.Y., Danjuma M.I. An unusual case of modified Lemierre's syndrome caused by *Staphylococcus aureus* cellulitis. *Am J Case Rep* 2020;21:e916575. DOI: 10.12659/AJCR.916575
37. Zamora Gonzalez R.A., Sarría J.C., Christians N.A., Baliss M. Lemierre's syndrome due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2019;7:2324709619890967. DOI: 10.1177/2324709619890967
38. Kherabi Y., Chevrel G., Roux D., Federici L. Syndrome de Lemierre inversé: à propos d'un cas et revue de la littérature [Gynecological Lemierre's syndrome: A case report and literature review]. *Rev Med Interne* 2020;41(7):493–5. (In French.). DOI: 10.1016/j.revmed.2020.02.012
39. Ridgway J.M., Parikh D.A., Wright R. et al. Lemierre syndrome: a pediatric case series and review of literature. *Am J Otolaryngol* 2010;31(1):38–45. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.09.006
40. Severiche-Bueno D.F., Insignares-Niño D.A., Severiche-Bueno D.F. et al. Lemierre's syndrome by *Bacillus circulans*, *Fusobacterium nucleatum* and *Staphylococcus aureus* with involvement of the internal and external jugular vein. *Germs* 2021;11(2):314–18. DOI: 10.18683/germs.2021.1267
41. Chirinos J.A., Lichtstein D.M., Garcia J., Tamariz L.J. The evolution of Lemierre's syndrome: report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(6):458–65. DOI: 10.1097/00005792-200211000-00006
42. Johannesen K.M., Bodtger U. Lemierre's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Infect Drug Resist* 2016;9:221–7. DOI: 10.2147/IDR.S95050
43. Chuncharunee A., Khawcharoenporn T. Lemierre's syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae* in a diabetic patient: A case report and review of the literature. *Hawaii J Med Public Health* 2015;74(8):260–6.
44. Chen T.A., Chuang Y.T., Lin H.Y., Chen C.H. Lemierre's syndrome caused by *Klebsiella pneumoniae*: a case report and literature review. *Cureus* 2023;15(8):e44434. DOI: 10.7759/cureus.44434
45. Holm K., Frick I.M., Björck L., Rasmussen M. Activation of the contact system at the surface of *Fusobacterium necrophorum* represents a possible virulence mechanism in Lemierre's syndrome. *Infect Immun* 2011;79(8):3284–90. DOI: 10.1128/IAI.05264-11
46. Nygren D., Elf J., Torisson G., Holm K. Jugular vein thrombosis and anticoagulation therapy in Lemierre's syndrome – A post hoc observational and population-based study of 82 patients. *Open Forum Infect Dis* 2020;8(1):ofaa585. DOI: 10.1093/ofid/ofaa585
47. Nygren D., Torisson G., Happonen L. et al. Proteomic characterization of plasma in Lemierre's syndrome. *Thromb Haemost* 2024;124(5):432–40. DOI: 10.1055/a-2195-3927
48. Holm K., Svensson P.J., Rasmussen M. Invasive *Fusobacterium necrophorum* infections and Lemierre's syndrome: the role of thrombophilia and EBV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(11):2199–207. DOI: 10.1007/s10096-015-2469-8
49. Malmberg S., Petrén S., Gunnarsson R. et al. Acute sore throat and *Fusobacterium necrophorum* in primary healthcare: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(6):e042816. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042816
50. Gore M.R. Lemierre Syndrome: A meta-analysis. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2020;24(3):e379–85. DOI: 10.1055/s-0039-3402433
51. Bahall M., Giddings S., Bahall K. Lemierre's syndrome: forgotten, but not absent. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017221203. DOI: 10.1136/bcr-2017-221203
52. Bourgeaud J., Delabays B., Van den Bogaart L., Ratano D. Complex Lemierre syndrome with multisystemic abscesses. *BMJ Case Rep* 2023;16(4):e254638. DOI: 10.1136/bcr-2023-254638
53. Thurnheer T., Bensland S., Eick S. et al. Antibiotic resistance among *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, and *Leptotrichia* species of the oral cavity. *Oral Health Prev Dent* 2023;21(1):93–102. DOI: 10.3290/j.ohpd.b4009553
54. Cupit-Link M.C., Nageswara Rao A., Warad D.M., Rodriguez V. Lemierre Syndrome: a retrospective study of the role of anticoagulation and thrombosis outcomes. *Acta Haematol* 2017;137(2):59–65. DOI: 10.1159/000452855
55. Stevens S.M., Wöller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160(6):e545–608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055

#### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.  
 Н.С. Чипигина: концепция работы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование и утверждение окончательного текста статьи;  
 Н.Ю. Карпова: концепция работы, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи;  
 А.С. Винокуров: концепция работы, редактирование и утверждение окончательного текста статьи, подготовка лучевых изображений;  
 Д.П. Котова: наблюдение и описание случая заболевания, представленного в статье;  
 А.А. Гаспарян, П.А. Кашковская, А.Г. Макаев, М.С. Сапко: подбор и анализ литературы.

#### The author's contribution

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.  
 N.S. Chipigina: concept of the work, collection and processing of the material, writing of the text, editing and approval of the final text of the article;  
 N.Y. Karpova: the concept of the work, editing and approval of the final version of the article;  
 A.S. Vinokurov: concept of work, editing and approval of the final text of the article, preparation of ray images;  
 D.P. Kotova: observation and description of the case of the disease presented in the article;  
 A.A. Gasparyan, P.A. Kashkovskaya, A.G. Makaev, M.S. Tsapko: selection and analysis of literature.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>  
 Н.Ю. Карпова / N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>  
 А.С. Винокуров / A.S. Vinokurov: <https://orcid.org/0000-0002-0745-3438>  
 Д.П. Котова / D.P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>  
 А.А. Гаспарян / A.A. Gasparyan: <https://orcid.org/0000-00031699-7717>  
 П.А. Кашковская / P.A. Kashkovskaya: <https://orcid.org/0009-0001-0856-9503>  
 А.Г. Макаев / A.G. Makaev: <https://orcid.org/0000-0003-2628-2440>  
 М.С. Сапко / M.S. Sapko: <https://orcid.org/0009-0009-8151-8023>

**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 interest.

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

**Статья поступила:** 26.02.2024. **Принята в печать:** 03.04.2024.  
**Article submitted:** 26.02.2024. **Accepted for publication:** 03.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K685>

# АУТОИММУННЫЙ/ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ АДЬЮВАНТАМИ, У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ ПОЛИПРОПИЛЕНОВОЙ СЕТКИ ПРИ ПЛАСТИКЕ ПАХОВОЙ ГРЫЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

В. Ю. Матвеев<sup>1</sup>, О. В. Трушина<sup>2</sup>, Д. Ю. Щекочихин<sup>1–3</sup>, Н. М. Бабадаева<sup>1,2</sup>, Е. В. Грачева<sup>2</sup>, А. С. Шилова<sup>1,2</sup>, А. П. Нестеров<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Владислав Юрьевич Матвеев [ladislavmatveev@gmail.com](mailto:ladislavmatveev@gmail.com)

**Цель работы** – описание клинического случая аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами, у пациента после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи.

**Материалы и методы.** Пациент 3. 68 лет поступил в клинику с жалобами на мышечную слабость и прогрессирующую одышку. При расспросе и осмотре обращали на себя внимание умеренные когнитивные и мнестические нарушения, признаки проксимальной мышечной слабости. Проводился дифференциально-диагностический поиск для уточнения генеза симптомов с исключением полимиозита, других системных заболеваний соединительной ткани, онкологического заболевания, гипотиреоза, инфекционных заболеваний.

**Результаты.** При обследовании уровни креатинфосфокиназы, свободного тироксина, тиреотропного гормона были в пределах референсных значений. При клинко-иммунологическом обследовании не выявлен полимиозит или другое системное заболевание соединительной ткани. Исключены иерсиниозная и сальмонеллезная инфекции, малярия. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии злокачественных новообразований не обнаружено, уровень простат-специфического антигена в пределах референсных значений. При электронейромиографии выявлены признаки симметричного поражения моторной порции локтевых нервов с 2 сторон по аксональному типу, сенсорной порции – по демиелинизирующему типу. Пациенту проведена терапия преднизолоном в дозе 40 мг/сут (из расчета 0,5 мг на 1 кг массы пациента), после начала которой было отмечено выраженное клиническое улучшение. На основании ответа на терапию глюкокортикоидами и наличия положительных диагностических критериев (клиническая манифестация после имплантации полипропиленовой сетки, типичная клиническая симптоматика – мышечная слабость, хроническая усталость, когнитивные нарушения, неврологическая симптоматика, ассоциированная с демиелинизацией) состояние расценено как аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи.)

**Заключение.** Анализ данного клинического случая демонстрирует возможность длительного течения заболевания (симптоматика отмечалась у пациента в течение 15 лет). Особенностью случая является частичный положительный эффект на фоне длительного бесконтрольного приема дексаметазона, который был назначен эмпирически.

**Ключевые слова:** индуцированный адьювантами аутоиммунный/воспалительный синдром, синдром Шонфельда, полипропилен, полипропиленовая сетка, паховая грыжа, адьювант, мышечная слабость, хроническая усталость, демиелинизация, когнитивные нарушения

**Для цитирования:** Матвеев В. Ю., Трушина О. В., Щекочихин Д. Ю. и др. Аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами, у пациента после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи (клинический случай). Клиницист 2024;18(1):70–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K685>

## Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants in a patient after implantation of a polypropylene mesh for inguinal hernia repair (clinical case)

V. Yu. Matveev<sup>1</sup>, O. V. Trushin<sup>2</sup>, D. Yu. Shchekochikhin<sup>1-3</sup>, N. M. Babadaeva<sup>1,2</sup>, E. V. Gracheva<sup>2</sup>, A. S. Shilov<sup>1,2</sup>, A. P. Nesterov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninsky Avenue, Moscow 119049, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Build. 2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Vladislav Yurievich Matveev [ladislavmatveev@gmail.com](mailto:ladislavmatveev@gmail.com)

**Aim.** To report a clinical case of autoimmune/inflammatory syndrome, induced by adjuvants in patient after polypropylene mesh implantation for inguinal hernia repair.

**Materials and methods.** Patient Z., male, 68 years old, was admitted to the hospital presenting muscle weakness and progressive dyspnoea. Interview and physical exam revealed signs of cognitive impairment and memory loss, proximal muscle weakness. Differential diagnosis was made to clarify genesis of symptoms, to rule out polymyositis, other systemic connective tissue diseases, oncologic diseases, hypothyroidism, infectious diseases.

**Results.** Creatine kinase, thyroxine, thyreotropic hormone levels were normal. Clinical and immunological investigation revealed no data on polymyositis or any other systemic connective tissue disease. Yersiniosis, salmonellosis, malaria were ruled out. Chest CT scan, abdomen CT scan, gastroscopy, colonoscopy no data on the presence of malignant neoplasms. PSA level were normal. Electroneuromyography revealed signs of symmetrical axonal type damage to the motor portion of the ulnar nerves on both sides, and demyelinating type damage to the sensory portion. Prednisolone therapy was started at a dose of 40 mg per 24 hour (0.5 mg per kg), which lead to a significant clinical improvement. Based on the therapy response and positive diagnostic criteria (clinical manifestation after polypropylene mesh implantation, typical clinical manifestation – muscle weakness, chronic fatigue, cognitive impairment, neurological manifestations associated with demyelination) patient was diagnosed with autoimmune/inflammatory syndrome, induced by adjuvants (ASIA) after polypropylene mesh implantation for inguinal hernia repair.

**Conclusion.** This clinical case report demonstrates possibility of a persistent course of the disease (symptoms were present for 15 years). Feature of this case is partial clinical improvement due to long-term uncontrolled dexamethasone use, which was prescribed empirically.

**Keywords:** autoimmune/inflammatory syndrome, induced by adjuvants; Shoenfeld's syndrome, polypropylene, polypropylene mesh, inguinal hernia, hernia, adjuvant, muscle weakness, chronic fatigue, demyelination, cognitive impairment

**For citation:** Matveev V. Yu., Trushina O. V., Shchekochikhin D. Yu. et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants in a patient after implantation of a polypropylene mesh for inguinal hernia repair (clinical case). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):70–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K685>

### Введение

В 1964 г. К. Миоши (K. Miyoshi) и соавт. впервые описали группу пациентов с разнообразными клиническими проявлениями после применения силиконовых и парафиновых филлеров (цит. по [1]). Впоследствии К. Миоши назвал это состояние «адьювантным заболеванием человека» (“human adjuvant disease”) (цит. по [2]). Адьюванты – это вещества, способные стимулировать иммунный ответ. Свойствами адьювантов могут обладать органические и неорганические вещества, а также синтетические соединения (например, силикон).

К основным клиническим проявлениям синдромов, индуцированных адьювантами, в настоящее время относят миалгию, мышечную слабость, артралгию, хроническую усталость, расстройства сна, когнитивные и мнестические нарушения, лихорадку, сухость во рту, неврологические проявления (особенно ассоциированные с демиелинизацией).

Позднее, в 2011 г., И. Шойнфильд (Y. Shoenfeld) и Н. Агмон-Левин (N. Agmon-Levin) объединили ряд

состояний, характеризующихся общим механизмом развития и вызванных различными адьювантами, термином «аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адьювантами» (Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA, или «синдром Шонфельда»), предложили ряд критериев для диагностики ASIA и описали типичные клинические проявления (табл. 1) [3]. К этому состоянию отнесли поствакцинальный феномен, макрофагальный миофасциальный синдром, «синдром войны в Заливе» и силиконоз [4].

Диагностика ASIA может вызывать значительные трудности из-за неспецифичной клинической картины, а также в связи с не всегда очевидной связью с провоцирующим фактором. И хотя ASIA описан как синдром, вызываемый такими агентами, как силикон, гидроксид, фосфат алюминия, лецитин, бактериальные полисахариды, липополисахариды и др., в литературе есть данные, позволяющие отнести вызывающим этот синдром адьювантам и полипропиленовые сетки

Таблица 1. Критерии диагностики аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (адаптировано из [3])

Table 1. Criteria for the diagnosis of autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (adapted from [3])

Большие критерии Big criteria	Малые критерии Small criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>Внешние факторы (инфекции, силикон, адьюванты), предшествующие клинической манифестации External factors (infections, silicone, adjuvants) preceding clinical manifestation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выявление аутоантител или антител к конкретному адьюванту Detection of autoantibodies or antibodies to a specific adjuvant</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Типичные клинические проявления (миалгия, миозит или мышечная слабость; артралгия или артриты; хроническая усталость или расстройство сна; неврологические проявления, особенно ассоциированные с демиелинизацией; когнитивные и мнестические нарушения; лихорадка, сухость во рту) Typical clinical manifestations (myalgia, myositis or muscle weakness; arthralgia or arthritis; chronic fatigue or sleep disorders; neurological manifestations, especially those associated with demyelination; cognitive and mnesic disorders; fever, dry mouth)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Другие клинические проявления (синдром раздраженного кишечника) Other clinical manifestations (irritable bowel syndrome)</li> <li>Специфические HLA (HLA DRB1, HLA DQB1) Specific HLA (HLA DRB1, HLA DQB1)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническое улучшение в следствие устранения провоцирующего фактора Clinical improvement due to elimination of the provoking factor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Признаки аутоиммунного заболевания (рассеянный склероз, системная склеродермия) Signs of autoimmune disease (multiple sclerosis, systemic scleroderma)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Типичные изменения при морфологическом исследовании Typical changes in morphological examination</li> </ul>	

**Примечание.** HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены или система тканевой совместимости человека.

*Note.* HLA – human leukocyte antigens or human tissue compatibility system.

для хирургического лечения грыж различной локализации. Показано, что не только силикон, но и другие синтетические материалы [5] (в том числе полипропилен) могут провоцировать тканевую иммунную реакцию (в реакции на полипропиленовые сетки участвуют в основном Т-клетки и макрофаги) [6].

Описан случай тяжелого дерматомиозита у 35-летней пациентки после имплантации полипропиленовой сетки при пластике абдоминальной грыжи. Авторы уверены, что дебют заболевания ассоциирован именно с имплантацией сетки (другие возможные причины дерматомиозита обнаружены не были) [7]. Также приведен случай развития клинической симптоматики (боль в нижней части спины, хроническая усталость, эмоциональная лабильность, тазовая боль, дизурия и диспареуния) у 33-летней пациентки после хирургического лечения паховой грыжи с использованием полипропиленовой сетки [8]. Значимое клиническое улучшение отмечено в течение года после эксплантации сетки. Серию случаев развития симптомов системного заболевания у 40 пациентов после имплантации им полипропиленовых сеток описал J.W. Cohen Tervaert [9]. Эксплантация сеток была проведена 6 больным, после чего отмечен регресс клинической симптоматики. На основании этого J.W. Cohen Tervaert постулировал, что полипропилен, действуя как адьювант, способен повышать риск развития аутоиммунных заболеваний. Однако в систематическом обзоре С. R. Kowalik и соавт. заключили, что в настоящий момент недостаточно

данных, чтобы утверждать, что существует взаимосвязь между имплантацией полипропиленовых сеток и развитием аутоиммунных синдромов [10]. Кроме того, в плоскости поствакцинальных осложнений концепция ASIA и диагностические критерии подвергались критической оценке [11].

Цель работы – описание клинического случая длительного течения ASIA у пациента после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи.

### Описание случая

**Пациент 3. 68 лет** поступил в клинику с жалобами на мышечную слабость и одышку, прогрессирующую в течение последней недели. Из анамнеза известно, что ему 15 лет назад выполнена пластика паховой грыжи с имплантацией полипропиленовой сетки, после чего в течение последующих 2 мес он стал отмечать появление и прогрессирование мышечной слабости, хронической усталости и практически оказался прикованным к постели. Его перемещения ограничивались комнатой.

До операции больной считал себя здоровым человеком, не имел никаких жалоб и появление симптомов довольно отчетливо связывает со вмешательством. Пациент проживает в другом регионе, где в течение последних 2 лет амбулаторно раз в несколько дней ему выполнялись инъекции дексаметазона с некоторой положительной динамикой (сохранялась возможность самообслуживания). Также в течение 2 лет вне приема глюкокортикоидов (ГК) периодически отмечал лихорадку до 38 °С.

Кратность введения дексаметазона в дозе 8 мг постепенно повышалась — с 1 раза в 3 нед до 2 раз ежедневно в течение последних 6 мес до госпитализации. За последние 1,5–2 мес до госпитализации наблюдалось «ускользание» эффекта от препарата: несмотря на его введение прогрессировала слабость, пациент был практически прикован к кровати, минимальные движения по комнате вызывали чувство нехватки воздуха. Пациент был направлен для госпитализации в отделение кардиологии в связи с подозрением на сердечную недостаточность.

При расспросе и осмотре обращали на себя внимание умеренные когнитивные и мнестические нарушения, сложность сбора анамнеза в связи с речевым барьером, признаки проксимальной мышечной слабости. Состояние больного средней тяжести. Масса пациента 78 кг, рост 167 см. Распределение жировой клетчатки — в области лица, шеи, верхней части туловища и живота. Лицо лунообразное, гиперемированное. При осмотре кожи — телеангиэктазии и петехии, экхимозы по типу стероидной васкулопатии на туловище, плечах и бедрах, что, наиболее вероятно, связано с длительным неконтролируемым использованием системных ГК и развитием экзогенного синдрома Иценко–Кушинга (кроме кожных проявлений синдрома наблюдались артериальная гипертензия, склонность к гипергликемии, центральное ожирение).

При аускультации дыхание с жестким оттенком, в нижних отделах пневмосклеротические хрипы. Сатурация ( $SpO_2$ ) — 95 %, частота дыхания — 18 в мин. Тоны сердца приглушены, акцент 2-го тона на аорте, частота сердечных сокращений — 88 в 1 мин. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, умеренно болезненный, нижний край печени +1 см. Отеков и экссудативных изменений в суставах нет. Мануальный мышечный тест (ММТ) — 40 баллов. Для оценки мышечной силы применялось мануальное мышечное тестирование с обязательным исследованием следующих групп мышц: проксимальных (двуглавые мышцы плеча, большие и средние ягодичные мышцы, четырехглавые мышцы бедра), аксиальных мышц-разгибателей и сгибателей шеи, дигитальных мышц (разгибатели кисти, тыльные сгибатели стопы).

На 3-й день пребывания в стационаре у пациента развилась сливная мелкопятнистая сыпь, что было расценено как аллергическая реакция на высокобелковую смесь для энтерального питания. После исключения смеси из диеты элементы сыпи постепенно исчезли.

При поступлении данные клинического анализа крови: уровень гемоглобина 138 г/л, эритроциты  $4,58 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $7,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $199 \times 10^9$ /л, лимфоциты  $1,6 \times 10^9$ /л, небольшой нейтрофилез (74 %,  $5,8 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов 52 мм/ч. Биохимический анализ крови: аспаратаминотрансфераза (АСТ) 11,3 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 12,3 ЕД/л, креатинин 96,6 мкмоль/л, мочевины 4,2 ммоль/л, общий белок 60,1 г/л,

глюкоза 5,9 ммоль/л, общий билирубин 28,04 мкмоль/л, натрий 140 ммоль/л, калий 3,56 ммоль/л, магний 0,79 ммоль/л, железо 6,0 мкмоль/л. Данные других исследований: гликированный гемоглобин — 7,03 %, значение N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида — в пределах референтных значений (215 нг/мл), уровень С-реактивного белка (СРБ) — 187,52 мг/л, прокальцитонин — 0,52 нг/мл. Бактериологическое исследование крови и мочи не показало роста микрофлоры.

Обращали на себя внимание признаки гиповолемии и системной воспалительной реакции. Исключив другие наиболее вероятные источники инфекции, мы расценили это состояние как динамическую кишечную непроходимость с бактериальной транслокацией. В течение 14 дней проводилась антибактериальная терапия (внутривенно капельно амикацин 1000 мг/сут и эртапенем 1000 мг) с положительной клинико-лабораторной динамикой (уровень СРБ через 2 нед составлял 7,28 мг/л, прокальцитонин — 0,05 нг/мл). В пределах референтных значений были уровни свободного тироксина и тиреотропного гормона.

Диагноз полимиозита обсуждался с учетом признаков проксимальной мышечной слабости. Уровень креатинфосфокиназы был в пределах референтных значений. Анализ крови на миозит-специфичные антитела (Mi-2, Ki, PM-Scl 100/75; Jo1, PL-7 и -12, EJ, OJ; SRP, SS-A (Ro52)) и антитела к рецептору ацетилхолина был отрицательный. Реакция пассивной гемагглютинации с иерсиниозным, сальмонеллезным диагностикумами, а также анализ крови на малярию отрицательные. Также в пределах референтных значений были уровни антител к  $\beta$ -2 гликопротеину, циклическому цитруллинированному пептиду, кардиолипину, двухцепочечной ДНК, протеиназе 3, миелопероксидазе, цитоплазматическим антигенам, SS-A и SS-B, а также уровень антифосфолипидных антител.

Для исключения паранеопластического генеза состояния выполнена мультиспиральная КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: выявлены КТ-признаки гепатоза (внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены), билиарного сладжа в желчном пузыре (желчный пузырь не увеличен, стенки не расширены), кисты в нижнем полюсе левой почки. При мультиспиральной КТ органов грудной полости с внутривенным контрастированием не выявлено инфильтративных изменений легких, тромбозов легочной артерии, выявлены участки эмфиземы легких и признаки кальциноза коронарных артерий. Данные эзофагогастродуоденоскопии: эндоскопическая картина грибкового поражения пищевода, рефлюкс-эзофагита на фоне недостаточности кардии, диффузного гастрита. При колоноскопии обнаружены эпителиальные образования ободочной кишки типа 0-IIa 0-IS, эпителиальное образование прямой кишки 0-IS. Уровень общего простат-специфического антигена — 2,22 нг/мл. По данным

эхокардиографии размеры камер сердца и перикард не изменены, глобальная и локальная сократимости без нарушений и признаков гемодинамически значимых пороков клапанов сердца и легочной гипертензии. Диагноз сердечной недостаточности был исключен.

При проведении стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки симметричного поражения моторной порции локтевых нервов с 2 сторон по аксональному типу, сенсорной порции – по демиелинизирующему типу. Остальные исследуемые нервы интактны. На проксимальном уровне нарушений проведения f-волны не выявлено.

При исследовании игольчатым электродом в правой дельтовидной мышце регистрировалась спонтанная активность в виде единичных потенциалов фибрилляций, параметры потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) – в пределах референсных значений (отмечается смещение гистограммы влево за счет незначительного снижения средней длительности). При исследовании правого бицепса спонтанная активность не зарегистрирована, отмечается увеличение средней амплитуды ПДЕ. При исследовании латеральной головки четырехглавой мышцы справа спонтанная активность не отмечена, параметры ПДЕ – в пределах референсных значений (отмечается смещение гистограммы влево за счет незначительного снижения средней длительности). При исследовании латеральной головки четырехглавой мышцы слева спонтанная активность не зарегистрирована, ПДЕ не оценивались (недостаточное напряжение исследуемой мышцы). При исследовании правой большеберцовой мышцы спонтанной активности не отмечено, на анализ интерференционного паттерна распределяется в пределах нормальных значений. С учетом проведенного клинического, лабораторного и инструментального обследования установлен следующий клинический диагноз:

- **основной диагноз:** «недифференцированное заболевание соединительной ткани (аутоиммунный воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами) с поражением мышц (воспалительная миопатия, снижение мышечной силы) периферической нервной

системы (мононевриты), конституциональными симптомами (лихорадка)»;

- **фоновое заболевание:** «герниопластика паховой грыжи слева с применением полипропиленовой сетки от 2007 г.»;
- **осложнения:** «синдром системной воспалительной реакции. Экзогенный гиперкортицизм. Водно-электролитные нарушения. Атонический запор. Пункция и катетеризация правой внутренней яремной вены от 20.05.2022»;
- **сопутствующие диагнозы:** «гипертоническая болезнь I стадии, достигнутое нормальное артериальное давление (риск 2). Сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7 %. Рефлюкс-эзофагит. Кандидоз пищевода. Полипы ободочной кишки. Полиэктомия от 02.06.2022. Полип прямой кишки. Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей».

У пациента с учетом проведенного клинического, лабораторного и инструментального обследования исключены системные заболевания соединительной ткани, в том числе воспалительные миопатии (отсутствие четких данных по ЭНМГ, нормальные показатели креатинфосфокиназы, АЛТ, АСТ, отрицательный анализ крови на миозит-специфические антитела). С учетом анамнестических данных о появлении первых клинических проявлений (лихорадка, мышечная слабость) после имплантации полипропиленовой сетки, положительного эффекта на фоне приема ГК диагностическая концепция сформулирована как аутоиммунный воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами.

По заключению хирургов герниологического центра, не представляется технически возможным удалить полипропиленовую сетку у пациента 3. и провести реимплантацию. В настоящее время в связи с невозможностью реимплантации полипропиленовой сетки и вращением ее в мягкие ткани было решено начать длительную иммуносупрессивную терапию – ГК и препарат первой линии метотрексат под строгим контролем клинической картины и лабораторных показателей. Терапия ГК

Таблица 2. Динамика показателей электронейромиографии

Table 2. Dynamics of electroneuromyography indicators

Параметр Parameter	Первичное исследование Primary research		Повторное исследование через 8 нед Repeated examination after 8 weeks	
	справа on the right	слева leftward	справа on the right	слева leftward
Амплитуда М-ответа nervi ulnaris, мВ The amplitude of the nervi ulnaris M-response, mV	1,5–2,0	1,8–1,9	5,0–6,1	4,1–4,8
Скорость распространения возбуждения по сенсорной порции, м/с: The rate of propagation of excitation along the sensory portion, m/s: nervi ulnaris, nervi medianus	28 55	36 59	42 47	48 48

иницирована с мая 2022 г.: перорально преднизолон 40 мг (0,5 мг на 1 кг массы тела) с клинико-лабораторным эффектом. В дальнейшем к терапии преднизолоном через 8 нед был добавлен метотрексат в дозе 15 мг/нед.

Клиническое улучшение проявлялось уменьшением мышечной слабости конечностей (60 баллов по тесту ММТ), когнитивных и мнестических нарушений, усталости и появлением аппетита. Пациент стал самостоятельно вставать с кровати, перемещаться в пределах палаты, а затем и в пределах отделения. При повторной ЭНМГ (табл. 2), выполненной через 8 нед от начала терапии преднизолоном, отмечалась выраженная положительная динамика в виде увеличения амплитуды М-ответов при исследовании локтевых нервов и увеличения скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам.

На основании ответа на терапию ГК и наличия положительных диагностических критериев (клиническая манифестация после имплантации полипропиленовой сетки, типичная клиническая симптоматика) диагностирован ASIA. Планируется медленное снижение дозы ГК, продолжение терапии метотрексатом под амбулаторным наблюдением ревматолога.

### Обсуждение

ASIA — диагноз-исключение, не имеющий собственных специфических маркеров. Исключив другие наиболее вероятные причины развития данного состояния у пациента, а также принимая во внимание данные о том, что полипропилен может являться причиной развития подобной клинической симптоматики, что подтверждается клиническим улучшением после удаления полипропиленовых сеток, мы пришли к заключению, что это состояние было спровоцировано действием полипропилена как адьюванта.

Для диагностики ASIA достаточно наличия как минимум 2 больших критериев или 1 большого критерия в комбинации с 2 малыми. У пациента 2 больших положительных критерия ASIA:

- клиническая манифестация после имплантации полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи,
- типичная клиническая симптоматика, включающая мышечную слабость, хроническую усталость, когнитивные нарушения, неврологическую сим-

птоматику, ассоциированную с демиелинизацией (признаки симметричного поражения сенсорной порции локтевых нервов по демиелинизирующему типу).

Особенностью данного клинического случая является частичный положительный эффект на фоне длительного бесконтрольного приема дексаметазона. Кроме того, описанный случай демонстрирует возможность длительного течения заболевания — симптоматика отмечалась у пациента в течение 15 лет. В литературе описаны случаи длительного течения синдрома при воздействии других адьювантов (например, после инъекции минерального масла) [12]. Что касается полипропилена как причины развития ASIA, то в клиническом наблюдении, представленном E. R. M. Dias и соавт. [8], длительность течения заболевания до эксплантации сетки составляла 16 мес. После эксплантации в период амбулаторного наблюдения в течение года отмечены значительное улучшение и отсутствие симптоматики.

Другие данные, демонстрирующие длительность течения ASIA, развившегося после имплантации полипропиленовых сеток, обнаружены не были. Теоретически без медикаментозного лечения клиническая симптоматика может сохраняться до тех пор, пока не будет устранено воздействие адьюванта на организм. В представленном случае с учетом давности проведения вмешательства эксплантация сетки в настоящее время либо невозможна, либо сопряжена со значительным риском осложнений.

Важным методом лечения является элиминация адьюванта, и для купирования клинических проявлений ASIA-синдрома используются нестероидные противовоспалительные препараты, ГК, иммуносупрессивная терапия. Клинические рекомендации и стандарты лечения ASIA в литературе не представлены.

### Заключение

Представлено описание случая ASIA, вызванного имплантацией полипропиленовой сетки при пластике паховой грыжи. Заболевание оставалось нераспознанным 15 лет и контролировалось ГК, которые были назначены эмпирически. В связи с отсутствием возможности удаления адьюванта, назначена терапия ГК и метотрексатом с положительным эффектом.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brozena S.J., Fenske N.A., Cruse C.W. et al. Human adjuvant disease following augmentation mammoplasty. *Arch Dermatol* 1988; 124(9):1383–6. DOI: 10.1001/archderm.1988.01670090039008
2. Edelman D.A., Grant S., van Os W.A. Autoimmune disease following the use of silicone gel-filled breast implants: a review of the clinical literature. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(3):183–9. DOI: 10.1016/0049-0172(94)90074-4
3. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011;36(1):4–8. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.003
4. Alijotas-Reig J., Fernández-Figueras M.T., Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(2):241–58. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001
5. Randall T. Less maligned, but cut from the same cloth, other silicone implants also have adverse effects. *JAMA* 1992;268(1):12–3. DOI: 10.1001/jama.268.1.12
6. Dievernich A., Achenbach P., Davies L.C., Klinge U. Characterization of innate and adaptive immune cells involved in the foreign body reaction to polypropylene meshes in the human abdomen. *Hernia* 2022;26(1):309–23. DOI: 10.1007/s10029-021-02396-7
7. Bernard-Medina G., Gutierrez-Urena S., Orozco-Alcala J. Dermatomyositis exacerbated by abdominal Marlex mesh implantation: adjuvant effect? *Clin Rheumatol* 1996;15(1):94–6. DOI: 10.1007/BF02231697
8. Dias E.R.M., Pivetta L.G.A., de Carvalho J.P.V. et al. Autoimmune [auto-inflammatory] syndrome induced by adjuvants (ASIA): Case report after inguinal hernia repair with mesh. *Int J Surg Case Rep* 2021;84:106060. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106060
9. Cohen Tervaert J.W. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32(4):511–20. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.003
10. Kowalik C.R., Zwolsman S.E., Malekzadeh A. et al. Are polypropylene mesh implants associated with systemic autoimmune inflammatory syndromes? A systematic review. *Hernia* 2022;26(2):401–10. DOI: 10.1007/s10029-021-02553-y
11. Hawkes D., Benhamu J., Sidwell T. et al. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 2015;59:77–84. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.02.005
12. Jara L.J., García-Collinot G., Medina G. et al. Severe manifestations of autoimmune syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res* 2017;65(1):8–16. DOI: 10.1007/s12026-016-8811-0

**Благодарности**

Авторы статьи выражают благодарность М.Ю. Гилярову и А.В. Свету.

**Thanks**

The authors of the article express their gratitude to M.Y. Gilyarov and A.V. Svet.

**Вклад авторов**

В.Ю. Матвеев: анализ литературы, написание рукописи, сбор клинических данных пациента, анализ и интерпретация данных, утверждение финального варианта статьи;

О.В. Трушина: сбор клинических данных пациента, анализ и интерпретация данных;

Д.Ю. Шечкочихин: руководство и научное редактирование рукописи, анализ и интерпретация данных, сбор клинических данных пациента, утверждение финального варианта статьи;

Н.М. Бабадаева: сбор клинических данных пациента, анализ и интерпретация данных;

Е.В. Грачева: сбор клинических данных пациента;

А.С. Шилова, А.П. Нестеров: руководство и научное редактирование рукописи.

**The author's contribution**

V.Y. Matveev: literature analysis, manuscript writing, collection of clinical patient data, data analysis and interpretation, approval of the final version of the article;

O.V. Trushina: patient's clinical data collection, data analysis and interpretation;

D.Yu. Shchekochikhin: guidance and scientific editing of the manuscript, data analysis and interpretation, collection of clinical patient data, approval of the final version of the article;

N.M. Babadaeva: collection of patient's clinical data, analysis and interpretation of data;

E.V. Gracheva: collection of patient's clinical data;

A.S. Shilova, A.P. Nesterov: guidance and scientific editing of the manuscript.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.Ю. Матвеев / V.Yu. Matveev: <https://orcid.org/0000-0002-8239-4992>

О.В. Трушина / O.V. Trushina: <https://orcid.org/0000-0002-9101-180X>

Д.Ю. Шечкочихин / D.Y. Shchekochikhin: <https://orcid.org/0000-0002-8209-2791>

Н.М. Бабадаева / N.M. Babadaeva: <https://orcid.org/0000-0002-0652-2884>

Е.В. Грачева / E.V. Gracheva: <https://orcid.org/0009-0005-8846-8728>

А.С. Шилова / A.S. Shilova: <https://orcid.org/0000-0002-4092-5222>

А.П. Нестеров / A.P. Nesterov: <https://orcid.org/0000-0002-5602-8809>

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

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**  
Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Respect for patients' rights and bioethics rules**  
The patient gave written an informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 29.11.2023. **Принята к публикации:** 17.03.2024.  
**Article submitted:** 29.11.2023. **Accepted for publication:** 17.03.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

# СТРАТЕГИИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

А.А. Клименко<sup>1,2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, А.С. Гаффарова<sup>1</sup>

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

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

**Контакты:** Алеся Александровна Клименко [aaklimenko@yandex.ru](mailto:aaklimenko@yandex.ru)

Антифосфолипидный синдром (АФС) – системный аутоиммунный процесс, характеризующийся тромботической манифестацией, ассоциированной с циркуляцией антифосфолипидных антител (аФЛ) и фосфолипид-связывающих протеинов. Длительная антикоагулянтная терапия является ведущим направлением в терапии АФС, направленным на профилактику развития и рецидивов тромботических событий и акушерской патологии. Антагонист витамина К (АВК) варфарин на сегодняшний день является наиболее широко используемым рекомендуемым антикоагулянтом. Для фенотипов АФС высокого риска с вовлечением артериального и микроциркуляторного русла и при тройной аФЛ-позитивности АВК – единственная возможная опция пероральной антикоагулянтной терапии. Необходимость постоянного контроля международного нормализованного отношения (МНО) с достижением целевых значений, непереносимость и вариабельность МНО у отдельной категории пациентов снижают комплаентность пациентов, что ограничивает использование АВК в отдельных клинических ситуациях. Альтернативным решением проблемы могут стать прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). Несмотря на удобства применения ПОАК, их использование согласно действующим международным рекомендациям и руководствам лимитировано фенотипом АФС с венозными тромбозами и моно- и двойной аФЛ-позитивностью при невозможности или нежелании пациента принимать АВК в связи с необходимостью постоянного мониторинга МНО. При акушерском варианте АФС в период гестации антиромботическая терапия проводится препаратами ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярных гепаринов. Определение интенсивности и продолжительности антиромботической профилактики для АФС высокого риска – это сложная проблема для клинициста в связи с отсутствием инструментов для стратификации риска, и оно должно проводиться в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и течения АФС.

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, антикоагулянтная терапия, тромбоз, антифосфолипидное антитело, варфарин, пероральный антикоагулянт, антитело к кардиолипину, антитело к  $\beta 2$ -гликопротеину I, волчаночный антикоагулянт

**Для цитирования:** Клименко А.А., Шостак Н.А., Гаффарова А.С. Стратегии антикоагулянтной терапии при различных клинических вариантах антифосфолипидного синдрома. Клиницист 2024;18(1):78–87.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

## Strategies of anticoagulant therapy in various clinical variants of antiphospholipid syndrome

A.A. Klimenko<sup>1,2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, A.S. Gafforova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 119049, Russia

**Contacts:** Alesya Alexandrovna Klimenko [aaklimenko@yandex.ru](mailto:aaklimenko@yandex.ru)

Antiphospholipid syndrome (APS) is a systemic autoimmune pathology characterized by thrombotic manifestation associated with antiphospholipid antibodies (aPL) and phospholipid-binding proteins circulation. Long-term anticoagulant therapy is a cornerstone in the treatment and prevention of relapses and manifestations of APS-associated thrombotic events and obstetric pathology. The vitamin K antagonist (VKA) warfarin is the key drug for anticoagulation.

For high-risk APS phenotypes with arterial thrombosis, microthrombosis and triple aPL-positivity VKA use is the only possible option for anticoagulant therapy. The need for constant monitoring of international normalized relations (INR) for achievement and control of target values, intolerance and variability of INR reduce patient compliance in a certain category of patients, which limits their use in some clinical situations. Use of direct oral anticoagulants (DOAC) is an alternative option for anticoagulant therapy. Despite the benefits of using DOAC according to current international recommendations and guidelines their use is limited by the phenotype of APS with venous thrombosis and mono- and double aPL-positivity if the patient is unable or unwilling to take VKA due to need for constant INR monitoring. In the obstetric version of APS during gestation, antithrombotic therapy is performed with aspirin and low molecular-weight heparins. The intensity and duration of antithrombotic prophylaxis determining at high-risk APS is a real challenge for the clinician due to the lack of tools for risk stratification and should be carried out depending on the individual characteristics of the patient and the course of APS.

**Keywords:** antiphospholipid syndrome, anticoagulant therapy, thrombosis, antiphospholipid antibodies, warfarin, oral anticoagulants, antibodies to cardiolipin, antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I, lupus anticoagulant

**For citation:** Klimenko A.A., Shostak N.A., Gafforova A.S. Strategies of anticoagulant therapy in various clinical variants of antiphospholipid syndrome. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(1):78–87. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-1-K704>

## Введение

Антифосфолипидный синдром (АФС) – это системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся рецидивами артериальных и/или венозных тромботических событий и/или акушерской патологии, а также системными проявлениями, спровоцированными циркулирующей антител к фосфолипидам (аФЛ) и/или фосфолипид (ФЛ) – связывающим протеинам и/или ФЛ-протеиновым комплексам. Согласно действующим критериям АФС устанавливается при идентификации критериальных аФЛ, а именно антител к кардиолипину (аКЛ),  $\beta$ 2-гликопротеину I (анти- $\beta$ 2-ГПИ) и волчаночному антикоагулянту (ВА), которые являются пусковыми факторами тромботического процесса [1]. Выявление аФЛ не позволяет поставить диагноз АФС, для этого требуется наличие клинических проявлений АФС, включающих тромбозы с вовлечением артериального, венозного и микрососудистого русла и/или акушерской патологии. Выделены некритериальные клинические проявления АФС, определяющие менее благоприятный прогноз и более тяжелое течение заболевания. К ним относятся тромбоцитопения, поражение центральной нервной системы, почек (АФС-ассоциированная нефропатия), кожи (livedo reticularis). Следовательно, клиническая картина АФС имеет гетерогенный характер и не ограничивается тромботической манифестацией [2].

Тромбозы могут быть связаны со значимыми нарушениями гемодинамики в жизненно-важных органах – инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Риск рецидива тромбоза после 1-го эпизода варьирует в диапазоне 10–67 %. Тройная позитивность аФЛ в высоких титрах связана с наибольшим риском рецидивов тромбозов [3]. Однако тяжесть течения АФС не всегда коррелирует с наличием аФЛ и их титрами. Описаны случаи клинических проявлений АФС без циркуляции критериальных антител и с выявлением внекритериальных аФЛ.

Назначение анти тромботической терапии направлено на снижение риска манифестации первого эпизода тромбоза для аФЛ-позитивных пациентов и на профилактику последующих рецидивов; ведущую роль при этом играет длительный прием антикоагулянтов. Долгое время антагонисты витамина К (АВК) рассматривались в качестве единственной возможности для пероральной антикоагулянтной терапии, однако их применение связано с рядом проблем (резистентность к препарату, нестабильность, вариабельность) и, как следствие, с невозможностью достижения целевых показателей международного нормализованного отношения (МНО). Кроме этого, известны случаи рецидивов тромбозов, несмотря на достижение целевого значения МНО и показателей коагулограммы. В некоторых ситуациях интенсифицированный режим антикоагулянтной терапии с целевым МНО более 3 не позволил предотвратить рецидивы тромбозов. В данной ситуации польза добавления ацетилсалициловой кислоты (АСК) к оральным антикоагулянтам обсуждается и доказательств эффективности АСК для усиления анти тромботической терапии мало. Важно, что приверженность к терапии АВК, как правило, недостаточная и потенциально снижается в процессе лечения в связи с необходимостью мониторинга МНО, что повышает риск рецидивов тромбозов, связанных с АФС.

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) широко используются для лечения венозных тромбоэмболий (ВТЭ) и для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. Главными преимуществами ПОАК – это ожидаемый антикоагулянтный эффект, фиксированная доза, отсутствие необходимости постоянного контроля МНО, быстрое начало и прекращение действия. Таким образом, назначение длительной оптимальной и эффективной антикоагулянтной терапии, учитывающей не только цели терапии, но и интересы пациента, становится вызовом для врача в реальной клинической практике [4].

Цель данного клинического обзора – выбор оптимального препарата для антикоагулянтной терапии в соответствии с действующими рекомендациями и результатами клинических исследований при различных клинических фенотипах АФС.

### Первичная антитромботическая профилактика

При выявлении аФЛ высокого риска в высоких титрах без клинических проявлений АФС в анамнезе проводится первичная антитромботическая профилактика с использованием АСК в низких дозах (75–100 мг/сут). В клинических ситуациях высокого тромботического риска (послеоперационный период, перелом нижних конечностей, иммобилизация, госпитализация, беременность/послеродовый период, при установке центрального венозного катетера) для данной категории пациентов следует обсудить замену АСК на низкомолекулярные гепарины (НМГ) [5, 6]. При тройной аФЛ-позитивности рекомендуется избегать применения оральных контрацептивов для снижения риска тромботических событий. В отдельных ситуациях при АФС с системной красной волчанкой (СКВ) или без нее необходимо обсудить целесообразность иммуносупрессии гидроксихлорохином [7, 8].

### Лечение венозной тромбоэмболии

Пациентам с АФС и венозными тромбозами рекомендуется назначение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина с последующим переводом на АВК с поддержанием МНО на уровне 2,0–3,0 [9, 10].

При развитии венозного тромбоза в период гестации назначается НМГ в терапевтической дозе в соответствии с массой тела. При наличии тромбоза в анамнезе пациенток с АФС необходимо перевести на НМГ до 6-й недели гестации [11]. АВК противопоказаны во время беременности в связи с эмбриотоксичностью.

В период беременности оптимальным считается применение НМГ с коррекцией дозы по массе тела. Данных о безопасности ПОАК в период гестации нет в связи с малочисленностью результатов клинических исследований [12]. Во время беременности наблюдаются гемодилюция, повышенное содержание гепарин-связывающих белков (снижающие их доступность), протромботических факторов свертывания (фибриногена и фактора VII), деградация ферментов плаценты, возрастание скорости клубочковой фильтрации (увеличивается почечная экскреция гепарина). Мониторинг активности фактора Ха (сериновая пептидаза) может быть полезен для определения оптимальной дозы гепарина для достижения оптимального антикоагулянтного эффекта в целях предотвращения повторного тромбоза и минимизации риска кровотечений [13].

### Артериальные тромбозы

Пациентам с АФС с артериальным тромбозом без острого нарушения мозгового кровообращения на на-

чальном этапе необходима антикоагуляция варфарином с поддержанием целевого МНО 2,0–3,0 [14, 15]. Пациенты с профилем аФЛ высокого риска и жизнеугрожающими артериальными тромбозами (инсульт, острый инфаркт миокарда) должны получать АВК в интенсифицированном режиме с достижением целевого МНО 3,0–4,0 с учетом риска развития геморрагических осложнений [16, 17].

### Вторичная антитромботическая профилактика

Беременных с тромботическим фенотипом АФС необходимо перевести с АВК на НМГ [18]. При проведении вторичной тромботической профилактики с использованием АВК в профилактической дозе необходимо перевести пациента на НМГ до 6-й недели беременности, поскольку препарат противопоказан в период органогенеза в связи с риском развития эмбриопатий.

В случае 3 самопроизвольных выкидышей или 3 потерь плода показаны АСК и НМГ в профилактической дозе. При родоразрешении на сроке менее 34 нед беременности и развитии эклампсии, тяжелой преэклампсии или плацентарной недостаточности рекомендуется применение АСК или профилактических доз НМГ. Возникновение рецидивов акушерской патологии на фоне приема АСК и профилактических доз НМГ требует повышения дозы НМГ до терапевтической и добавление иммуносупрессивной терапии гидроксихлорохином, глюкокортикоидами и внутривенным иммуноглобулином [8, 9].

В течение 5 лет после первого эпизода, неспровоцированного ВТЭ, частота рецидива составила 22,4 %, в следующие 5 лет – 23,3 %, а для категории пациентов высокого риска с целевым уровнем (ЦУ) МНО – более 3,0–42,5 % [19]. Риск рецидива тромбоза после прекращения антикоагулянтной терапии у пациента с позитивностью к ВА на 40 % выше по сравнению с пациентами с отрицательным ВА. Для длительной антикоагулянтной терапии возможно добавление АСК или увеличение целевого МНО.

Предлагаются интенсифицированные режимы антикоагулянтной терапии с диапазоном МНО 2,5–3,5 или 3,0–4,0 для снижения риска рецидивов тромбозов [17, 18]. У отдельных пациентов с повышенным риском кровотечений и нестабильными значениями МНО возможна терапия ПОАК антагонистом II фактора коагуляции дабигатраном. В метаанализе [20] показано сопоставимое снижение частоты венозных и артериальных тромбозов при применении дабигатрана и АВК.

### Прямые пероральные антикоагулянты

Согласно результатам исследований RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY, сравнивающих эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина при тромбофилиях, не выявлено статистически значимых различий в частоте ВТЭ и ВТЭ-ассоциированной

смерти для пациентов с АФС (4,2 % против 5,0 %; отношение рисков (ОР) 0,43; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,08–2,38). Исходные данные пациентов, включенных в программы RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY, не показали существенных различий в частоте больших кровотечений в группах дабигатрана и варфарина (1,4 % против 2,6 %; ОР 0,46; 95 % ДИ 0,04–5,43). В группе дабигатрана этексилата частота больших и клинически значимых кровотечений была значимо ниже, чем в группе АВК (8,6 % против 18,2 %), различия не были статистически значимыми. В целом кровотечения различной степени выраженности в группе дабигатрана по сравнению группой варфарина встречались статистически значимо реже (20 % против 40,3 %; ОР 0,50; 95 % ДИ 0,26–0,95).

По результатам исследования стратегии профилактики колоректального рака с учетом риска RaPS (Risk adapted prevention strategies for colorectal cancer), сравнивающего антикоагулянтную активность ривароксабана в сравнении с варфарином для вторичной тромбопрофилактики пациентов с АФС, в обеих группах не отмечались рецидивы тромботических событий и геморрагические осложнения [21]. К недостатку RAPS можно отнести то, что данное исследование не было направлено на подтверждение клинической эффективности и долгосрочной безопасности. В качестве первичной конечной точки использовали лабораторные показатели, а именно тест генерации тромбина, позволяющий оценить влияние на механизм действия тромбоза у данной категории пациентов. При выборе в качестве первичной конечной точки рецидива венозного тромбоза потребовалась бы большая выборка, включавшая несколько тысяч пациентов, что невозможно в случае АФС в связи с редкостью патологии, и гораздо более длительный период наблюдения. Исследование не включало пациентов с артериальными тромбозами и рецидивами венозных тромбозов, требующих проведения интенсифицированного режима антикоагуляции. Согласно результатам RAPS применение ривароксабана как альтернативы варфарину возможно при необходимости соблюдения у пациента стандартизированного режима антикоагуляции.

Проспективное исследование, сравнивающее эффективность антикоагулянтной терапии варфарином и ривароксабаном, включало 28 пациентов (15 – АВК, 13 – ривароксабан), средний срок наблюдения составил 22 мес, в ходе которого зафиксировано повышение частоты рецидивов тромбоза в группе ПОАК (19,4 против 2,4 на 100 пациенто-лет с коэффициентом риска 7,5) [22]. Рецидив артериального тромбоза зарегистрирован у 4 пациентов, ВТЭ – у 1, все пациенты с рецидивами тромботических событий имели тройную позитивность к аФЛ.

Исследование TRAPS было направлено на оценку эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином (МНО 2,0–3,0) среди 120 аФЛ-позитивных па-

циентов с АФС и тромбозом в анамнезе. Исследование было прервано заблаговременно в связи с высокой частотой артериальных тромбозов в группе ривароксабана [23]. При 2-летнем наблюдении пациентов частота рецидивов составила 33,3 % в группе ПОАК и 5,7 % в группе АВК.

На основании полученных результатов вышеуказанных исследований Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, ЕМА) не рекомендует ПОАК для пациентов с АФС, особенно при тройной аФЛ-позитивности. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, США) одобрила данную рекомендацию [24].

В сравнительном исследовании 3-й фазы ривароксабана и варфарина (МНО 2,0–3,0) с участием 190 пациентов с тромботическим АФС, частота рецидивов тромбозов была выше в группе ривароксабана (3,9 % против 2,1 %), а артериальные тромбозы зафиксированы исключительно среди пациентов, принимающих ривароксабан [24].

В исследовании ASTRO-APS (апиксабан для вторичной профилактики тромбоэмболии среди пациентов с АФС) рандомизировано 47 пациентов, получающих АВК с ЦУ МНО 2,0–3,0 и апиксабан, однако данное исследование было прервано досрочно в связи со значимым повышением частоты рецидивов тромбозов (особенно инсульта) в группе апиксабана (6 тромбозов в группе апиксабана против 0 в группе АВК) [25].

Следовательно, при приеме ПОАК риск рецидива тромбоза у пациентов с АФС в сравнении с группой варфарина выше, особенно при наличии артериального тромбоза в анамнезе и факторов высокого риска рецидивов. Низкая эффективность ПОАК по сравнению с АВК для профилактики артериального тромбоза объясняется несколькими причинами. В доклинических исследованиях на модели животных показано, что для профилактики артериального тромбоза требуется более выраженное ингибирование активности фактора Ха. На сегодняшний день отсутствуют результаты клинических исследований на предмет этого вопроса. Исследование RISAPS, направленное на сравнение эффективности ривароксабана в дозе 15 мг и варфарина с достижением МНО 3,0–4,0, на сегодняшний день продолжается [26].

### Международные рекомендации по антикоагулянтной терапии пациентов с антифосфолипидным синдромом

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2019 г. ПОАК противопоказаны к применению для пациентов с АФС независимо от типа тромботически пораженного сосуда и аФЛ-позитивности [27]. Аналогичные рекомендации по применению ПОАК при АФС были представлены Американским обществом

гематологов (American Society of Hematology, ASH) в 2020 г. и Национальным институтом здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, Англия). Согласно рекомендациям Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 2020 г. [28] предполагается возможным применение ПОАК при венозных тромбозах с аФЛ-позитивностью при обсуждении данного вопроса с пациентом. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) 2019 г., Британского общества гематологов (British Society for Haematology, BSH) 2020 г. и целевой группы по аФЛ 2020 г. относительно трендов лечения АФС применение ПОАК противопоказано при АФС с наличием артериальных тромбозов в анамнезе и тройной аФЛ-позитивности. При венозных тромбозах с моно- и двойной позитивностью к аФЛ применение ПОАК может быть рассмотрено [9].

Для профилактики тромботических событий у пациентов с акушерским АФС применение ПОАК не рекомендуется, несмотря на отсутствие доказанного значимого риска эмбриопатии [29]. Следовательно, использование ПОАК противопоказано для пациентов с тройной аФЛ-позитивностью и артериальным тромбозом. Применение ПОАК может рассматриваться при венозных тромбозах с моно- и двойной аФЛ-позитивностью.

Безопасность и эффективность ПОАК зависит от клинического и иммунологического фенотипа АФС. В исследованиях с моно- и двойной аФЛ-позитивностью и венозными тромбозами не сообщалось о возрастании рецидивов на фоне использования ПОАК, в то время как при тройной позитивности и/или наличии артериальных тромбозов в анамнезе ситуация была обратной. Следовательно, тактика и объем антикоагулянтной терапии зависит от фенотипа АФС. При приеме ПОАК зафиксировано 4-кратное увеличение частоты тромбозов (56 % против 23 %; отношение шансов (ОШ) 4,3; 95 % ДИ 2,3–7,7,  $p < 0,0001$ ) при наличии артериальных тромбозов в анамнезе (32 % против 14 %; ОШ 2,8; 95 % ДИ 1,4–5,7,  $p = 0,006$ ). Несмотря на положения ESC и ASH, согласно которым не рекомендуется использование ПОАК для пациентов с АФС, членами EULAR, BSH и ISTH предпринята попытка учета клинического фенотипа пациентов для выбора оптимального антикоагулянта [30–33].

Согласно данным рекомендациям АВК является препаратом первой линии при АФС с венозными тромбозами с моно- и двойной аФЛ-позитивностью, и использование ПОАК возможно в отдельных ситуациях при получении информированного согласия пациента. Пациенты с диагнозом АФС и ВТЭ в анамнезе на стабильной антикоагулянтной терапии ПОАК могут продолжить прием ПОАК, поскольку в данном случае

неясна польза переключения на АВК. Пациенты с низкой эффективностью антикоагулянтной терапии (ЦУ МНО менее 60 %), нестабильностью МНО и необходимостью постоянного контроля МНО и титрации дозы варфарина потенциально получают больше пользы от использования ПОАК. Кроме этого, лечение пациентов ПОАК может быть обосновано при нежелании или невозможности пациента проводить постоянный контроль МНО в связи с затруднениями доступа к медицинским учреждениям или нарушениями мобильности, поскольку лечение ПОАК полезнее полного отсутствия антикоагулянтов. Пациенты с наличием противопоказаний (аллергия) или серьезными побочными эффектами при терапии АВК могут быть потенциальными кандидатами ПОАК. Но необходимо отметить, что положения ISTH основаны на мнении консенсуса экспертов и отсутствии доказательств.

ПОАК не требуют лабораторного мониторинга и контроля эффективности. Оценка концентрации ПОАК в крови может быть полезной для пациентов с АФС для достижения соответствующих пиковых и минимальных концентраций после введения препарата. Было показано, что эти значения коррелируют с кровотечением или тромботическими осложнениями [34]. Предшествующие результаты показали, что аписабан и дабигатран за счет 2-кратного использования связаны с меньшими суточными колебаниями концентраций препарата. Режим приема препаратов 2 раза в день обеспечивает стабильный уровень концентрации антикоагулянтов для пациентов с АФС, что предотвращает снижение концентрации до минимальных, ассоциированных с риском тромботических событий [35].

В заключение, согласно международным руководствам (см. таблицу), у пациентов с артериальным АФС и тройной аФЛ-позитивностью могут применяться исключительно АВК. Доказательства использования ПОАК при АФС с вовлечением венозного русла имеют слабую силу, однако в целом пациенты без анамнеза артериальных тромбозов, с моно- или двойной аФЛ-позитивностью могут быть кандидатами на назначение ПОАК после получения совместного информированного согласия с пациентами, особенно в случае нежелания или наличия противопоказаний к назначению АВК. Отсутствие консенсуса среди руководств связано с недостатком рандомизированных исследований и отсутствием строгого алгоритма стратификации пациентов.

### Заключение

Пациентам с тромботическим вариантом АФС необходима длительная антикоагулянтная терапия при стойкой аФЛ-позитивности, в случае аФЛ-позитивности без клинической манифестации АФС антитромботическая профилактика показана при высоком риске. В период гестации при тромботическом



Продолжение таблицы

Continuation of table

Год выпуска и авторство рекомендаций Year of release and authorship of guidelines	Рекомендации The recommendations	Уровень доказательности* The level of evidence*
2020 Британское общество гематологов British Society for Haematology	<p><i>Пациенты с моно- и двойной позитивностью по аФЛ и венозными тромбозами.</i>  <i>Patients with non-triple positive APS and venous thrombosis.</i></p> <p>Недостаточно доказательств для составления строгих рекомендаций для данной группы пациентов. Не поддерживается инициация терапии и вторичная профилактика ПОАК для пациентов с нетройной позитивностью к аФЛ.</p> <p>There is insufficient evidence to make strict recommendations for this group of patients. Initiation of DOACs for treatment and secondary prophylaxis is not supported for patients with non-triple positive APS.</p> <p>Пациентам, находящимся на терапии ПОАК, можно продолжить ПОАК или переключиться на АВК после обсуждения с пациентом анамнеза, течения заболевания и приверженности терапии и предшествующего опыта. Пациентам, не желающим переключиться с ПОАК на АВК, продолжение терапии ПОАК предпочтительнее отмены антикоагуляции</p> <p>Patients who are already on a DOAC may continue or switch to a VKA after discussion with the patient taking into account their clinical history, adherence and previous experience. For patients who do not wish to switch from DOAC to a VKA, continuation of DOAC therapy is over no anticoagulation.</p>	II (C)
2020 Международное общество по тромбозу и гемостазу International Society on Thrombosis and Haemostasis	<p>Рекомендуется лечение тромботического АФС среди пациентов без факторов высокого риска (тройная позитивность, артериальные тромбозы, микрососудистый тромбоз и органное вовлечение, клапанная болезнь сердца согласно критериям Сидней). АВК следует использовать вместо ПОАК.</p> <p>Treatment of thrombotic APS among patients without high-risk factors is recommended (triple positivity, arterial thrombosis, microvascular thrombosis and organ involvement, valvular heart disease according to the Sydney criteria). VKA should be used instead of DOAC.</p> <p>ПОАК не рекомендуется использовать пациентам с АФС с рецидивирующими тромбозами при терапевтической интенсивности АВК. В этом случае другие терапевтические опции включают повышенные уровни целевого МНО, терапевтические дозы НМГ или добавление антитромбоцитарных препаратов.</p> <p>DOAC is not recommended for use in patients with APS with recurrent thrombosis on the therapeutic intensity VKA. In this circumstance, other options may include an increased target INR range, treatment dose LMWH, or the addition of antiplatelet therapy.</p> <p>Рекомендуется применение ПОАК для пациентов, не приверженных к терапии АВК. В этом случае возможно обучение пациента приверженности к АВК с частым мониторингом МНО.</p> <p>DOACs should not be used in APS patients who are non-adherent to VKA. In this circumstance, other options may include education on adherence to VKA treatment along with frequent INR testing.</p> <p>При моно- и двойной позитивности пациентов с АФС с отсутствием факторов высокого риска могут использоваться ПОАК при хорошей комплаентности на несколько месяцев после первого эпизода ВТЭ, рекомендуется обсуждение с пациентом возможных рисков с совместным принятием решений и пересмотром целесообразности лечения ПОАК.</p> <p>In single or double positive non-“high risk” APS patients who have been on DOACs with good adherence for several months for a first episode of VTE, a discussion with the Patient of options including perceived risks and uncertainties, in the spirit of shared decision-making and review of whether continued treatment with a DOC is appropriate.</p> <p>При моно- и двойной позитивности пациентов без факторов высокого риска с единичным предшествующим ВТЭ необходимо рассмотреть назначение АВК в стандартном режиме до назначения ПОАК</p> <p>In single or double positive non-“high risk” APS patients with a single prior VTE requiring standard-intensity VKA, with allergy or intolerance to VKA or erratic INRs despite patient adherence, it’s suggested that alternative VKAs if available, should be considered prior to consideration of a DOAC</p>	

Окончание таблицы  
End of table

Год выпуска и авторство рекомендаций Year of release and authorship of guidelines	Рекомендации The recommendations	Уровень доказательности* The level of evidence*
2019 Европейская антиревматическая лига European League Against Rheumatism	<p><i>Пациенты с установленным АФС и первым венозным тромбозом.</i> <i>Patients with definite APS and first venous thrombosis.</i></p> <p>Не следует использовать ривароксабан пациентам с тройной аФЛ-позитивностью из-за высокого риска рецидивов. Rivaroxaban should not be used in patients with triple Apl positivity due to the high risk of recurrence events.</p>	1b/1 (B)
	<p>ПОАК могут быть рассмотрены при невозможности достижения целевого МНО несмотря на приверженность к терапии АВК или при противопоказаниях к АВК (аллергия/непереносимость АВК). DOAC could be considered in patients not able to achieve a target INR despite good adherence to VKA therapy or those with contraindications to VKA (e.g. allergy or intolerance to VKA).</p>	5 (D)
	<p>Ривароксабан не следует назначать пациентам при тройной позитивности и артериальных тромбозах. Rivaroxaban should not be used in patients with triple aPL positivity and arterial thrombosis.</p>	1b/1 (B)
	<p>ПОАК не рекомендуются пациентам с установленным АФС и артериальными тромбозами в связи с риском рецидивирующих тромбозов DOAC is not recommended for patients with definite APS and arterial thrombosis due to the risk of recurrent thrombosis</p>	5/5 (D)

\*Цифры обозначают уровень доказательности результатов научных исследований, буквы — уровень доказательности принятых рекомендаций.

\*The numbers indicate the level of evidence of scientific research results, the letters indicate the level of evidence of accepted recommendations.

**Примечание.** АВК — антагонист витамина К, АФС — антифосфолипидный синдром, аФЛ — антифосфолипидное антитело, ВТЭ — венозная тромбоземболия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ПОАК — прямой оральный антикоагулянт, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоземболия легочной артерии.

Note. VKA — the vitamin K antagonist, APS — antiphospholipid syndrome, aPL — antiphospholipid antibodies, VTE — venous thromboembolism, INR — international normalized relations, LMH — low molecular weight heparin, DOAC — direct oral anticoagulant, DVT — deep vein thrombosis, PE — pulmonary embolism.

варианте АФС при использовании пероральных антикоагулянтов требуется переключение на терапевтические дозы НМГ до 6-й недели беременности во избежание эмбриотоксического действия. Беременным женщинам с акушерским вариантом АФС показана АСК и/или профилактические дозы НМГ на весь период гестации.

Принятие решения об интенсивности и продолжительности антитромботической профилактики в ситуациях высокого риска является сложной задачей в связи с отсутствием опций для стратификации риска. Выбор оптимального антикоагулянта осуществляется индивидуально после тщательной оценки клинических характеристик и лабораторных параметров пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Keeling D., Mackie I., Moore G.W. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2012;157(1):47–58. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09037.x
- Tripodi A., de Groot P.G., Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment. *J Intern Med* 2011;270(2):110–22. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02362.x
- Koval N., Alves M., Plcido R. et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: systematic review and meta-analysis. *RMD Open* 2021;7(2):e001678. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001678
- Otomo K., Atsumi T., Amengual O. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheumatol* 2012;64(2):504–12. DOI: 10.1002/art.33340
- Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: The global antiphospholipid syndrome score. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388
- Tektonidou M.G., Laskari K., Panagiotakos D.B. et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Care Res* 2009;61(1):29–36. DOI: 10.1002/art.24232

8. Amengual O., Fujita D., Ota E. et al. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 2015;24(11):1135–42. DOI: 10.1177/0961203315578765
9. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
10. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M. et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):92–128. DOI: 10.1007/s11239-015-1309-0
11. Cassia M.A., Alberici F. Prevention of arterial thrombosis recurrence in anti-phospholipid syndrome: Are anti-platelets the answer? *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(6):935–6. DOI: 10.1093/rheumatology/key407
12. Søgaard M., Skjøth F., Nielsen P.B. et al. First trimester anticoagulant exposure and adverse pregnancy outcomes in women with preconception venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *Am J Med* 2022;135(4):493–502.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.10.023
13. Yarrington C.D., Valente A.M., Economy K.E. Cardiovascular management in pregnancy. *Circulation* 2015;132(14):1354–64. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.003902
14. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
15. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
16. Crowther M., Ginsberg J.S., Julian J. et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(26):1133–8. DOI: 10.1056/NEJMoa035241
17. Finazzi G., Marchioli R., Branchaccio V. et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3(5):848–53. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x
18. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291(5):576–84. DOI: 10.1001/jama.291.5.576
19. Cervera R., Serrano R., Pons-Estel G.J. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
20. Wu X., Cao S., Yu B., He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022;33(7):389–401. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001153
21. Cohen H., Hunt B.J., Efthymiou M. et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016;3(9):e426–36. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5
22. Martinelli I., Abbattista M., Bucciarelli P. et al. Recurrent thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies treated with vitamin K antagonists or rivaroxaban. *Haematologica* 2018;103(7):e315–7. DOI: 10.3324/haematol.2017.185132
23. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365–71. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
24. Pengo V., Hoxha A., Andreoli L. et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost* 2021;19(2):531–5. DOI: 10.1111/jth.15158
25. Woller S.C., Stevens S.M., Kaplan D. et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: A randomized trial. *Blood Adv* 2022;6(6):1661–70. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005808
26. Perzborn E., Strassburger J., Wilmen A. et al. *In vitro* and *in vivo* studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005;3(3):514–21. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x
27. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365–71. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333
28. Zuily S., Cohen H., Isenberg D. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2126–37. DOI: 10.1111/jth.14935
29. Beyer-Westendorf J., Tittel L., Bistervels I. et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7(12):e884–91. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6
30. Bala M.M., Celinska-Lowenhoff M., Sztot W. et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10(10):CD012169. DOI: 10.1002/14651858.CD012169.pub3
31. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693–738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830
32. McCormack T., Harrisingh M.C., Horner D. et al. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ* 2020;369:m1565. DOI: 10.1136/bmj.m1565
33. Zuily S., Cohen H., Isenberg D. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(9):2126–37. DOI: 10.1111/jth.14935
34. Testa S., Legnani C., Antonucci E. et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1064–72. DOI: 10.1111/jth.14457
35. Testa S., Paoletti O., Legnani C. et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2018;16(5):842–8. DOI: 10.1111/jth.14001
36. Pastori D., Menichelli D., Cammisotto V. et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and comparison of the international guidelines. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:715878. DOI: 10.3389/fcvm.2021.715878

**Вклад авторов**

А.А. Клименко: анализ и интерпретация данных, руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

Н.А. Шостак: руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

А.С. Гаффарова: анализ литературы, написание рукописи, анализ и интерпретация данных.

**Authors' contributions**

A.A. Klimenko: data analysis and interpretation, management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

N.A. Shostak: management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

A.S. Gaffarova: search for literary sources, writing the text, data analysis and interpretation.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

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

А.С. Гаффарова / A.S. Gaffarova: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

**Конфликт интересов.** Н.А. Шостак является главным редактором журнала «Клиницист» с 2006 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. А.А. Клименко является заместителем главного редактора журнала «Клиницист» с 2023 г., но не имеет отношения к решению о публикации статьи. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Conflict of interests.** Shostak N.A. has been the editor-in-chief of the journal Clinician since 2006 but was not involved in the decision to publish the article. The article passed the journal's peer review procedure. Klimenko A.A. has been deputy editor-in-chief of the journal Clinician since 2023 but was not involved in the decision to publish the article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declared no other conflicts of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

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

XII Всероссийской научно-практической  
конференции «НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

22–23 марта 2024 г.  
Москва

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПОЛИХОНДРИТА

**А. М. Федорова**

*Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский  
университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России,  
Саратов*

*Контакты: А. М. Федорова fedorova.alexandra95@mail.ru*

**Цель работы** – описание клинического случая рецидивирующего полихондрита (РПХ), особенностей течения и сложности диагностики данного заболевания.

**Материал и методы.** *Пациент К.*, 62 лет, в декабре 2021 г. отметил уплотнение с последующим развитием дряблости и деформации правой ушной раковины, снижение слуха. С октября 2022 г. появились боли, отечность, покраснение в области левой ушной раковины; с января 2023 г. – припухание, боли в коленных, лучезапястных, левом локтевом суставах и мелких суставах стоп; с февраля 2023 г. – повышение температуры до 38 °С и уровня С-реактивного белка (СРБ) до 54 мг/л. Консультация оториноларинголога: посттравматическое и инфекционное поражение ушных раковин не выявлено. Лечение антибактериальными препаратами не дало эффекта.

В апреле 2023 г. прошел обследование в стационаре г. Обнинска, где при компьютерной томографии (КТ)

лицевого черепа обнаружено утолщение хряща ушных раковин и слизистой гайморовых пазух, искривление носовой перегородки. Данных о гайморите и деструкции костей не получено. Проведен онкологический поиск, исключена злокачественная патология. Лечение дексаметазоном (8 мг/сут) дало положительный эффект.

После выписки из стационара самостоятельно отменил глюкокортикоидную терапию, а через неделю отметил возобновление лихорадки, воспалительного процесса в левой ушной раковине, присоединение затрудненного глотания, осиплости голоса. По рекомендации ревматолога амбулаторно выполнена КТ гортани, выявившая нарушение структуры щитовидных хрящей, разрежение структуры протяженных зон пластин щитовидного хряща и нечеткость контура в зонах разряжения, равномерное утолщение и уплотнение перихондральных мягких тканей. Начата терапия метилпреднизолоном (МП) в суточной дозе 12 мг.

В мае 2023 г. госпитализирован в ревматологическое отделение ГУЗ «ОКБ» г. Саратова с жалобами на боли, отечность, покраснение левой ушной раковины, зуд правой ушной раковины, их деформацию, затруднение глотания, осиплость голоса, снижение слуха, общую слабость, утомляемость. При поступлении: левая ушная раковина, за исключением мочки, гиперемирована, отечна, правая – дряблая. Обе ушные раковины деформированы. Ревматоидный фактор (РФ)

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

и антинейтрофильные цитоплазматические антитела не выявлены, СРБ 38 мг/л. Другие изменения в общем и бактериологическом анализах крови в пределах нормы. С учетом данных, полученных при обследовании в 2 стационарах и амбулаторно, поставлен диагноз: «РПХ (хроническое течение) высокой степени активности с поражением хрящей ушных раковин и гортани (хондрит, перихондрит), нейросенсорная тугоухость. Серонегативный полиартрит в анамнезе». Лечение: МП 12 мг/сут с увеличением до 24 мг/сут, метотрексат 10 мг/нед подкожно с увеличением дозы до 15 мг/нед, пульс-терапия МП 500 мг № 3, в дальнейшем – ежемесячно. На фоне пятимесячной программной терапии МП исчезла гиперемия и припухание ушных раковин, снизился уровень СРБ, однако сохранялась осиплость голоса (по данным КТ гортани), без положительной динамики, в связи с чем метотрексат был заменен на циклоспорин (200 мг/сут внутрь).

**Результаты.** На январь 2024 г. на фоне терапии положительная динамика: отсутствие отечности, гиперемии ушных раковин, кожного зуда в области ушных раковин, снижения слуха. Пациент вышел на работу. В настоящий момент активность рецидивирующего полихондрита умеренная. Состояние пациента удовлетворительное. Сохраняется деформация правой ушной раковины, осиплость голоса. Планируется продолжение программной терапии МП 1 раз в 3 мес, прием циклоспорина 200 мг/сут, МП 8 мг/сут. Запланирована КТ гортани в динамике.

**Заключение.** Манифестация РПХ у мужчины произошла в возрасте 61 года. Окончательный диагноз установлен спустя 1,5 года после появления первых симптомов заболевания. Поздняя диагностика РПХ явилась причиной деформации правой ушной раковины и привела к развитию прогностически неблагоприятного поражения – хондрита и перихондрита гортани. На фоне комбинированной терапии высокими дозами преднизолона и цитостатическими препаратами наблюдалась медленная положительная динамика клинико-лабораторных показателей, сохранение поражения гортани, что потребовало смены цитотоксического препарата. Диагностика РПХ, а также выбор тактики его ведения представляют большие трудности в силу редкости патологии и непредсказуемости ее течения.

## СМЕШАННЫЙ ФЕНОТИП ОСТЕОАРТРИТА: ЗНАЧИМОСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА

**А.А. Шохин**

ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская городская больница № 1», г. Северодвинск

Контакты: А.А. Шохин *andra.11@yandex.ru*

**Цель работы** – описание случая трудно дифференцируемого рецидивирующего олигоартрита коленных суставов (КС), ассоциированного с профессией, и при-

мера эффективной специфической терапии с применением низких доз метотрексата.

**Материал и методы.** Пациент, 36 лет, профессия – слесарь-сантехник, стаж работы 12 лет. Работа связана с длительным нахождением в вынужденных позах, чаще сидя на корточках, с повышенной нагрузкой на КС и мышцы нижних конечностей. Предъявляет жалобы на увеличение КС в объеме, боли смешанного характера в них (30–70 мм по ВАШ боли в зависимости от положения, более значимо сидя на корточках и при подъеме по лестнице), а также снижение опорной функции в КС. Дебют остеоартрита (ОА) в 2017 г.: возникновение выраженного синовита левого КС; проводилась пункция сустава, эвакуация жидкости и введение бетаметазона внутрисуставно с положительной динамикой в виде разрешения синовита и регресса болевого синдрома. В дальнейшем рецидивы синовитов и артралгий учащались с каждым годом, но пациент продолжал работать по основной специальности, ежедневно используя наколенные ортезы. Длительные курсы локальных и пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

С 2021 г. отмечает выраженное нарастание суставного синдрома: ВАШ боли до 70 мм при нагрузке, синовиты до 5 раз за год и многократные эвакуации жидкости (до 100 мл за раз из каждого КС). В это же время наблюдался у ревматолога: оценена динамика острофазовых показателей (скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка), проведено комплексное обследование, в том числе иммунологическое (РФ, антинуклеарный фактор, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду). Критериальных данных о ревматическом заболевании не получено. Продолжил наблюдаться и лечиться у травматологов с диагнозом «гонартроз». Болевой синдром с 2021 по 2023 г. сохранялся до 50–70 мм по ВАШ. Пациент перманентно получал локальные и пероральные НПВС, суммарно проведено более 20 пункций в КС, в каждый сустав введено по 12 инъекций бетаметазона, одномоментные эвакуации жидкости достигали 220 мл.

**Результаты.** По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) КС от августа 2023 г. установлен пролиферативный синовит. В октябре повторно консультирован ревматологом. С учетом данных МРТ рекомендовано выполнение гистологического исследования синовиальной оболочки. В ноябре проведена артроскопия правого КС с частичной резекцией синовиальной оболочки. В послеоперационный период травматологи провели трехкратное внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты с низким клиническим эффектом. По данным биопсии определен хронический неспецифический синовит. С учетом длительных и частых рецидивов синовитов КС и данных гистологического исследования к терапии добавлен метотрексат (7,5 мг/нед) в пероральной форме. В настоящее время пациент наблюдается у ревматолога

по поводу смешанного фенотипа ОА (воспалительный, хронически болевой, ассоциированный с профессией). Через 8 нед от начала терапии метотрексатом отмечены уменьшение болевого синдрома до 30 мм по ВАШ и частичный регресс припухлости КС. Ввиду наличия фактора вредности («тяжесть трудового процесса») рекомендованы проведение внеочередного освидетельствования в рамках профессиональной пригодности и дальнейшее решение вопроса о медико-социальной экспертизе.

**Заключение.** По данным метаанализа с включением 526 тыс. человек установлено, что такие профессиональные факторы, как поднятие тяжестей, приседание на корточках и подъем по лестнице, могут увеличивать риск развития ОА коленных и тазобедренных суставов. Представленный клинический случай демонстрирует вероятную взаимосвязь заболевания и влияния описанных выше трудовых условий на опорные суставы. Мультидисциплинарное взаимодействие в представленном примере доказывает важность не только достижения целей терапии и реабилитации, но и уменьшения срока временной нетрудоспособности ввиду сокращения рисков, связанных с социальной уязвимостью пациента.

## ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КАК ПРИЧИНА ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

**А.Р. Юняев, А.И. Камардина, В.П. Раужева,  
В.В. Смирнова, А.А. Козлова**

*Кафедра госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского  
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный  
исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва  
Контакты: А.Р. Юняев akhmed.yunyaev@yandex.ru*

**Цель работы** – представление клинического случая легочной эмболии в результате смешанной криоглобулинемии.

**Материал и методы.** Пациент А., 51 год, 14.10.2023 почувствовал давящие боли за грудиной, слабость при наличии одышки и кашля. Госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в анестезиолого-реанимационное отделение ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» с направительным диагнозом «острый коронарный синдром без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиографии». В анамнезе: длительно страдает гипертонической болезнью с максимальными цифрами артериального давления (АД) 215/120 мм рт. ст. (адаптирован к АД 120/80 мм рт. ст.), вирусным гепатитом С (вирусная нагрузка не оценивалась). В 2016 г. перенес операцию металлоостеосинтеза по поводу перелома костей голеностопного сустава, в связи с чем периодически принимает нестероидные противовоспалительные препараты. С сентября 2022 по март 2023 г. находился в зоне боевых действий, где получил

множественные осколочные ранения и спонтанный пневмоторакс в результате взрывной волны.

При осмотре обнаружена пальпируемая геморрагическая сыпь на обеих нижних конечностях, массивные отеки ног и лица. По результатам обследования: тропонин-тест серийно отрицательный, электрокардиография – отсутствие ишемических изменений, эхокардиография – дилатация полостей сердца, фракция выброса левого желудочка – 49 %; диагноз острого коронарного синдрома снят. Учитывая жалобы на одышку, оценен риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) по шкале Geneva (3 балла – низкий риск) и Wells (3 балла – умеренная вероятность). Ввиду повышения уровня D-димера до 1958 нг/мл проведена компьютерно-томографическая (КТ) ангиопульмография: выявлена тромбоэмболия долевых и сегментарных ветвей легочных артерий с обеих сторон. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии не выявлен. Лабораторно: протеинурия 1 г/л, креатинин 223,3 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕПІ 28 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид 13 168 пг/мл, криоглобулины 11,3 МЕ/мл. Принимая во внимание геморрагические высыпания на нижних конечностях, отечный синдром смешанного характера, признаки острого повреждения почек, протеинурию, хронический гепатит С в анамнезе, заподозрен криоглобулинемический васкулит. Пациент переведен в терапевтическое отделение.

**Результаты.** С целью диагностики аутоиммунного поражения почек и верификации диагноза взяты анализы: на антитела (АТ) к С1q-компоненту комплемента, АТ к цитоплазме нейтрофилов и базальной мембране клубочков почек, антинуклеарный фактор. Все показатели были в пределах референсных значений. В отделении пациент получал антикоагулянтную, антигипертензивную, диуретическую терапию, а также иммуносупрессивное лечение глюкокортикоидами с положительной динамикой в виде регрессии явлений васкулита, уменьшения отечного синдрома, стабилизации гемодинамики и функции почек (при выписке СКД-ЕПІ 81 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Пациент выписан под динамическое наблюдение врачей поликлиники по месту жительства.

**Заключение.** Многие данные свидетельствовали о типичной картине ТЭЛА: оперативные вмешательства в анамнезе, отеки нижних конечностей, боль за грудиной, одышка. Однако при тщательном обследовании пациента выявлены 2 компонента триады Мельтцера, характерной для смешанной криоглобулинемии: слабость и геморрагическая пурпура. Кроме того, согласно критериям Монти, обнаружены циркулирующие криоглобулины в крови, системность поражения, маркеры вирусного гепатита С, при этом исключены другие ревматические заболевания, что позволило поставить диагноз «криоглобулинемический

васкулит». Легочная эмболия в данном случае, по всей видимости, возникла из-за повышения вязкости крови в результате большого количества иммуноглобулинов в ней. Описанный случай демонстрирует развитие «типичного» заболевания «нетипичной» этиологии, многообразии клинической картины данной патологии и призывает проводить тщательный дифференциально-диагностический поиск.

## ВАЖНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

**М.Д. Яровой, Ш.М. Умаханова**

*Кафедра преподавания внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*  
**Контакты:** М.Д. Яровой jarovojm@mail.ru

**Цель работы** — описание редко встречающегося в молодом возрасте случая гранулематоза с полиангиитом.

**Материал и методы.** Пациент Д., 17 лет, госпитализирован с жалобами на ежедневный кашель с кровохарканьем, боли в коленных суставах, общую слабость. Последние 2 года беспокоит заложенность носа, которая интерпретировалась как синусит с частыми рецидивирующими кровотечениями из обоих носовых ходов.

**Результаты.** При физикальном обследовании обращало на себя внимание увеличение подчелюстных и передних шейных лимфатических узлов до 1,5 см, безболезненных при пальпации, без изменений кожи над ними, а также необильные влажные звонкие мелкопузырчатые хрипы в нижних и средних отделах легких с обеих сторон. Результаты анализа крови: эозинофилия —  $1,75 \times 10^9/\text{л}$  (17,5 %), лимфоциты 16,2 %, гемоглобин (Hb) 125 г/л, средний объем эритроцита (MCV) 78,3 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) 25,4 пг, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 52 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 45,5 мг/л, билирубин прямой 5,0 мкмоль/л, железо 3,1 мкмоль/л, креатинин 68 мкмоль/л — СКФ по СКД-ЕPI 133,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Назначен кларитромицин в дозе 500 мг/сут. На 5-е сутки отмечены повышение температуры до 39,0 °С, затруднение дыхания, тошнота, кашель при минимальной физической нагрузке.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки в обоих легких полисегментарные перибронхиальные очаги «матового стекла» с участками консолидации в перибронхиальных отделах по типу симптома гало. Лимфатические узлы корней легких и средостения увеличены количественно. На ультра-

звуковом исследовании органов брюшной полости определяются ЭХО-признаки лимфаденопатии. Исключены заболевания, вызванные *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida*; скрининг на острую респираторную вирусную инфекцию отрицательный.

В общем анализе мочи реакция на кровь положительная, число эритроцитов — 31–33 в поле зрения, обильное количество слизи и бактерий. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Протромбиновое время — 16,4 с, международное нормализованное отношение — 1,25. Результаты анализа крови: в динамике нарастание эозинофилии до  $1,85 \times 10^9/\text{л}$  (19,9 %), лейкоцитоз ( $9,3 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфопения (10,8 %), анемия с Hb 94 г/л, значение гематокрита 28,6 %, MCH 26,0 пг, СОЭ 96 мм/ч, СРБ 44,28 г/л.

На 9-е сутки проконсультирован ревматологом, заподозрена аутоиммунная патология. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCAc, ANCAp) — 320 (N < 40). С учетом наличия одышки, кровохарканья, лихорадки, артралгии, данных анамнеза (хроническое течение синусита с рецидивирующими кровотечениями), ухудшения в виде быстро прогрессирующего поражения легких (наличие инфильтратов на КТ-исследовании), вовлечения почек (эритроцитурия — более 5 эритроцитов в поле зрения), положительного анализа на ANCA (4 из 6 критериев EULAR/PRINTO/PReS\*, 2010) был поставлен диагноз: «гранулематоз с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей (хронический синусит с рецидивирующими кровотечениями), легких (геморрагический альвеолит), почек (нефрит), опорно-двигательного аппарата (артралгии коленных, голеностопных суставов), тяжелое обострение (21 балл по шкале BVAS), лихорадочный и астенический синдромы. Железодефицитная анемия средней степени смешанного генеза (постгеморрагическая, анемия хронических заболеваний).

**Заключение.** Трудность в диагностике гранулематоза с полиангиитом Вегенера заключается в его достаточно редкой распространенности среди лиц молодого возраста, а также в отсутствии патогномичных симптомов, характерных для него. Затяжные пневмонии с отсутствием ответа на стандартную терапию необходимо дифференцировать не только с туберкулезом легких, опухолями, интерстициальными заболеваниями легких, но и с легочными проявлениями ревматических заболеваний, в том числе гранулематоза с полиангиитом. Это заболевание диагностируется в первые полгода от его начала лишь в 50 % случаев, тогда как своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия оказывают значимое влияние на прогноз.

\*EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) — Европейский альянс ассоциаций ревматологов, PRINTO (Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation) — Международная педиатрическая ревматологическая организация по клиническим исследованиям, PreS (Paediatric Rheumatology European Society) — Европейское общество детских ревматологов.