

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

ТOM 18  
VOL 18

№ 3

2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

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

КЛИНИЦИСТ ТОМ 18 3 2024 • THE CLINICIAN VOLUME 18 3 2024

# THE CLINICIAN

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



**TGF- $\beta$  В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА МИОКАРДА**

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ  
«ИНЪЕКЦИОННЫХ» НАРКОМАНОВ**

**СПОНТАННАЯ ДИСЕКЦИЯ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ**

**ВЕРТЕБРАЛЬНЫЕ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ**

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

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

№ 3<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)

**Редакторы:** И.К. Пряхина, Н.В. Жукова  
**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.*

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

для публикации правомерной и корректной рекламы.  
Периодичность: 4 выпуска в год.  
ISSN 1818-8338 (Print)  
ISSN 2412-8775 (Online)  
Клиницист. 2024. Том 18.  
№ 3. 1–80.  
© 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://klinistsit.abvpress.ru>

КЛИНИЦИСТ

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

**Гроппа Лилиана Георгиевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. 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 «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

## НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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.

THE CLINICIAN

No 3<sup>VOL. 18</sup>'24

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

# THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

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

**Publisher:** PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

**Publishing office:** Research Institute  
of Carcinogenesis, Floor 3, 24 Kashirskoye  
Shosse, Build. 15, Moscow, 115478.

Tel.: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Editors:** I.K. Pryakhina, N.V. Zhukova

**Proofreaders:** R.V. Zhuravleva, T.N. Pomilukho

**Designer:** E. V. Stepanova

**Maker-up:** O. V. Goncharuk

**Subscription & Distribution Service**

I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

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

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

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

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

Periodicity: 4 issues per year.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Klinitsist. 2024. Vol. 18.

№ 3, 1–80.

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

## DEPUTIES EDITORS

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

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

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

## EXECUTIVE EDITOR

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

**Nadir Ismail 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 of the Department of Polyclinic Therapy, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

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

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

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

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

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

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

## SCIENTIFIC EDITORS

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОБЗОР

- Н.С. Асфандиярова, Р.Р. Шилин*  
**Псориатический артрит (обзор литературы)** .....10
- А.С. Синяева, С.А. Щербакова*  
**Роль молекулярного пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  в прогрессировании фиброза миокарда** .....21

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- А. Гленза, Н.В. Добрынина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.Р. Каминская*  
**Сравнительное изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди обследуемых с артериальной гипертензией в популяции населения Рязанской области (исследование ЭССЕ-РФ-2)** .....29

### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- Е.Ф. Махнырь, Т.В. Казаковцева, Н.С. Чипигина, А.А. Клименко, Н.Ю. Карпова, М.О. Анищенко, В. Мориц*  
**Инфекционный эндокардит «инъекционных» наркоманов: течение, особенности диагностики и лечения (клинический разбор случая заболевания)** .....38
- М.К. Ахвердиева, Е.В. Хоролец, С.В. Шлык, Р.В. Сидоров, И.В. Иванов, И.А. Малоземова, В.А. Новак, С.С. Отруцкий, И.А. Удовенко*  
**Клинический случай спонтанной диссекции коронарной артерии у пациента молодого возраста** .....48

### ЛЕКЦИЯ

- Н.А. Шостак, А.А. Мурадяни, Н.Г. Правдюк, А.В. Аксенова*  
**Вертебральные остеопоротические переломы: дифференциальная диагностика, терапевтические подходы** .....57

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- А.А. Клименко, Н.А. Шостак, Д.А. Андрияшкина, А.А. Кондрашов*  
**Подагра: возможности оптимизации лечения** .....69



## CONTENTS

### REVIEW

- N.S. Asfandiyarova, R.R. Shilin*  
**Psoriatic arthritis (literature review) . . . . . 10**
- A.S. Sinyaeva, S.A. Shcherbakova*  
**The role of the molecular pathway of transforming growth factor  $\beta$  in the progression of myocardial fibrosis . . . . . 21**

### ORIGINAL INVESTIGATION

- A. Glenza, N.V. Dobrynina, K.G. Pereverzeva, S.S. Yakushin, A.R. Kaminskaya*  
**Comparative study risk factors of cardiovascular disease among subjects with arterial hypertension in the population of the Ryazan region (study ESSE of the Russian Federation 2). . . . . 29**

### CASE REPORT

- E.F. Makhnyr, T.A. Kazakovtseva, N.S. Chipigina, A.A. Klimenko, N. Yu. Karpova, M.O. Anishchenko, V. Morits*  
**Infective endocarditis in injection drug users: disease course, diagnostic and clinical aspects (clinical case analysis) . . . . . 38**
- M.K. Akhverdiev, E.V. Khorolets, S.V. Shlyk, R.V. Sidorov, I.V. Ivanov, I.A. Malozemova, V.A. Novak, S.S. Otrutsky, I.A. Udovenko*  
**A clinical case of spontaneous coronary artery dissection in a young patient. . . . . 48**

### LECTION

- N.A. Shostak, A.A. Muradyants, N.G. Pravdyuk, A.V. Aksenova*  
**Vertebral osteoporotic fractures: differential diagnosis, therapeutic approaches . . . . . 57**

### PHARMACOTHERAPY

- A.A. Klimenko, N.A. Shostak, D.A. Andriyashkina, A.A. Kondrashov*  
**Gout: possibilities of treatment optimization . . . . . 69**

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K721>

## ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.С. Асфандиярова, Р.Р. Шилин

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

**Контакты:** Наиля Сайфуллаевна Асфандиярова [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

Псориатический артрит (ПА) представляет собой хроническое иммуновоспалительное прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, наблюдаемое при псориазе, с вовлечением суставов (артрит), позвоночника (спондилит) и энтезов (энтезит). Этиология ПА неизвестна, однако патогенез изучен детально. Под влиянием внешних факторов, таких как инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы), нервно-психический стресс, травмы, лекарственные препараты, изменение микробиоты кишечника и других, у генетически предрасположенных лиц наблюдается активация системы иммунитета как врожденного, так и приобретенного. В настоящее время выделяют 5 клинических форм ПА: преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, дистальная форма; мутилирующий артрит; псориатический спондилит; асимметричный моно-олигоартрит; симметричный полиартрит, ревматоидоподобная форма. Наряду с характерными симптомами поражения кожи и суставов, пациенты с ПА отмечают снижение качества жизни, общее недомогание, повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, снижение массы тела, встречаются признаки коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания). Артриты сопровождаются тендинитами, синовитами, энтезитами. Изолированное поражение позвоночника (псориатический спондилит) встречается редко, обычно оно сочетается с периферическим артритом, характеризуется болями в позвоночнике, нарушением функции, деформациями позвоночника. Дифференциальная диагностика проводится с ревматоидным артритом, подагрой, анкилозирующим спондилитом, полиостеоартритом, инфекционными формами поражения суставов, поражением суставов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Терапия ПА должна включать медикаментозное, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение. Обычно лечение ПА начинают с использования таких препаратов, как метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин, циклоспорин А. Как вспомогательные средства используют нестероидные противовоспалительные препараты и внутрисуставное введение глюкокортикоидов, их относят к симптомомодифицирующим препаратам, они частично улучшают качество жизни пациента, уменьшают боль, но мало влияют на прогрессирование патологического процесса. При отсутствии эффекта от ранее проводимого лечения используют генно-инженерные биологические препараты.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, классификация, патогенез, врожденный иммунитет, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, клиника, диагностика, лечение, генно-инженерный биологический препарат

**Для цитирования:** Асфандиярова Н.С., Шилин Р.Р. Псориатический артрит (обзор литературы). Клиницист 2024; 18(3):10–20.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K721>

### Psoriatic arthritis (literature review)

*N.S. Asfandiyarova, R.R. Shilin*

*I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia*

**Contacts:** Nailya Sayfullaevna Asfandiyarova [n.asfandiyarova2010@yandex.ru](mailto:n.asfandiyarova2010@yandex.ru)

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-inflammatory progressive disease of the musculoskeletal system observed in psoriasis, which affects the joints, spine and entheses; it occurs in the form of arthritis, dactylitis, enthesitis, and can also manifest as spondylitis or sacroiliitis. The etiology of PsA is unknown, but the pathogenesis has been studied in more detail. Under the influence of external factors, such as infectious agents (viruses, bacteria, fungi), neuropsychic stress, injuries, drugs, changes in intestinal microbiota, etc., genetically predisposed individuals experience activation of the immune system, both congenital and acquired. Currently, there are 5 clinical forms of PsA: predominantly lesion of the distal interphalangeal joints of the hands and feet, distal form; mutilating arthritis; psoriatic spondylitis; asymmetric mono-oligoarthritis; symmetrical polyarthritis, rheumatoid-like form. Along with the characteristic symptoms

of skin and joint damage, patients with PsA note a decrease in the quality of life, general malaise, fever, enlarged lymph nodes, weight loss, signs of comorbid pathology (obesity, diabetes, cardiovascular diseases). Arthritis is accompanied by tendinitis, synovitis, enthesitis. Isolated spinal damage (psoriatic spondylitis) is rare, it is usually combined with peripheral arthritis, characterized by pain in the spine, dysfunction, curvature. Differential diagnostics are carried out with rheumatoid arthritis, gout, ankylosing spondylitis, polyosteoarthritis, infectious forms of joint damage, joint damage in chronic inflammatory bowel diseases. Treatment of PsA should include medication, physiotherapy and spa treatment. Usually, treatment of PsA begins with the use of such drugs as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, cyclosporine A; non-steroidal anti-inflammatory drugs and intra-articular administration of glucocorticosteroids are used as an auxiliary agent, they are classified as symptom-modifying drugs, they partially improve the patient's quality of life, reduce pain, but have little effect on the progression of the pathological process. In the absence of an effect from previously conducted treatment and contraindications, genetically engineered biological drugs are used.

**Keywords:** psoriatic arthritis, classification, pathogenesis, innate immunity, cellular immunity, humoral immunity, clinical presentation, diagnostics, treatment, genetically engineered biological drug

**For citation:** Asfandiyarova N.S., Shilin R.R. Psoriatic arthritis (literature review). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3): 10–20. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K721>

## Введение

Псориаз описан еще Гиппократом и встречается примерно у 2–3 % населения, у 5–42 % из них наблюдается поражение суставов, при этом часто оно не привлекает внимания дерматологов и не диагностируется, что, безусловно, создает определенные проблемы для постановки диагноза и проведения лечения. В России псориазический артрит (ПА) встречается у 5,7 % больных псориазом, а заболеваемость составляет 1,8 на 100 тыс. населения [1]. Псориаз сам по себе создает психоэмоциональные нарушения [2], а присоединение поражения суставов утяжеляет состояние пациентов. ПА является серьезной медико-социальной проблемой из-за снижения качества жизни, инвалидизации, повышения смертности. Это связано не только с тем, что примерно у трети больных псориазом он не диагностируется и, соответственно, лечение не проводится, а патология прогрессирует, но и с тем, что у части больных ПА предшествует поражению кожи, что также создает трудности в определении причины артропатии и проведении лечения.

Несмотря на многочисленные исследования, лечение больных ПА представляет большие сложности ввиду многочисленных вопросов, касающихся этиологии, некоторых аспектов патогенеза, что и определяет различие в результатах лечения. Кроме того, отсутствуют четкие критерии риска развития ПА, что не позволяет разработать оптимальные схемы профилактических мероприятий.

Псориазический артрит представляет собой хроническое иммуновоспалительное прогрессирующее заболевание, наблюдаемое при псориазе, при котором могут возникать артрит, дактилит (диффузное утолщение пальцев кистей, стоп), энтезит (воспаление энтезов – мест прикрепления связок к кости), спондилит или сакроилеит [3, 4].

Псориазический артрит одинаково часто встречается у мужчин и женщин, однако ряд исследователей сообщают о гендерном различии с преобладанием

либо мужчин, либо женщин [5]. Возраст пациентов колеблется в пределах 30–50 лет, хотя ПА может наблюдаться в любом возрасте. Обычно ПА развивается у пациентов с псориазом (70–80 %), но примерно в равном проценте случаев встречается и одновременная манифестация симптомов псориаза и ПА либо ПА может предшествовать кожным проявлениям заболевания.

## Этиология и патогенез псориазического артрита

Патогенез ПА тесно связан с патогенезом псориаза (отличие, возможно, заключается в направленности иммунной реакции на различные антигены), и механизм развития патологического процесса обусловлен взаимоотношением 3 факторов: наследственной предрасположенности, воздействия внешних факторов и метаболических нарушений, при этом наибольшие изменения наблюдаются в коже, синовиальной оболочке и костной ткани [6].

О генетической предрасположенности говорит ассоциация ПА с рядом аллелей генов HLA: PSORS1 HLA, HLA-B13, HLA-B16, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B37, HLA-Cw6, HLA-DR4 и HLA-DR7 и др. При этом наибольшая связь ПА наблюдается у носителей HLA-B27, такой ассоциации у больных псориазом без ПА не отмечено. Носительство варианта аллеля HLA-B27, а именно HLA-B27:05:02 ассоциируется с риском развития энтезита, остеолита, дактилита. Также, в отличие от больных псориазом, при ПА чаще отмечается носительство HLA-B39, HLA-B8, HLA-B13, HLA-B38. Значимая связь ПА с носительством аллелей HLA, возможно, обуславливает развитие аутоиммунного феномена по отношению к антигенам тканей суставов [7–21]. При этом различные антигены главного комплекса гистосовместимости либо обуславливают повышенный риск развития псориаза, либо отвечают за изменение реакции системы врожденного или адаптивного иммунитета на те или иные внешние факторы.

Под влиянием внешних факторов, таких как инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы), нервно-психический стресс, травмы, прием лекарственных препаратов (интерфероны, гормональные пероральные контрацептивы и др.), изменение микробиоты кишечника и других, у генетически предрасположенных лиц наблюдается активация системы иммунитета [22–25]. При воздействии антигена вначале активируется система врожденного иммунитета, включая клеточные и гуморальные факторы (лизоцим, система комплемента, естественные киллеры, моноциты, макрофаги и др.). При отсутствии эффекта по элиминации антигена или хроническом повреждении ткани и появлении нехарактерных для организма дефектных кератиноцитов, измененных антигенов периаутоартрикулярных тканей подключается и адаптивная система иммунитета. Антигенпрезентирующая клетка поглощает антиген, перерабатывает и передает пептид в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости I или II класса Т-лимфоцитам и совместно с костимулирующими сигналами активирует их. Презентация антигена и активация Т-лимфоцитов происходят в периферических лимфатических узлах, и в зависимости от направленности аутоагрессии развивается кожная форма псориаза, либо суставная, либо их сочетание. Не исключается и вероятность молекулярной мимикрии в развитии аутоиммунной реакции, когда антигены микробов незначительно отличаются от тех или иных антигенов организма. В этом случае реакция системы иммунитета на внешний фактор (инфекция) у генетически предрасположенных лиц приводит к развитию аутоагрессии против собственных тканей.

В настоящее время известно несколько субпопуляций Т-лимфоцитов, выполняющих различные функции и вырабатывающих различные цитокины, принимающие участие в развитии патологического процесса. К ним относятся CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, осуществляющие вспомогательную роль и подразделяющиеся, в свою очередь, на Th1, Th2, Th17, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup> (Treg) клетки (Т-регуляторные клетки).

Th1-лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), интерлейкины (IL) 1, 2, 6, 10, 17, 23 и др. Провоспалительные цитокины синтезируются также макрофагами, моноцитами, тучными клетками, дендритными клетками (включая и клетки Лангерганса), полиморфонуклеарными клетками, НК-клетками, кератиноцитами и эндотелиальными клетками, при этом среди провоспалительных цитокинов центральную роль играет именно TNF- $\alpha$ .

Th2-лимфоциты вырабатывают противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-13 и др., трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

Th17-лимфоциты принимают участие в развитии как воспаления, так и аутоиммунных реакций. Они вырабатывают ряд цитокинов, играющих важную роль

в патогенезе ПА (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23), и наряду с TNF- $\alpha$  могут вызывать образование остеокластов. Л.Н. Шилова и соавт. отмечают корреляцию уровня IL-17 с активностью патологического процесса при ПА. Однако исследователи в качестве контрольной группы включали здоровых лиц и остается неясным результат сравнения аналогичных показателей больных с псориазом, но без ПА [26].

Treg-лимфоциты – особая группа клеток с иммуносупрессивным эффектом. Они либо непосредственно подавляют активность остальных Т-лимфоцитов, либо супрессия обусловлена действием IL-10 или TGF- $\beta$ . Дефект этой группы клеток может приводить к развитию аутоагрессии. Показана значимость снижения активности Treg при ряде аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит и псориаз [27, 28]. Несмотря на то что их число в крови не отличается от нормы, тем не менее при псориазе их активность в коже выше, что не исключает их роли в генезе патологического процесса при псориазе.

Помимо CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в патогенезе как псориаза, так и ПА принимают участие CD8<sup>+</sup>-клетки, оказывающие цитотоксический эффект на поврежденные или видоизмененные клетки собственного организма. Е. Colombo и соавт., исследуя циркулирующие CD8<sup>+</sup>-лимфоциты, продемонстрировали их преобладание у больных ПА по сравнению с аналогичными показателями у больных псориазом, при этом было повышено число клеток, синтезирующих именно IFN- $\gamma$ , тогда как у больных ревматоидным артритом было повышено число CD8<sup>+</sup>-клеток, синтезирующих IL-17. Различий в этих 3 группах больных по синтезу IL-22 не отмечено [29]. Предполагается, что при ПА преобладающим типом реакции является воспаление, а при ревматоидном артрите – аутоагрессия. В то же время в экспериментальной модели на мышах была доказана роль IL-17 в патогенезе псориаза и ПА [30]. О взаимосвязи поражения кожи при псориазе и развитии ПА также свидетельствует факт увеличения числа Т-клеток памяти резидентов кожи при последнем, что может свидетельствовать о роли кожных изменений в развитии ПА [31].

Инфильтрат кожи включает активированные Т-клетки, локализующиеся в сосочковом слое дермы, которые обнаруживают также в субсиновиальной ткани и местах прикрепления связок, преимущественно периваскулярно, при этом CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоциты преобладают в тканях, тогда как CD8<sup>+</sup>-лимфоциты – в синовиальной жидкости [32].

НК-Т-лимфоциты, несущие Т-клеточные рецепторы и рецепторы НК-клеток (CD94, CD161), обладают цитотоксичностью, секретируют ряд цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13) и имеют двойкий эффект при воспалении. С одной стороны, они могут активировать синтез провоспалительных, а с другой – противовоспалительных цитокинов.

В-лимфоциты также принимают участие в патогенезе ПА, хотя оно и не столь значительное. Превращаясь в плазматические клетки, В-лимфоциты синтезируют антитела, которые, соединяясь с антигеном, создают иммунные комплексы, и при определенных условиях иммунные комплексы «оседают» в сосудах, что приводит к развитию иммунокомплексной патологии. С другой стороны, были обнаружены антитела, вступающие в реакцию с антигенами кератиноцитов и энтезов у больных ПсА, что объясняет механизм участия аутоиммунных реакций в патогенезе заболевания [20, 33].

Моноциты-макрофаги также играют важную роль в развитии как псориаза, так и ПА [34].

Таким образом, в патогенезе ПА важную роль, наряду с генетической предрасположенностью, играют врожденный и адаптивный иммунитет. Однако открытым остается вопрос, почему страдает именно опорно-двигательный аппарат. Не исключено, что объяснение кроется в том, что в поддержании воспаления ключевая роль принадлежит матриксным металлопротеиназам, разрушающим межклеточный матрикс и способствующим деструкции хрящевой и костной тканей [35]. Это приводит к появлению антигенов разрушенных периакуляриальных тканей, способствуя сенсibilизации лимфоцитов и дальнейшему персистенции патологического процесса. Была показана роль цитокинов, а также матриксных металлопротеиназ в развитии раннего ПА. В частности, A. Fraser и соавт. показали прямую взаимосвязь между уровнем TNF- $\alpha$ , матриксных металлопротеиназ и маркерами разрушения коллагена [36].

M. Skougaard и соавт. на основании результатов исследования системы иммунитета разделяют ПА на 4 фенотипа [37]. По их предположению, при 1-м фенотипе (примерно у четверти больных) ведущая роль принадлежит Th17-лимфоцитам, Treg-клеткам памяти, дендритным клеткам и моноцитам. Этот фенотип ассоциируется с более длительным течением заболевания и высокой активностью процесса по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis, индекс активности псориатического артрита). При 2-м фенотипе основное значение в патогенезе заболевания имеют Th1-лимфоциты, наивные Treg-клетки и клетки памяти. В этом случае длительность заболевания короче. С Th1, Th17 и CD8<sup>+</sup>-Т-клетками ассоциирован 3-й фенотип, а 4-й фенотип характеризуется обратной корреляцией CD8<sup>+</sup>-Т-клетками и естественными киллерами.

### Классификация псориатического артрита

Подробная классификация ПА, изложенная в работе В.А. Молочкова и соавт., дает полное представление о характере ПА [38]. Однако в клинической практике чаще используется классификация, приведенная в клинических рекомендациях (2024) [4], согласно которой в настоящее время выделяют 5 клинических форм ПА:

- преимущественное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, дистальная форма (L40.5, M07.0);
- мутилирующий артрит (L40.5, M07.1);
- псориатический спондилит (L40.5, M07.2);
- асимметричный моно-олигоартрит (L40.5, M07.3);
- симметричный полиартрит, ревматоидоподобная форма (L40.5, M07.3).

Последние 2 формы кодируются по Международной классификации болезней как «Другие псориатические артропатии».

### Клинические проявления псориатического артрита

Манифестация клинических проявлений ПА может быть как острой, так и постепенной. Факторами риска ПА являются хронические инфекции, стресс, травмы кожи и суставов, нарушения углеводного, липидного, белкового обмена, иммунодефициты, а также мужской пол, возраст до 30 лет, наличие признаков псориаза [3].

Наряду с характерными симптомами поражения кожи и суставов, пациенты с ПА отмечают снижение качества жизни, часто жалуются на общее недомогание, повышение температуры тела (обычно при спондилоартрите), увеличение лимфатических узлов, снижение массы тела [39, 40]. Часто имеется коморбидная патология (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания).

Клинические проявления ПА зависят от формы поражения.

При преимущественном поражении дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (дистальная форма) характерны поражение суставов с болями и припуханием суставов, ограничение подвижности. Эта форма встречается редко.

Для мутилирующего артрита характерной чертой является остеолит (резорбция поверхности сустава), что и определяет укорочение пальцев и их подвывихи. Эта форма ПА также встречается редко.

При поражении крупных суставов, асимметричном моно-олигоартрите в патологический процесс обычно вовлекаются коленные, локтевые, голеностопные, лучезапястные суставы, при осмотре выявляются припухлость, болезненность, нарушение движения в суставе. В крупных суставах патологический процесс возникает значительно чаще.

Симметричный полиартрит (ревматоидоподобная форма) напоминает картину ревматоидного артрита с симметричным поражением суставов.

Изолированное поражение позвоночника (псориатический спондилит) встречается редко, обычно оно сочетается с периферическим артритом, характеризуется воспалительной болью в позвоночнике; нарушается функция, в отсутствие лечения постепенно развивается деформация позвоночника.

При воспалении энтезов больные жалуются на боль в данной области, иногда наблюдается припухлость.

Помимо поражения кожи и суставов у пациентов возможно поражение глаз (конъюнктивит, увеит), слизистых оболочек (стоматит, глоссит), сердечно-сосудистой системы (аортит, недостаточность аортального клапана, миокардит, перикардит), почек (гломерулонефрит) [4, 40–42]. Часто наблюдается коморбидная патология.

### Диагностика псориатического артрита

Для установления диагноза ПА используют классификационные критерии CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), разработанные группой исследователей в 2006 г. [43].

Пациенту устанавливается диагноз ПА, если наряду с воспалительным поражением опорно-двигательного аппарата (суставы, позвоночник, энтезы) у него выявляется псориаз в настоящем (2 балла) или прошлом (1 балл) либо у его родственников имеется псориаз (1 балл), отмечается псориатическая ониходистрофия (1 балл), отсутствует ревматоидный фактор (1 балл), наблюдается дактилит (1 балл) и при рентгенологическом исследовании обнаруживается неостеогenez (1 балл). При наличии 3 баллов устанавливается диагноз ПА (табл. 1) [4].

Поражение кожи оценивается по индексу площади и тяжести кожного псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI). О степени активности патологического процесса можно судить и по уровню С-реактивного белка (СРБ), и по скорости оседания эритроцитов (СОЭ), однако необходимо учитывать неспецифичность этих показателей ввиду их повышения при ряде патологических процессов (воспаление асептическое и инфекционное, онкологические заболевания и др.), не связанных непосредственно с псориазом и ПА.

Представляет интерес определение степени активности ПА с учетом клинических показателей и СОЭ, как при других формах поражения суставов [44]: I степень – минимальные клинические проявления поражения суставов, СОЭ менее 20 мм/ч; II степень – умеренные клинические проявления поражения суставов, СОЭ 20–40 мм/ч; III степень – выраженные клинические проявления поражения суставов, СОЭ более 40 мм/ч.

**Лабораторная диагностика** включает методы, не позволяющие установить диагноз ПА, так как являются неспецифичными. В то же время они помогают определить степень тяжести состояния пациента, активность патологического процесса, наличие коморбидной патологии. Пациентам необходимо провести общий анализ крови, биохимический анализ крови (включая определение мочевой кислоты для исключения подагры), определить уровень СРБ, исследовать синовиальную жидкость при возможности ее получения. При выявлении ревматоидного фактора необхо-

Таблица 1. Критерии псориатического артрита (КАСПАР, 2006)

Table 1. Criteria for psoriatic arthritis (CASPAR, 2006)

Критерий Criteria	Балл Score
Псориаз: Psoriasis:	
псориаз в момент осмотра psoriasis at the time of examination	2
псориаз в анамнезе history of psoriasis	1
семейный анамнез псориаза family history of psoriasis	1
Псориатическая дистрофия ногтей, точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз Psoriatic nail dystrophy, pitting, onycholysis, hyperkeratosis	1
Отрицательный ревматоидный фактор (кроме латекс-теста) Rheumatoid factor negative (except latex test)	1
Дактилит (припухлость всего пальца в момент осмотра) Dactylitis (swelling of the entire finger at the time of examination)	1
Дактилит в анамнезе History of dactylitis	1
Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп Radiologic signs of extra-articular bone proliferation in the form of marginal growths (except osteophytes) on radiographs of hands and feet	1

димо для исключения диагноза ревматоидного артрита определить уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду. У некоторых пациентов с ПА выявляется антиген HLA-B27.

Показатели СОЭ и СРБ, наряду с информацией о степени активности ПА, при их повышении могут свидетельствовать о плохом прогнозе [4].

Иммунологические методы исследования при ПА не относятся к обязательным, однако в ряде случаев они могут оказать существенную помощь при проведении дифференциального диагноза для исключения аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, системная склеродермия и др. С помощью проточной цитофлуориметрии можно оценить количественную характеристику популяции и субпопуляции клеток системы иммунитета. Используются иммунохимические и иммуногистохимические методы для определения активности цитокинов (иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ, мультиплексный иммунный анализ и др.).

При проведении исследования системы иммунитета при ПА была выявлена гиперактивация врожденного и адаптивного иммунитета, что проявлялось в увеличении числа естественных киллеров и цитотоксических клеток (CD16<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов),

уменьшении уровня иммуноглобулинов, повышении концентрации циркулирующих иммунных комплексов вне зависимости от возраста [45–47].

**Инструментальная диагностика** включает рентгенологическое исследование периферических суставов и позвоночника. На рентгенограммах оценивается состояние энтезов и сухожилий. Для выявления поражения сухожилий и энтезов более рационально использовать магнитно-резонансную томографию и ультразвуковые методы исследования.

При рентгенологическом исследовании суставов обнаруживают сужение суставных щелей, узур, остеопороз, остеолитический мелкий костный, наличие вывихов и подвывихов, в тяжелых случаях — анкилозов; отмечаются изменения и мягких тканей.

Неблагоприятными прогностическими факторами являются полиартрит, наличие эрозий при рентгенографическом исследовании, повышение СОЭ/СРБ в крови, дактилит, ониходистрофия, функциональные нарушения.

### Дифференциальная диагностика псориатического артрита с другими заболеваниями суставов

Псориатический артрит необходимо дифференцировать с ревматоидным артритом, подагрой, анкилозирующим спондилитом, полиостеоартритом, реактивными артритами, поражением суставов при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).

Для остеоартрита характерным признаком является связь с возрастом, ожирением, им чаще страдают женщины. Для данной патологии свойственна стартовая боль, уменьшающаяся по мере движения, присущее поражение крупных суставов, обычно симметричное. При рентгенологическом исследовании выявляются остеосклероз, наличие остеофитов, истончение хряща. СОЭ и СРБ обычно в пределах нормальных значений.

Ревматоидным артритом чаще страдают женщины, болезнь обычно дебютирует с поражения мелких суставов с характерными клиническими проявлениями при прогрессировании патологического процесса (ульнарная девиация, «шея лебедя», «бутоньерка»). Поражение суставов симметричное, реже встречаются поражение внутренних органов и наличие подкожных ревматоидных узелков. Для ревматоидного артрита характерным признаком является наличие ревматоидного фактора в высоком титре (однако следует помнить о 10–15 % больных ПА с наличием его в крови и отсутствием у небольшой части больных ревматоидным артритом), а также антител к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для подагрической артропатии свойственна гиперурикемия. Данной патологией обычно страдают мужчины. В дебюте поражение первого плюснефаланго-

вого сустава стопы, первая атака обычно заканчивается через 5–7 дней. Отмечается образование подкожных тофусов, сакроилеит не характерен. Часто выявляются коморбидная сердечно-сосудистая патология, ожирение. Во внутрисуставной жидкости обнаруживаются кристаллы уратов натрия. При рентгенологическом исследовании суставов при подагре выявляются субкортикальные кисты, остеолиты.

Для реактивных артритов характерна взаимосвязь поражения суставов и наличия инфекции мочевыделительной системы, вызванной чаще хламидиями и уреоплазмой, или инфекции пищеварительного тракта, вызванной шигеллами, сальмонеллами, клостридиями, дизентерийной палочкой. При инфекции мочевыделительной системы чаще болеют мужчины молодого возраста, отмечается одновременное поражение глаз, при обследовании урогенитального тракта выявляются урогенитальный хламидиоз или антитела к ним при исследовании крови. При инфекционном поражении пищеварительного тракта также может развиваться реактивный артрит. Обычно эта патология чаще наблюдается у женщин, ей предшествуют клинические проявления со стороны кишечника. Копрологическое исследование на выявление возбудителей инфекций или серологическое исследование позволяют установить диагноз.

При проведении дифференциального диагноза необходимо помнить и об инфекционных артритах, вызванных туберкулезной или гонококковой инфекцией. При этом у больных наблюдаются характерные признаки основного заболевания.

Анкилозирующему спондилиту присуща ассоциация заболевания с HLA-B27, который может встречаться и у больных ПА. Вместе с тем сакроилеит при псориазе чаще протекает бессимптомно и прогрессирует медленнее. Анкилозирующим спондилитом чаще страдают мужчины; болезнь обычно проявляется в молодом возрасте; сакроилеит чаще двусторонний; при рентгенологическом исследовании синдесмофиты симметричные, тонкие, двусторонние. При ПА сакроилеит чаще односторонний, синдесмофиты более грубые. Не исключается и сочетание ПА и анкилозирующего спондилита.

Трудность дифференциальной диагностики поражения опорно-двигательного аппарата при ПА и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) в первую очередь связана с тем, что поражение суставов, позвоночника может предшествовать появлению как псориаза, так и ВЗК (у 26 %). Поражение суставов наблюдается в 2–49 % случаев ВЗК. Артриты чаще асимметричные, мигрирующие, поражаются главным образом крупные суставы нижних конечностей, без значительных последствий для них, однако может наблюдаться и симметричное поражение суставов, особенно верхних конечностей. Основным отличием поражения суставов у пациентов с ВЗК является отсутствие

их выраженной деформации. Сакроилеит часто протекает бессимптомно, не ассоциирован с HLA-B27. Анкилозирующий спондилит чаще встречается у мужчин и обычно ассоциируется с HLA-B27 [41, 48–50].

### Лечение

Псориатический артрит относится к системным прогрессирующим воспалительным заболеваниям с участием аутоиммунных механизмов, поэтому он требует использования современных методов лечения, оказывающих влияние на все звенья патогенеза. Терапия ПА должна включать медикаментозное, физиотерапевтическое и санаторно-курортное лечение. Несмотря на отсутствие информации об этиологии псориаза и ПА, при лечении учитываются механизмы развития патологического процесса [4, 20]. Для лечения таких пациентов используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (диклофенак, мелоксикам, нимесулид, ибупрофен, целекоксиб, эторикоксиб и др.), базисные противовоспалительные препараты (антиметаболиты: метотрексат; иммунодепрессанты: лефлуномид), таргетные синтетические противовоспалительные препараты (ингибитор фосфодиэстеразы 4: апремиласт; ингибиторы янус-киназ: тофацитиниб, упадацитиниб), генно-инженерные биологические препараты (ингибиторы TNF- $\alpha$ : адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, инфликсимаб; ингибиторы IL: секукинумаб, гуселькумаб, устекинумаб, нетакимаб), внутрисуставное введение системных глюкокортикоидов (ГК).

Практически все исследователи подчеркивают необходимость индивидуального подхода к выбору препаратов с учетом системности поражения и наличия противопоказаний. Обычно лечение ПА начинают с препаратов, применяемых при ревматоидном артрите (метотрексат, лефлуномид, циклоспорин А), в качестве вспомогательного средства используют НПВП и внутрисуставное введение ГК. Однако доказательной базы эффективности такого метода лечения нет и большой эффективности от применения этих препаратов не отмечено. НПВП и ГК относят к симптомомодифицирующим препаратам, т.е. они частично улучшают качество жизни пациента, уменьшают боль, воспаление, но, к сожалению, мало влияют на прогрессирование патологического процесса. При назначении НПВП, как и других препаратов, учитывают наличие противопоказаний. В частности, при патологии органов желудочно-кишечного тракта назначают селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, при патологии сердечно-сосудистой системы – ингибиторы циклооксигеназы 1 с обязательным приемом ингибиторов протонной помпы. При отсутствии эффекта в течение 4–12 нед назначают другие препараты, такие как апремиласт, тофацитиниб, упадацитиниб, ингибиторы TNF- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт и др.), ингибиторы IL (нетакимаб, гуселькумаб и др.).

При ПА в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза назначается метотрексат в дозе 10 мг/нед с постепенным ее увеличением по 5 мг каждые 2–4 нед до максимальной дозы 25 мг/нед. Для безопасности терапии желателен контроль общего и биохимического анализов крови каждые 2 нед в течение 2 мес, а затем каждые 3 мес. Через 24 ч после приема метотрексата необходимо назначить больному фолиевую кислоту (витамин B<sub>9</sub>) в дозе 5–10 мг, так как метотрексат является антагонистом фолиевой кислоты.

Менее эффективными в лечении больных ПА показали себя другие препараты. Лефлуномид применяют в дозе 100 мг/сут в течение 3 дней, затем продолжают в дозе 10–20 мг/сут. Для безопасности терапии желателен контроль артериального давления, общего и биохимического (аланинаминотрансфераза) анализов крови. Сульфасалазин начинают с дозы 0,5 г/сут, постепенно увеличивая до 2,0 г/сут. Оценивать эффект от проводимой терапии необходимо каждые 4–8 нед [4].

При отсутствии эффекта от ранее проводимого лечения и противопоказаний используют селективные иммунодепрессанты. Среди них своей эффективностью при ПА с дактилитом и/или энтезитами выделяется ингибитор фосфодиэстеразы 4 – апремиласт. Апремиласт назначают по схеме: в 1-й день 10 мг утром, во 2-й день 10 мг утром и вечером, в 3-й день 10 мг утром и 20 мг вечером, в 4-й день 20 мг утром и вечером, в 5-й день 20 мг утром, 30 мг вечером, далее по 30 мг утром и вечером длительное время.

Для лечения ПА используют и ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, упадацитиниб). Влияя на передачу сигнала ряда цитокинов на клетки-мишени, эти препараты оказывают видимый эффект не только на кожные проявления псориаза, но и на патологию опорно-двигательного аппарата. Тофацитиниб назначается в дозе 5 мг 2 раза в сутки в сочетании с метотрексатом. Упадацитиниб рекомендуется в дозе 15 мг/сут в комбинации с метотрексатом или без него.

Учитывая участие провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в генезе заболевания, необходимо использование ингибиторов данного цитокина. В настоящее время применяются следующие препараты: адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, инфликсимаб. Их использование оказывает положительное действие на течение не только ПА, но и псориаза. Инфликсимаб назначается в дозе 5 мг/кг внутривенно капельно на 0, 2, 6-й неделях и далее каждые 8 нед. Адалимумаб в дозе 40 мг вводится подкожно каждые 2 нед.

Для ингибиции IL-17, определяющего как воспаление, так и участие аутоиммунных реакций в патогенезе ПА, используются его ингибиторы – секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб. Секукинумаб в дозе 150 мг вводится подкожно на 0, 1, 2, 3-й неделях, далее 1 раз в месяц в качестве поддерживающей дозы, иногда в сочетании с метотрексатом. Нетакимаб используется в дозе 120 мг 1 раз в неделю на 0, 1, 2-й неделях, затем



1 раз в 2 нед до 10 включительно, далее препарат вводится 1 раз в месяц [4].

Применение генно-инженерного препарата, блокатора IL-23, также позволяет достичь контроля над псориазом, устранить артралгии, нормализовать лабораторные показатели воспалительной активности (СРБ, СОЭ). Гуселькумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, селективно взаимодействующее с p19-субъединицей IL-23. За счет блокады IL-23 гуселькумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, снижает исходно повышенные уровни IL-17A, IL-17B и IL-22 у пациентов с активным ПА. Гуселькумаб назначается подкожно в дозе 100 мг, следующая инъекция через 4 нед и далее 1 раз в 8 нед.

Устекинумаб снижает индуцированную IL-12 и IL-23 экспрессию клеточных поверхностных маркеров, которые отвечают за миграцию, активацию, выброс цитокинов. Данный препарат особенно эффективен в терапии активных энтезитов у пациентов с ПА. Доза устекинумаба составляет 45 мг подкожно, 2-е введение через 4 нед, далее каждые 12 нед [4].

Внедрение в медицинскую практику генно-инженерной биологической терапии изменило парадигму лечения ПА. Отмечается выраженный положительный эффект данных препаратов при артрите, дактилите, энтезите.

Генно-инженерные биологические препараты высокоэффективны, но, к сожалению, обладают рядом побочных эффектов. В связи с этим необходимо регулярно проводить контроль общего и биохимического анализов крови (особенно показателей печени и почек). С учетом иммунодепрессивного эффекта препаратов повышается риск инфекционных и онкологических заболеваний, что также необходимо принимать во внимание. Перед использованием генно-инженерных биологических препаратов обязательно выполнение следующих исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастроуденоскопия, рентгенография органов грудной клетки, проведение туберкулиновой пробы и исследование на инфекцию вируса иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С. Обязательно исключение беременности.

В настоящее время в целях достижения ремиссии или снижения активности патологического процесса рекомендовано начинать лечение с метотрексата. При наличии тяжелой формы псориаза и артрита рекомендовано использовать биологические генно-инженерные препараты, в частности ингибиторы IL-17A (секукинумаб).

Лечение периферического артрита при низкой активности ПА включает НПВП и противоревматические препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), кортикостероиды системного действия (внутрисуставно); при умеренной и высокой активности добавляются иммунодепрессанты, генно-инженерные препараты. Лечение спондилита при низкой активности включает НПВП и противоревматические препараты, физиотерапию, лечебную физкультуру; при умеренной или высокой активности добавляются иммунодепрессанты, генно-инженерные препараты. Лечение энтезита при низкой активности и без выраженных функциональных нарушений включает НПВП, противоревматические препараты, ГК (внутрисуставно); при умеренной или высокой активности добавляются иммунодепрессанты, генно-инженерные препараты. Лечение дактилита при поражении ограниченного числа пальцев без эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений включает НПВП, антимагнетолиты, ГК (внутрисуставно); при поражении многих пальцев, появлении эрозий суставов и выраженных функциональных нарушений добавляются иммунодепрессанты, генно-инженерные препараты [4].

### Заключение

Псориазический артрит представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с нарушением качества жизни, инвалидизацией и увеличением смертности. Этиология ПА неизвестна, однако патогенез изучен более детально: под влиянием внешних факторов у генетически предрасположенных лиц наблюдается активация системы иммунитета, как врожденного, так и приобретенного.

Наряду с характерными симптомами поражения кожи и суставов, пациенты с ПА отмечают снижение качества жизни, часто жалуются на общее недомогание, повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, снижение массы тела. Часто встречаются признаки коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания). Артриты сопровождаются тендинитами, синовитами, энтезитами. Изолированное поражение позвоночника (псориазический спондилит) встречается редко, обычно оно сочетается с периферическим артритом, характеризуется болями в позвоночнике, нарушением функции, деформацией позвоночника.

Для лечения пациентов с ПА используют НПВП, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты, внутрисуставное и периартикулярное введение ГК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. и др. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2012;88(5):20–9. DOI: 10.25208/vdv724  
Znamenskaya L.F., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. et al. Psoriasis incidence and prevalence in the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2012;88(5):20–9. (In Russ.). DOI: 10.25208/vdv724
- Терентьев С.Ю., Ермошина Н.П., Яковлева Н.В. Психологические особенности больных экземой и псориазом. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2009;17(3):1–6.  
Terentyev S.Yu., Ermoshina N.P., Yakovleva N.V. Psychological features of eczematous and psoriatic patients. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Acad. I.P. Pavlov Medical Biological Herald 2009;17(3):1–6. (In Russ.).
- Коротаева Т.В., Мишина О.С. Псориатический артрит: учебно-методическое пособие. М., 2014.  
Korotaeva T.V., Mishina O.S. Psoriaticeskii artrit. Moscow, 2014. (In Russ.).
- Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации, 2024.  
Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. Clinical Guidelines, 2024. (In Russ.).
- Смольникова М.В., Смирнова С.В., Барило А.А. Особенности иммунопатогенеза псориаза и псориатического артрита. Фундаментальные исследования 2015;(1–7):1443–7.  
Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Barilo A.A. Features of immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Fundamentalnie issledovaniya = Fundamental Research 2015;(1–7):1443–7. (In Russ.).
- Горбунова Д.Ю., Моргунова З.А., Урясьев О.М. Клинические и лабораторные особенности сочетанного течения метаболического и суставного синдромов. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2018;26(2):229–37. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262229-237  
Gorbulnova D.Yu., Morgunova Z.A., Uryasyev O.M. Clinical and laboratory peculiarities of combined clinical course of metabolic and articular syndromes. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Acad. I.P. Pavlov Medical Biological Herald 2018;26(2):229–37. (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2018262229-237
- Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. Autoimmun Rev 2015;14(4):286–92. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
- Oliveira-Tore C.F., Moraes A.G., Martinez G.F. et al. Genetic polymorphisms of toll-like receptors 2 and 9 as susceptibility factors for the development of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. J Immunol Res 2019;2019:1492092. DOI: 10.1155/2019/1492092
- Williamson L., Dockerty J.L., Dalbeth N. et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43(1):85–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keg47
- Lopez-Larrea C., Torre Alonso J.C., Rodriguez Perez A., Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. Ann Rheum Dis 1990;49(5):318–9. DOI: 10.1136/ard.49.5.318
- Liao H.T., Lin K.C., Chang Y.T. et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. J Rheumatol 2008;35(5):891–5.
- Winchester R., Minevich G., Steshenko V. et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. Arthritis Rheum 2012;64(4):1134–44. DOI: 10.1002/art.33415
- Бадюкин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориатического артрита. Доктор.Ру 2012;(2):44–9. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-geneticheskoy-komponenty-v-klinicheskoy-prezentatsii-psoriaticeskogo-artrita>  
Badokin V.V., Troshkina I.A., Guseva I.A. Psoriatic arthritis: role of genetic component in disease's clinical manifestation. Doktor.ru 2012;(2):44–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-geneticheskoy-komponenty-v-klinicheskoy-prezentatsii-psoriaticeskogo-artrita> (In Russ.).
- Chandran V., Tolusso D., Cook R., Gladman D. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2010;37(4):809–15. DOI: 10.3899/jrheum.091059
- Haroon M., Winchester R., Giles J.T. et al. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. Ann Rheum Dis 2016;75(1):155–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
- Polachek A., Cook R., Chandran V. et al. The association between HLA genetic susceptibility markers and sonographic enthesitis in psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol 2018;70(5):756–62. DOI: 10.1002/art.40423
- Eastmond C.J. Psoriatic arthritis: genetics and HLA antigens. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8(2):263–76. DOI: 10.1016/s0950-3579(94)80018-9
- Gladman D.D., Farewell V.T., Kopciuk K.A., Cook R.J. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1998;25(4):730–3.
- Trabace S., Cappellacci S., Ciccarone P. et al. Psoriatic arthritis: a clinical, radiological and genetic study of 58 Italian patients. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1994;186:69–70.
- Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру 2021;20(7):19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25  
Korotaeva T.V. Psoriatic arthritis: pathogenetic justification of current therapeutic approaches. Doctor.Ru 2021;20(7):19–25. (In Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25
- Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э. и др. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы HLA. Вестник дерматологии и венерологии 2021;97(5):6–19. DOI: 10.25208/vdv1269  
Kubanov A.A., Chikin V.V., Karamova A.E. et al. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: HLA genes. Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2021;97(5):6–19. (In Russ.). DOI: 10.25208/vdv1269
- Loffredo S., Ayala F., Marone G. C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. Reumatismo 2007;59(Suppl 1):28–39. DOI: 10.4081/reumatismo.2007.1s.28
- Loffredo S., Ayala F., Marone G. et al. Immunopathogenesis of psoriasis and pharmacological perspectives. J Rheumatol Suppl 2009;83:9–11. DOI: 10.3899/jrheum.090210
- Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунопатогенез псориаза и псориатического артрита. Медицинская иммунология 2014;16(2):127–38.  
Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immune pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology 2014;16(2):127–38. (In Russ.).
- Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э., Самцов А.В. Иммунопатогенез псориаза. Вестник дерматологии и венерологии 2016;(4):20–6.  
Khairutdinov V.R., Belousova I.E., Samtsov A.V. Immune pathogenesis of psoriasis. Vestnik dermatologii i venerologii = Bulletin of Dermatology and Venereology 2016;(4):20–6. (In Russ.).
- Шилова Л.Н., Паньшина Н.Н., Чернов А.С. и др. Иммунопатологическое значение интерлейкина-17 при псориатическом артрите. Современные проблемы науки и образования 2015;(6):54.  
Shilova L.N., Panshina N.N., Chernov A.S. et al. Immunopathologic significance of interleukin-17 in psoriatic

- arthritis. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2015;(6):54. (In Russ.).
27. Ehrenstein M.R., Evans J.G., Singh A. et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF $\alpha$  therapy. *J Exp Med* 2004;200:277–85. DOI: 10.1084/jem.20040165
  28. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E. et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164–73. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.164
  29. Colombo E., Galleri G., Erre G.L. et al. Peripheral blood CD8+ T-cell profiles in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(22): 5166–71. DOI: 10.26355/eurrev\_201711\_13834
  30. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K., Genovese M.C. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem* 2012;359:419–29. DOI: 10.1007/s11010-011-1036-6
  31. Leijten E.F., van Kempen T.S., Olde Nordkamp M.A. et al. Tissue-resident memory CD8+ T cells from skin differentiate psoriatic arthritis from psoriasis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(7):1220–32. DOI: 10.1002/art.41652
  32. Vèale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):ii26–9. DOI: 10.1136/ard.2004.031740
  33. Dolcino M., Lunardi C., Ottria A. et al. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. *PLoS One* 2014;9(12):e115424. DOI: 10.1371/journal.pone.0115424
  34. Ritchlin C. Psoriatic disease – from skin to bone. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(12):698–706. DOI: 10.1038/ncprheum0670
  35. Хисматуллина З.Р., Корешкова К.М. Современные представления о патогенезе псориатического артрита. *Клиническая дерматология и венерология* 2022;21(5):583–8. DOI: 10.17116/klinderma20221051583  
Khismatullina Z.R., Koreshkova K.M. Current concepts of psoriatic arthritis pathogenesis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology* 2022;21(5):583–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma20221051583
  36. Fraser A., Fearon U., Billingham R.C. et al. Turnover of type II collagen and aggrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum* 2003;48:3085–95. DOI: 10.1002/art.11331
  37. Skougaard M., Ditlev S.B., Stisen Z.R. et al. Four emerging immune cellular blood phenotypes associated with disease duration and activity established in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2022;24(1):262. DOI: 10.1186/s13075-022-02956-x
  38. Молочков В.А., Бадокин В.А., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориатический артрит. М.: КМК, Авторская академия, 2007.  
Molochkov V.A., Badokin V.A., Albanova V.I., Volnukhin V.A. Psoriasis and psoriatic arthritis. Moscow: KMK. Avtorskaya akademiya, 2007. (In Russ.).
  39. Зборовская И.А., Капустина Е.А. Псориатический артрит. Подходы к диагностике и лечению. *Лекарственный вестник* 2016;10(3):10–7.  
Zborovskaya I.A., Kapustina E.A. Psoriatic arthritis. Approaches to diagnosis and treatment. *Lekarstvennyy vestnik = Medicinal Bulletin* 2016;10(3):10–7. (In Russ.).
  40. Зборовская И.А., Ханов А.Г., Капустина Е.А. Учебник практической ревматологии: руководство для врачей. Ростов-на-Дону, 2016.  
Zborovskaya I.A., Khanov A.G., Kapustina E.A. Textbook of practical rheumatology: a guide for physicians. Rostov-na-Donu, 2016. (In Russ.).
  41. Баткаева Н.В., Донченко И.Ю., Баткаев Э.А. Диагностика псориатического артрита без кожных проявлений заболевания. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019;3(12):36–8.  
Batkaeva N.V., Donchenko I.Yu., Batkaev E.A. Diagnosis of psoriatic arthritis without disease skin manifestations. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review* 2019;3(12):36–8. (In Russ.).
  42. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665–73. DOI: 10.1002/art.21972
  43. Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Концентрации IL-4, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  в сыворотке крови больных псориазом и псориатическим артритом. *Цитокины и воспаление* 2015;16(3):31–2.  
Smirnova S.V., Smolnikova M.V., Barilo A.A. IL-4, IL-6, IL-10, and TNF $\alpha$  concentrations in the serum of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Citokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation* 2015;16(3):31–2. (In Russ.).
  44. Ревматология. Под ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. *Rheumatology*. Ed.: N.A. Shostak. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.).
  45. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунологические показатели больных псориазом в различные возрастные периоды. *Российский иммунологический журнал* 2017;11(20):680–1. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76  
Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. Immunologic parameters of psoriasis patients at different age periods. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2017;11(20):680–1. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-69-76
  46. Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Показатели иммунитета у больных псориатическим артритом в зависимости от возраста. *Медицинская иммунология* 2019;21(1):69–76.  
Barilo A.A., Smirnova S.V., Smolnikova M.V. The indicators of immunity in patients with psoriatic arthritis depending on the age. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2019;21(1):69–76. (In Russ.).
  47. Смагина Н.Н., Порошина Л.А., Ивашкевич Е.А. Дифференциальная диагностика псориатического артрита (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии* 2016;(4):19–24.  
Smagina N.N., Poroshina L.A., Ivashkevich E.A. Differential diagnosis of psoriatic arthritis (literature review). *Problemy zdorovya i ekologii = Health and Environmental Issues* 2016;(4):19–24. (In Russ.).
  48. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Гулунов З.Х. Суставной синдром при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2022;198(2):131–8. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-8  
Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominikh Yu.A., Gulunov Z.K. Joint syndrome in inflammatory bowel diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022;198(2):131–8. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-131-8
  49. Хусаинова Г.М., Долгушина А.И., Кузнецова А.С. Характеристика суставного синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020;178(6):95–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-95-100  
Khusainova G.M., Dolgushina A.I., Kuznetsova A.S. Characteristics of the articular syndrome in patients with inflammatory bowel disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020;178(6):95–100. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-95-100
  50. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориатический артрит: клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология* 2018;12(2):22–35. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35  
Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu. et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2018;12(2):22–35. (In Russ.). DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35

**Вклад авторов**

Н.С. Асфандиярова, Р.Р. Шилин: обзор литературы, написание статьи.

**Authors' contributions**

N.S. Asfandiyarova, R.R. Shilin: literature review, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.С. Асфандиярова / N.S. Asfandiyarova: <https://orcid.org/0000-0002-2025-8119>

Р.Р. Шилин / R.R. Shilin: <https://orcid.org/0000-0001-8969-806X>

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

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

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

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

Статья поступила: 25.09.2024. Принята к публикации: 11.11.2024. Опубликована онлайн: 29.11.2024.

Article submitted: 25.09.2024. Accepted for publication: 11.11.2024. Published online: 29.11.2024.

# РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПУТИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta$ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ФИБРОЗА МИОКАРДА

А.С. Синяева, С.А. Щербакова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 7

**Контакты:** Анна Сергеевна Синяева [anya.anyuta-07@yandex.ru](mailto:anya.anyuta-07@yandex.ru)

На сегодняшний день актуальной проблемой стали последствия прогрессирующего фиброза миокарда. Фиброз является основой прогрессирования многих сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к структурному ремоделированию миокарда. Фиброз, изолируя группы кардиомиоцитов и отдельные клетки, нарушает между ними связь, что вызывает изменения ритма, в том числе развитие фибрилляции предсердий. Как результат патологического ремоделирования во многих тканях фиброз способствует развитию клинических заболеваний. На данный момент большой интерес представляет выявление средств замедления и остановки прогрессирования фиброгенеза тканей. В основе прогрессирования фиброза миокарда лежат механизмы, которые связаны как с клеточными, так и с молекулярными путями. Основным клеточным элементом, играющим роль в процессах фиброза, – активированный фибробласт, который производит большое количество внеклеточного матрикса. К основным молекулярным механизмам относят трансформирующий фактор роста  $\beta$ , фактор роста, полученный из тромбоцитов, фактор роста соединительной ткани, вазоактивные соединения (ангиотензин II), цитокининдуцируемые пути внеклеточного матрикса. Именно данные элементы патогенеза заболевания могут стать объектами новых терапевтических вмешательств.

В статье представлены данные о распространенности и частоте обращений в медицинские учреждения по причине развившихся желудочных аритмий на фоне интерстициального фиброза, о молекулярных процессах, участвующих в инициации фиброза миокарда, о некодирующих РНК, регулирующих специфические клеточные сигналы, и об исследованиях препаратов, ингибирующих сигнальный путь трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Обобщенная и структурированная информация поможет расширить понимание молекулярных процессов и в дальнейшем изменить подходы к лечению многих сердечных заболеваний.

**Ключевые слова:** фиброз миокарда, желудочковая аритмия, канонический сигнальный путь, трансформирующий фактор роста  $\beta$ /белок Smad, некодирующая РНК, молекулярный механизм, сердечно-сосудистое заболевание, внеклеточный матрикс, интерстициальный фиброз

**Для цитирования:** Синяева А.С., Щербакова С.А. Роль молекулярного пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  в прогрессировании фиброза миокарда. Клиницист 2024;18(3):21–8.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K709>

## The role of the molecular pathway of transforming growth factor $\beta$ in the progression of myocardial fibrosis

A.S. Sinyayeva, S.A. Shcherbakova

I.P. Pavlova Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 7 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

**Contacts:** Anna Sergeevna Sinyayeva [anya.anyuta-07@yandex.ru](mailto:anya.anyuta-07@yandex.ru)

To date, the consequences of progressive myocardial fibrosis are an urgent problem. Fibrosis is the basis for the progression of many cardiovascular diseases and leads to structural remodeling of the myocardium. Fibrosis isolates groups of cardiomyocytes and individual cells, disrupts the connection between them, which causes rhythm disturbances, including the development of atrial fibrillation. Fibrosis is the result of pathological remodeling in many tissues and contributes to the development of clinical diseases. At the moment, it is of great interest to identify means of slowing down and stopping the progression of tissue fibrogenesis. The progression of myocardial fibrosis is based on mechanisms that are associated with both cellular and molecular pathways. The main cellular element is an activated fibroblast,

which produces a large amount of extracellular matrix. One of the main molecular mechanisms are transforming growth factor  $\beta$ , platelet-derived growth factor, connective tissue growth factor, vasoactive compounds (angiotensin II), cytokine-induced extracellular matrix pathways. It is these elements of the pathogenesis of the disease that can become the objects of new therapeutic interventions. This review article will present data on the prevalence and frequency of visits to medical institutions on issues related to developed gastric arrhythmias against the background of interstitial fibrosis, on the molecular processes involved in the initiation of myocardial fibrosis, as well as on non-coding RNAs regulating specific cellular signals, and on the studied therapeutic drugs inhibiting the transforming growth factor  $\beta$  signaling pathway. Generalized and structured information will help expand the understanding of molecular processes and, in the future, change approaches to the treatment of many heart diseases.

**Keywords:** myocardial fibrosis, ventricular arrhythmia, canonical signaling pathway transforming growth factor  $\beta$ /Smad protein, non-coding RNAs, molecular mechanism, cardiovascular disease, extracellular matrix, interstitial fibrosis

**For citation:** Sinyaeva A.S., Shcherbakova S.A. The role of the molecular pathway of transforming growth factor  $\beta$  in the progression of myocardial fibrosis. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):21–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K709>

## Введение

Сердечный фиброз – серьезное патологическое состояние, связанное с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и характеризующееся избыточным отложением белков внеклеточного матрикса в сердце. Среди них именно трансформирующий фактор роста  $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) играет важную роль в динамическом процессе ремоделирования, ключевыми этапами которого являются контроль воспаления и отложения внеклеточных матриксных белков [1]. Накопленный белок изолирует TGF- $\beta$  группы предсердных кардиомиоцитов и отдельные клетки, нарушая связи между ними, что приводит к снижению скорости проводимости и, соответственно, к аритмиям [2]. Опубликовано множество работ, посвященных влиянию веществ на сигнальный путь TGF- $\beta$  и, как следствие, разработке лекарственных препаратов, нацеленных на замедление развития фиброза миокарда. Данные препараты не нашли широкого распространения в клинической практике, так как их длительное применение может оказывать токсическое действие на печень и приводить к печеночной недостаточности, поэтому в настоящее время исследования в этой области продолжаются.

Наш обзор направлен на упорядочивание доступных статей, содержащих информацию о роли биохимических и молекулярных путей, регуляции данного процесса с помощью некодирующих РНК (нкРНК), экспериментальных моделях с анализом ответных реакций на введенный лекарственный препарат.

Цель обзора – резюмирование сведений, которые смогут поспособствовать решению задач в борьбе с фиброзом миокарда.

Заболевания сердечно-сосудистой системы уже многие годы стоят на первом месте по частоте распространения в Российской Федерации. Следовательно, на фоне отягощенных состояний развиваются осложнения, которые могут привести даже к летальному исходу. Среди большого числа нарушений особое место занимают сбои в сердечном ритме, которые могут

ухудшить течение сердечно-сосудистых заболеваний и стать основным симптомом в клинической картине. Известно, что аритмии возникают при пролапсе клапанов, различной патологии миокарда, перикарда, синусового узла и проводящей системы сердца врожденного и приобретенного генеза [3]. Имеющиеся данные необходимы для профилактики развития конкретной патологии, так как выявленные аритмии у пациентов более чем в 75 % случаев являются сопутствующим заболеванием [4].

Среди аритмий особое место занимают желудочковые аритмии, встречаемость которых составляет 4,1–6,4 %, а основным фактором развития – хроническая сердечная недостаточность [5]. В основе патогенеза продолжительной сердечной недостаточности лежит фиброз миокарда, изменяющий архитектуру ткани, элементы проводимости и снижающий сократимость вследствие иммобилизации интерстициальной формы фиброза [6]. Гистологические исследования предоставляют информацию о 3 разновидностях фиброзного поражения сердца. Это:

- 1) замещающий фиброз – процесс восстановления при невозможной регенерации сердца (при первичном некротическом повреждении);
- 2) интерстициальный фиброз – процесс накопления белков внеклеточного матрикса в эндо- и перимитохондриальном пространствах без значительной потери кардиомиоцитов;
- 3) периваскулярный фиброз – процесс расширения микрососудистой адвентиции [7].

Однако именно интерстициальный фиброз является независимым предиктором развития у пациентов желудочковой аритмии [6]. В упомянутом исследовании авторы предполагают, что, если количество белка увеличится и состав внеклеточного матрикса изменится, это может привести к замедлению распространения электрического импульса. Чтобы не допустить прогрессирования заболевания, необходимо своевременное лечение. Далее информация будет посвящена механизму инициации фиброза миокарда и вариантам

встраивания в молекулярные пути препаратов, ингибирующих сигнальные передачи.

### Сигнальный путь трансформирующего фактора роста $\beta$

Многочисленные исследования показали, что сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad (Similar to Mothers Against Decapentaplegic) – белок, кодируемый у человека геном *SMAD*, играет ключевую роль в прогрессировании фиброза миокарда. Также TGF- $\beta$  сохраняется в латентной форме в неповрежденном миокарде взрослых млекопитающих, но причина этого неизвестна. Первое описание TGF- $\beta$  датируется 1983 г., когда была представлена большая группа структурно родственных клеточных регуляторных белков – суперсемейство:

- костные морфогенетические белки (Bone Morphogenetic Proteins, BMP),
- фактор дифференциации роста (Growth Differentiation Factor, GDF),
- антимюллеров гормон (Anti-Mullerian Hormone, АМН),
- активин,
- TGF- $\beta$ s [8].

TGF- $\beta$  является наиболее исследованным представителем семейства, а следовательно, мощной мишенью для разработки лекарств. Так, например, TGF- $\beta$  экспрессируется в эндотелиальных, гемопоэтических и соединительнотканых клетках, где активирует фибробласты и способствует синтезу белков внеклеточного матрикса, TGF- $\beta$ 2 регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и гибель клеток, TGF- $\beta$ 3 ослабляет пролиферацию, миграцию сердечных фибробластов человека и экспрессию коллагенов, из этого следует, что TGF- $\beta$ 3 ингибирует фиброз через сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad, что может служить потенциальной терапевтической мишенью [9, 10].

О других представителях суперсемейства известно, что костный морфогенетический белок-7 играет положительную роль в фиброзе миокарда через сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad и способен улучшать форму, расположение и функцию фибробластов миокарда [11], коэффициент GDF-15 активируется в кардиомиоцитах во время ишемии/реперфузии и является важным маркером для оценки риска рецидива инфаркта миокарда [12, 13] (рис. 1).

Все 3 изоформы TGF- $\beta$  синтезируются как молекулы-предшественники, содержащие пропептидную область в дополнение к димеру TGF- $\beta$  [14]. Ввиду этого в мышинной модели реперфузионного инфаркта миокарда уровни матричной РНК TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 достигают максимума рано – после 6–72 ч реперфузии; напротив, уровень циркулирующих TGF- $\beta$  устойчиво повышается после 7 дней реперфузии [15]. Следовательно, в пораженном участке миокарда при инфаркте активированные клетки увеличивают существующие латентные запасы TGF- $\beta$  за счет синтеза 3 изоформ.

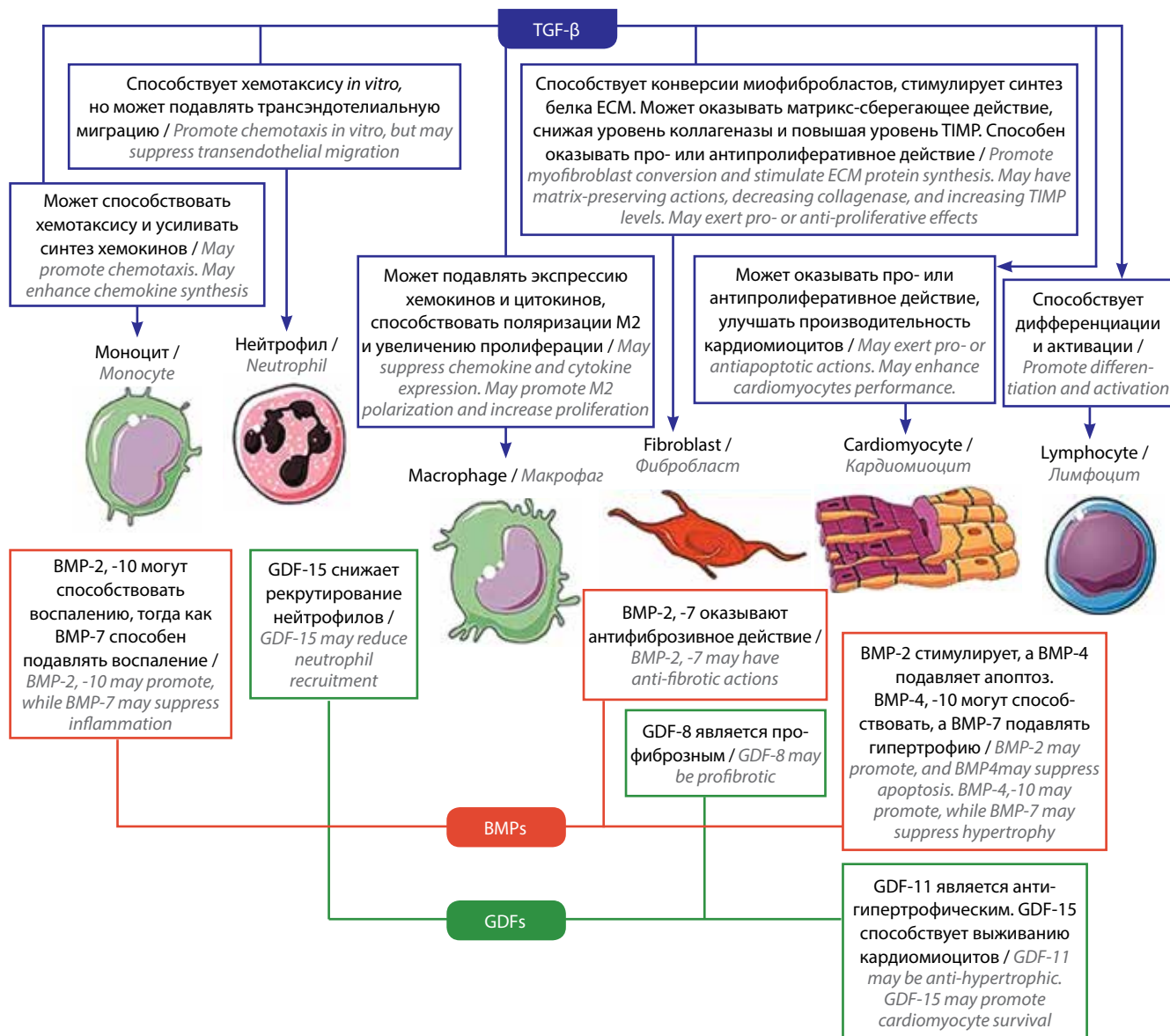
Для дальнейших этапов активации каскадов TGF- $\beta$  в местах поражения необходимо высвобождение активного димера TGF- $\beta$  из комплексов латентной формы, которая состоит, соответственно, из самого димера TGF- $\beta$ , пептида, ассоциированного с латентностью, и латентного белка, связывающего TGF- $\beta$ . К механизмам активации (отщепление пропептида, ассоциированного с латентностью) относят: взаимодействие интегринов с пропептидом, ассоциированным с латентностью; действие протеаз; влияние активных форм кислорода, специализированных белков внеклеточного матрикса; снижение pH и т.д. [13].

Благодаря своей димерной структуре TGF- $\beta$  может одновременно взаимодействовать со специфическими рецепторами (R) I и II типов, относящихся к мембранным гликопротеинам. Выделяют также TGF- $\beta$ RIII, который пространственно облегчает этот процесс. Рецепторы типа I обладают серин/треониновой киназной активностью и фосфорилируют несколько белков Smad [16]. Поскольку Smad-зависимый сигнальный путь TGF- $\beta$  гораздо лучше документирован, на нем будет сделан акцент в данном обзоре.

### Smad-белки

На данный момент известны различные Smad-белки, активируемые рецептором R-Smad (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 и Smad8), которые образуют комплексы (Co) с Co-Smad (Smad4) и проникают внутрь ядра, а также ингибиторные (I) I-Smad (Smad6 и Smad7) [17–19]. Вслед за тем, как лиганд связывается с рецепторами TGF- $\beta$ , происходят димеризация и фосфорилирование внутриклеточных белков Smad. Фосфорилируемый комплекс Smad2 и/или Smad3 образует комплекс более высокого порядка со Smad4, который далее транспортируется в ядро, где взаимодействует со специфическими факторами транскрипции и способствует индукции транскрипции генов, зависящих от TGF- $\beta$ , однако Smad6 и Smad7 предотвращают фосфорилирование R-Smad и не допускают дальнейшего ядерного перемещения гетерокомплекса R-Smad/Smad4, так как они конкурируют за нормальное соединение Smad2 и Smad3 с TGF- $\beta$ R1 [20–22] (рис. 2).

При фиброзе миокарда и восстановлении тканей роль Smad2 и Smad3 различна. Так, например, Smad2 активен в фибробластах, которые стимулированы TGF- $\beta$ , и миофибробластах, поврежденных после инфаркта, а недостаток Smad2, характерный для миофибробластов, может временно ослабить постинфарктное восстановление [23]. При недостатке Smad3 облегчается формирование фиброза миокарда, он также является ключевым медиатором передачи сигналов TGF- $\beta$  при выработке белков экстрацеллюлярного матрикса (Extracellular Matrix Proteins, ECM) [24, 25]. В свою очередь, Smad4 индуцирует апоптоз в кардиомиоцитах, а специфическая делеция Smad4 в кардиомиоцитах



**Рис. 1.** Роль трансформирующего фактора роста β (TGF-β), костного морфогенетического белка (BMP) и фактора дифференциации роста (GDF) при сердечно-сосудистых заболеваниях. Адаптировано из [15] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

M2 (macrophage 2) – макрофаг типа 2, ECM (ExtraCellular Matrix) – внеклеточный матрикс, TIMP (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase) – тканевый ингибитор металлопротеиназ.

**Fig. 1.** The role of transforming growth factor beta (TGF-β), bone morphogenetic protein (BMP) and growth differentiation factor (GDF) in cardiovascular diseases. Reproduced from [15] according to Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

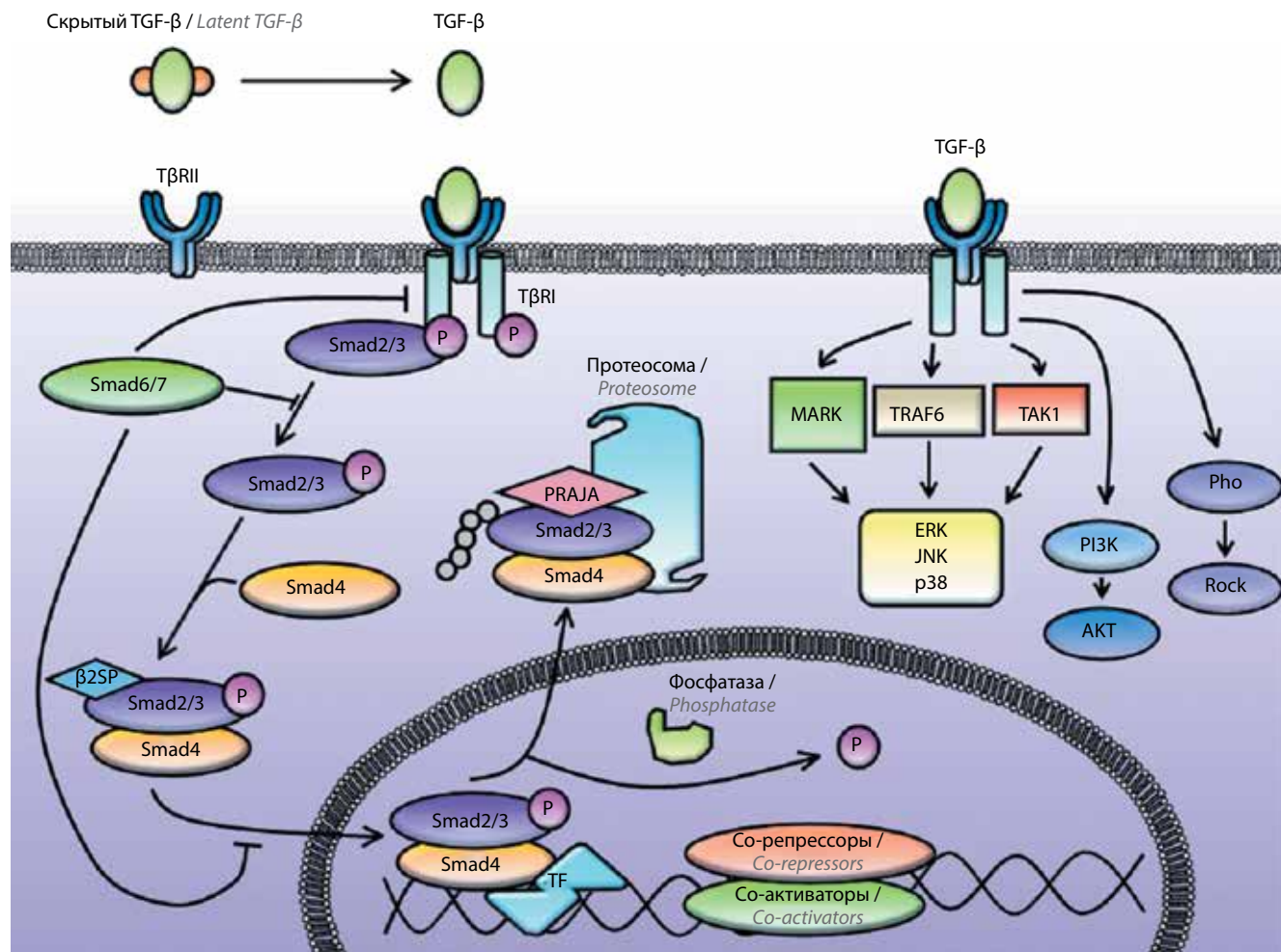
M2 – a type 2 macrophage, ECM – an extracellular matrix, TIMP – a tissue inhibitor of metalloproteinases.

способствует гипертрофии сердца, усугубляя фиброз миокарда, однако у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и животных на модели сердечной недостаточности Smad4 слабо экспрессируется, в то время как его повышающая регуляция может ингибировать нарастание сердечной недостаточности, что ослабляет прогрессирование фиброза миокарда [26, 27]. Также важно отметить, что Smad7 действует как антагонист в передаче сигналов TGF-β и оказывает антифиброзный эффект [28]. Кроме того, избыточная

экспрессия Smad7 может замедлять процесс трансформации миофибробластов и уменьшать синтез коллагена I типа и фибронектина, но при этом не оказывает никакого влияния на уровень коллагена III типа, что может служить потенциальной терапевтической мишенью [29].

Сигнальный путь TGF-β/Smad могут регулировать нкРНК, влияя тем самым на фиброз миокарда. Среди нкРНК выделяют малые микроРНК (~22 нуклеотида), длинные нкРНК (>200 нуклеотидов) и длинные





**Рис. 2.** Передача сигналов трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) через Smad-зависимые и -независимые пути. Адаптировано из [22] согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

AKT (C kinase alpha serine / threonine-protein kinase) – рецептор С-альфа-серин / треонин-протеинкиназа, ERK (Extracellular signal-Regulated Kinases) внеклеточные киназы, регулирующие сигналы, JNK (Jun N-terminal kinase) – фактор транскрипции терминальной киназы, MARK (Mitogen-Activated Protein Kinase) – митоген-активируемые протеинкиназы, P (phosphorus) – фосфор, p38 – вид митоген-активированных протеинкиназ, Pho (Phosphine Oxide) – оксид фосфина, PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase) – фосфоинозитол-3-киназа, PRAJA – убиквитин-протеиновая лигаза, Rock (Rho-associated protein kinase) – Rho-ассоциированная протеинкиназа, Smad (Similar to mothers against decapentaplegic) – белок, кодируемый у человека геном SMAD, TF (transcription factor) – транскрипционный фактор, T $\beta$ R (TGF $\beta$  type 1 receptor) – рецептор TGF $\beta$  типа 1,  $\beta$ 2SP ( $\beta$ II spectrin) –  $\beta$ II спектрин, ECM (ExtraCellular Matrix) – экстрацеллюлярный матрикс, TIMP (Tissue MetalloProteinase Inhibitors) – тканевые ингибиторы металлопротеиназ, TRAF (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor) – цитозольный адаптерный белок фактора некроза опухоли, TAK (activated transport kinase 1) – активированная транспортная киназа 1.

**Fig. 2.** Transmission of Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signals via Smad-dependent and Smad-independent pathways Adapted from [22] according to the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

AKT – C kinase alpha serine / threonine-protein kinase, ERK – Extracellular signal-Regulated Kinases, JNK – Jun N-terminal kinase, MARK – Mitogen-Activated Protein Kinase, P – phosphorus, p38 – type of mitogen activated protein kinases, Pho – Phosphine Oxide, PI3K – Phosphatidylinositol 3-kinase, PRAJA – ubiquitin-protein ligase, Rock – Rho-associated protein kinase, Smad – Similar to Mothers Against Decapentaplegic) – a protein encoded in humans by the SMAD gene, TF – Transcription Factor, T $\beta$ R – TGF $\beta$  type 1 receptor,  $\beta$ 2SP–  $\beta$ II spectrin, ECM – ExtraCellular Matrix, TIMP – Tissue MetalloProteinase Inhibitors, TRAF – Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor, TAK – Activated Transport Kinase 1.

кольцевые нкРНК (>200 кольцевых нуклеотидов), участвующие в регуляции транскрипции через конкурирующие микроРНК [30–32]. Особую роль в фиброзе миокарда отводят микроРНК. Благодаря виртуальному клиническому исследованию по поиску сигнальных путей выявлено 6 микроРНК, вовлеченных в регуляцию TGF- $\beta$ /Smad, мишенью для которых служит ген MYC, а именно: miR-21, miR-25-3p, miR-130a-3p, miR-145-3p, miR-155 и miR-223 [33]. Экспрессия miR-21

повышается в тканях миокарда мышей и сердечных фибробластах под действием ангиотензина II, а нокдаун miR-21 частично ингибирует экспрессию TGF- $\beta$  и Smad2/3 [34]. Повышенный уровень miR-25 может угнетать сердечную функцию, и, что более важно, ингибирование miR-25 с использованием технологии antagomiR эффективно восстанавливало ее [35]. В поврежденном миокарде наблюдается повышение уровня miR-130a-3p, а подавление miR-130a-3p может

значительно облегчить вызванное гипоксией воспаление и ингибировать экспрессию белка, связанного с фиброзом [36]. Также выяснено, что miR-145 обладает высокой экспрессией в атеросклеротических бляшках пациентов с артериальной гипертензией [37]. Выявлено, что подавление miR-155 уменьшает размер инфаркта, улучшает функцию левого желудочка и уменьшает отложение коллагена *in vivo*. Нокаут miR-155 останавливал пролиферацию сердечных фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты [38]. В активированных фибробластах miR-223 высоко экспрессируется и способствует их пролиферации, миграции и дифференцировке. Ингибитор же miR-223 подавляет TGF- $\beta$ 1-индуцированную экспрессию коллагена I, коллагена III и белка альфа-актина гладких мышц [39]. Информация относительно регуляции TGF- $\beta$ /Smad с помощью длинных нкРНК и длинных кольцевых нкРНК была размещена в недавнем обзоре [9].

Поскольку фиброз миокарда характеризуется ремоделированием сердца и участвует в патогенезе сердечной недостаточности, профилактика и регресс фиброза миокарда является важной терапевтической целью для лечения сердечной недостаточности и предотвращения развития желудочковых аритмий. Мишенями в терапии являются наиболее изученные элементы сигнального пути.

В блокаде активности передачи сигналов TGF- $\beta$  применяются антитела или антисмысловые олигонуклеотиды: так, например, применение антител к TGF- $\beta$ 1 ослабляет как фиброз миокарда, ингибируя синтез ЕСМ, так и диастолические нарушения, однако улучшений общих функций сердца не обнаружено [40]. В недавнем исследовании проведен обширный анализ функций TGF- $\beta$ 3, в котором зафиксировали опосредованный ослабляющий эффект на пролиферацию сердечных фибробластов, продукцию ЕСМ и фиброз миокарда, а также стимулирующий эффект на сшивание коллагена, что может обеспечить новое понимание TGF- $\beta$ 3 и терапевтическую стратегию ремоделирования миокарда [10].

Особое внимание в изучении терапевтических возможностей влияния на фиброз миокарда занимает взаимосвязь Smad7 с другими компонентами регуляции сигнального пути: TGF- $\beta$ 3 и miR-21. Так, данные исследования продемонстрировали усиление экспрессии коллагенов сверхэкспрессией miR-21, индуцированной TGF- $\beta$ 1, за счет прямого подавления Smad7, что дает новое знание механизмов, лежащих в основе фиброза и восстановления миокарда [41].

На сегодняшний день уже существуют перспективные антифиброзные методы таргетной терапии, которые направлены на TGF- $\beta$  и включают использование лигандных ловушек (фоллистатин, растворимые рецепторы, пропептиды). В тканях широко распростра-

нен фоллистатин, являющийся эндогенным блоком сигнального пути TGF- $\beta$ . Он способствует связыванию активированных и других белков суперсемейства TGF- $\beta$ , включая GDF-8 и -9 и ряд BMP (2, 5, 7 и 8). Данные свойства гена фоллистатина (*FST*) привлекают внимание ученых. Так, согласно данным последних исследований, выявлено, что *FST* может ослаблять фиброз сердца при диабетической кардиомиопатии путем ингибирования пути TGF- $\beta$ /Smad3 [42]. Применяются растворимый TGF- $\beta$ 2, действующий посредством адсорбции TGF- $\beta$ , и ингибиторы активиноподобной киназы 5 (ALK5), снижающие активность TGF- $\beta$  для устранения сердечной дисфункции, улучшения ремоделирования сердца после инфаркта миокарда. Кроме этого, ингибиторы ALK5 подавляют опосредованный TGF- $\beta$  синтез коллагена в фибробластах сердца [40].

Еще одним перспективным направлением в лечении фиброза миокарда является блокирование цепочки ренин-ангиотензин-альдостерон. Доклинические модели и клинические исследования продемонстрировали антифибротическую эффективность ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. У мышей, сверхэкспрессирующих TGF- $\beta$ , телмисартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) уменьшал сердечный фиброз [43]. Еще одно исследование на мышинных моделях показало, что антагонисты альдостерона, такие как финеренон и эплеренон, обладали антифибротическими свойствами [44, 45]. У пациентов с сердечной недостаточностью, получавших спиронолактон в течение года, наблюдалось уменьшение ригидности и фиброза сердца [46].

### Заключение

Фиброз миокарда отличается избыточной пролиферацией интерстициальных фибробластов и отложением коллагена, что приводит к структурным изменениям и систолической дисфункции. В развитии и прогрессировании данной аномалии важную роль играет TGF- $\beta$ , который играет роль многофункционального цитокинового регулятора и оказывает основное действие через систему Smad. С момента его открытия было проведено множество исследований в развитии подходов терапии, но в настоящее время в регуляции классического сигнального пути TGF- $\beta$ /Smad особое место занимают нкРНК, которые способствуют прогрессированию фиброза миокарда. В приведенных исследованиях имеются подтверждения, что нкРНК используют в новых методах лечения. Так как TGF- $\beta$  обладает множеством действий, длительное его подавление может привести к высокой токсичности. Несмотря на это, сигнальный путь TGF- $\beta$ /Smad остается перспективной терапевтической мишенью в лечении фиброза миокарда.

1. Park S., Nguyaen N.B., Pezhuman A., Ardehali R. Cardiac Fibrosis: potential therapeutic targets. *Transl Res* 2019;209:121–37. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.03.001
2. Scalise R.F.M., De Sarro R., Caracciolo A. et al. Fibrosis after myocardial infarction. An overview on cellular processes, molecular pathways, clinical evaluation and prognostic value. *Med Sci* 2021;9(1):16. DOI: 10.3390/medsci9010016
3. Чудновская Е.А. Нарушения сердечного ритма: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *PMЖ* 2003;19(11):1064.  
Chudnovskaya E.A. Cardiac arrhythmias: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2003;19(11):1064. (In Russ.).
4. Уточкин Ю.А., Лобанова Ю.И., Якшина А.Д. Сердечно-сосудистые заболевания в России: обзор статистики. *Наука через призму времени* 2024;82(1):61–4.  
Utochkon Yu.A., Lobanova Yu.I., Yakshina A.D. Cardiovascular diseases in Russia: overview of statistics. *Nauka cherez prizmu vremeni = Science Through the Prism of Time* 2024;82(1):61–4. (In Russ.).
5. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы). *Сибирское медицинское обозрение* 2016;99(3):5–16. DOI:10.20333/25000136-2016-3-5-16  
Zatonskaya E.V., Matyushin G.V., Gogolashvili N.G., Novgorodtseva N.Ya. Epidemiology of arrhythmias (literature review). *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2016;99(3):5–16. (In Russ.). DOI:10.20333/25000136-2016-3-5-16
6. Шевченко Ю.Л. Иммуобилизирующий интерстициальный фиброз сердца. Ч. 1. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2022;17(2):4–10. DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_2\_4  
Shevchenko Yu.L. Immobilizing interstitial fibrosis of the heart. P. 1. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova = Bulletin of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center* 2022;17(2):4–10. (In Russ.). DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_2\_4
7. Frangogiannis N.G. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* 2021;117(6):1450–88. DOI: 10.1093/cvr/cvaa324
8. Assoian R.K., Komoriya A., Meyers C.A. et al. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1983;258(11):7155–60. DOI: 10.1016/S0021-9258(18)32345-7
9. Li C., Meng X., Wang L., Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- $\beta$  / Smad signaling pathway. *Front Pharmacol* 2023;14:1092148. DOI: 10.3389/fphar.2023.1092148
10. Xue K., Zhang J., Li C. et al. The role and mechanism of transforming growth factor beta 3 in human myocardial infarction-induced myocardial fibrosis. *J Cell Mol Med* 2019;23(6):4229–43. DOI: 10.1111/jcmm.14313
11. Chen X., Xu J., Jiang B., Liu D. Bone morphogenetic protein-7 antagonizes myocardial fibrosis induced by atrial fibrillation by restraining transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) / smads signaling. *Med Sci Monit* 2016;22:3457–68. DOI: 10.12659/MSM.897560
12. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2021;26(2):4288. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288  
Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Prognostic value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2021;26(2):4288. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4288
13. Rifkin D.B. Latent transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) binding proteins: orchestrators of TGF- $\beta$  availability. *J Biol Chem* 2005;280(9):7409–12. DOI: 10.1074/jbc.r400029200
14. Dewald O., Ren G., Duerr G.D. et al. of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am J Pathol* 2004;164(2):665–77. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63154-9
15. Hanna A., Frangogiannis N.G. The Role of the TGF- $\beta$  Superfamily in Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:140. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00140
16. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. и др. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2016;(2):206–16.  
Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V. et al. Features of the biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2016;(2):206–16. (In Russ.).
17. Itoh S., ten Dijke P. Negative regulation of TGF-beta receptor/Smad signal transduction. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(2):176–84. DOI: 10.1016/j.ceb.2007.02.015
18. Kretzschmar K.F., Liu A., Hata J. et al. The TGF-beta family mediator Smad1 is phosphorylated directly and activated functionally by the BMP receptor kinase. *Genes Dev* 1997;11(8):984–95. DOI: 10.1101/gad.11.8.984
19. Moren A., Ichijo H., Miyazono K. Molecular cloning and characterization of the human and porcine transforming growth factor-beta type III receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;189:356–62. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91566-9
20. Kubiczcka L., Sedlarikova L., Hajek R., Sevcikova S. TGF- $\beta$  – an essential servant but a bad master. *J Transl Med* 2012;10:183. DOI: 10.1186/1479-5876-10-183
21. Nakao A., Afrakhte M., Morn A. et al. Identification of Smad7, a TGF $\beta$ -inducible antagonist of TGF- $\beta$  signalling. *Nature* 1997;389(6651):631–5. DOI: 10.1038/39369
22. Sheen Y.Y., Kim M.J., Park S.A. et al. Targeting the transforming growth factor signaling in cancer therapy. *Biomol Ther (Seoul)* 2013;21(5):323–31. DOI: 10.4062/biomolther.2013.072
23. Huang S., Chen B., Su Y. et al. Distinct roles of myofibroblast-specific Smad2 and Smad3 signaling in repair and remodeling of the infarcted heart. *J Mol Cell Cardiol* 2019;132:84–97. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.006
24. Dong L., Li J. C., Hu Z.J. et al. Deletion of Smad3 protects against diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *J Cell Mol Med* 2021;25(10):4860–9. DOI: 10.1111/jcmm.16464
25. Tuleta I., Frangogiannis N.G. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867(4):166044. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.166044
26. Wang J., Xu N., Feng X. et al. Targeted disruption of Smad4 in cardiomyocytes results in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2005;97(8):821–8. DOI: 10.1161/01.RES.0000185833.42544.06
27. Wang H., Lian X., Gao W. et al. Long noncoding RNA H19 suppresses cardiac hypertrophy through the microRNA-145-3p / SMAD4 axis. *Bioengineered* 2022;13(2):3826–39. DOI: 10.1080/21655979.2021.2017564
28. Hu Z.C., Shi F., Liu P. et al. TIEG1 Represses smad7-mediated activation of TGF- $\beta$ 1 / SMAD signaling in Keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2017;137(5):1051–9. DOI: 10.1016/j.jid.2016.12.019
29. Humeres C., Shinde A.V., Hanna A. et al. Smad7 effects on TGF- $\beta$  and ErbB2 restrain myofibroblast activation and protect from postinfarction heart failure. *J Clin Invest* 2022;132(3):146926. DOI: 10.1172/JCI146926

30. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(12):861–74. DOI: 10.1038/nrg3074
31. Rezaeian A.H., Khanbabaee H., Calin G.A. Therapeutic Potential of the miRNA-ATM Axis in the management of tumor radioresistance. *Cancer Res* 2020;80(2):139–50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1807
32. Lin Y.C., Wang Y.C., Lee Y.C. et al. CircVIS: A platform for circRNA visual presentation. *BMC Genomics* 2022;22(5):921. DOI: 10.1186/s12864-022-08650-1
33. Писклова М.В., Осьмак Г.Ж., Фаворова О.О. Smad-сигнальный путь — объект регуляторных эффектов микроРНК, ассоциированных с фиброзом миокарда: *in silico* анализ сетей взаимодействия генов-мишеней. *Биохимия* 2022;87(7):843–50. DOI: 10.31857/S0320972522070016  
Pisklova M.V., Osmak G.J., Favorova O.O. Smad signaling pathway is an object of regulatory effects of microRNAs associated with myocardial fibrosis: *in silico* analysis of target gene interaction networks. *Biochemistry* 2022;87(7):843–50. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972522070016
34. Li D., Mao C., Zhou E. et al. MicroRNA-21 mediates a positive feedback on angiotensin II-induced myofibroblast transformation. *J Inflamm Res* 2020;13:1007–20. DOI: 10.2147/JIR.S285714
35. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Munoz A. et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature* 2014;508(7497):531–5. DOI: 10.1038/nature13073
36. Chu X., Wang Y., Pang L. et al. miR-130 Aggravates acute myocardial infarction-induced myocardial injury by targeting PPAR-gamma. *J Cell Biochem* 2018;119(9):7235–44. DOI: 10.1002/jcb.26903
37. Boettger T., Beetz N., Kostin S. et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster. *J Clin Invest* 2009;119(9):2634–47. DOI: 10.1172/JCI38864
38. He W., Huang H., Xie Q. et al. MiR-155 knockout in fibroblasts improves cardiac remodeling by targeting tumor protein p53-inducible nuclear protein 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2016;21(4):423–35. DOI: 10.1177/1074248415616188
39. Liu X., Xu Y., Deng Y., Li H. MicroRNA-223 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction by targeting RASA1. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(4):1439–54. DOI: 10.1159/000489185
40. Parichatikanond W., Luangmonkong T., Mangmool S., Kurose H. Therapeutic targets for the treatment of cardiac fibrosis and cancer: Focusing on TGF- $\beta$  signaling. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:34. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00034
41. He X., Zhang K., Gao X. et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit. *Heart Vessels* 2016;31(10):1696–708. DOI: 10.1007/s00380-016-0808-z
42. Wang Y., Yu K., Zhao C. et al. Follistatin attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy *via* the TGF- $\beta$ –Smad3 pathway. *Front Pharmacol* 2021;12:683335. DOI: 10.3389/fphar.2021.683335
43. Seeland U., Schäffer A., Selejan S. et al. Effects of AT1- and beta-adrenergic receptor antagonists on TGF-beta1-induced fibrosis in transgenic mice. *Eur J Clin Invest* 2009;39(10):851–9. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02183.x
44. Lavall D., Jacobs N., Mahfoud F. et al. The non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone prevents cardiac fibrotic remodeling. *Biochem Pharmacol* 2019;168:173–83. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.07.001
45. Franco V., Chen Y.F., Feng J.A. et al. Eplerenone prevents adverse cardiac remodeling induced by pressure overload in atrial natriuretic peptide-null mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(9):773–9. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04434.x
46. Izawa H., Murohara T., Nagata K. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112(19):2940–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.571653

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность д.м.н. Е.В. Филиппову за научную консультацию и редактирование рукописи.  
**Acknowledgements.** The authors express their gratitude to Dr. E.V. Filippov for scientific advice and editing of the manuscript.

#### Вклад авторов

А.С. Синяева: критический пересмотр статьи, внесение замечаний интеллектуального содержания, участие в научном дизайне, подготовке, создании опубликованной работы;

С.А. Щербакова: разработка концепции, формирование идеи статьи, составление черновика статьи.

#### Authors' contributions

A.S. Sinyayeva: critical revision of the article with the introduction of comments of intellectual content, participation in scientific design, preparation, creation of the published work;

S.A. Shcherbakova: development of the concept, formation of the idea of the article, drafting of the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Синяева / A.S. Sinyayeva: <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>

С.А. Щербакова / S.A. Shcherbakova: <https://orcid.org/0000-0002-7205-5321>

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

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

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

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

**Поступила:** 02.05.2024. **Принята к публикации:** 14.08.2024. **Опубликована онлайн:** 29.11.2024.

**Article submitted:** 02.05.2024. **Accepted for publication:** 14.08.2024. **Published online:** 29.11.2024.

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ОБСЛЕДУЕМЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПОПУЛЯЦИИ НАСЕЛЕНИЯ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ (ИССЛЕДОВАНИЕ ЭССЕ-РФ-2)

А. Гленза, Н.В. Добрынина, К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.Р. Каминская

Кафедра госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы лечебного факультета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Айюб Гленза [ayoub.glenza@gmail.com](mailto:ayoub.glenza@gmail.com)

**Цель исследования** – изучение распространенности факторов риска (ФР) (дислипидемия, нарушения углеводного обмена, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), ожирение, курение, стресс, тревога и депрессия) среди больных с установленным диагнозом «гипертоническая болезнь» (ГБ) и обследованных с повышенным офисным артериальным давлением (АД), но без диагноза ГБ.

**Материал и методы.** В Рязанской области в рамках государственного задания Минздрава России (2-е исследование по программе исследования ЭССЕ – «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации») обследованы 1632 человека, из них выбраны те, у кого АД при двукратном измерении не опускалось ниже 140/90 мм рт. ст. (713 человек). Их разделили на 2 группы. Группу А составили больные с установленным диагнозом ГБ, принимающие как минимум 1 антигипертензивный препарат (467 человек, 62,7 % женщин, медиана возраста 52 года), группу Б – исследуемые с повышенным офисным АД, но без установленного диагноза ГБ, не принимающие антигипертензивные препараты (246 человек, 41,1 % женщин, медиана возраста 44 года), среди которых проведена сравнительная оценка ФР.

**Результаты.** Между двумя группами установлена высокая встречаемость дислипидемии без статистической разницы ( $p > 0,05$ ) – 86,1 и 83,4 % соответственно, в то время как нарушения углеводного обмена оказались значимо выше в группе А по сравнению с группой Б – 40,7 и 36,5 % соответственно ( $p = 0,004$ ). Медиана индекса массы тела (ИМТ) в группе А составила 30,1 (26,8–33,4) кг/м<sup>2</sup>, что статистически значимо ( $p = 0,013$ ) превышает медиану в группе Б – 29,3 (25,9–32,4) кг/м<sup>2</sup>. Нормальный индекс ИМТ в группах А и Б имели 13,9 и 16,6 % обследуемых, избыточную массу тела – 34,7 и 41,5 %, а ожирение – 51,4 и 41,9 % соответственно без статистически значимой разницы между группами. Частота курения была ниже в группе А, чем в группе Б, и составила 20,8 % и 37,4 % соответственно ( $p < 0,001$ ). Медиана ЧСС оказалась статистически значимо ниже ( $p < 0,001$ ) в группе А в сравнении с группой Б – 73 (67,0–79,5) и 76 (70,0–82,0) уд/мин, в то время как медиана стресса (14 и 13 баллов,  $p = 0,008$ ), уровни тревоги (6,0 и 4,5 балла,  $p < 0,001$ ) и депрессии (5 и 4 балла,  $p < 0,001$ ) были статистически значимо выше у больных с АГ (группа А).

**Заключение.** В обеих группах обследованных пациентов установлена высокая распространенность дислипидемии, избыточной массы тела/ожирения и нарушений углеводного обмена. При этом в группе А в сравнении с группой Б наблюдаются статистически значимо более высокие уровни глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина, ИМТ, стресса, тревоги и депрессии, а также более низкая частота курения и увеличение ЧСС. Более высокая частота курения у женщин и меньшая встречаемость тревоги и депрессии в популяции населения Рязанской области, страдающей АГ, по сравнению с общероссийскими исследованиями может свидетельствовать об особенностях данных ФР в регионе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фактор риска, дислипидемия, ожирение, курение, стресс, тревога, депрессия, сахарный диабет, тахикардия

**Для цитирования:** Гленза А., Добрынина Н.В., Переверзева К.Г. и др. Сравнительное изучение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди обследуемых с артериальной гипертензией в популяции населения Рязанской области (исследование ЭССЕ-РФ-2). Клиницист 2024;18(3):29–37.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K712>

## Comparative study risk factors of cardiovascular disease among subjects with arterial hypertension in the population of the Ryazan region (study ESSE of the Russian Federation 2)

A. Glenza, N.V. Dobrynina, K.G. Pereverzeva, S.S. Yakushin, A.R. Kaminskaya

Department of Hospital Therapy with a course of medical and social expertise of the Medical Faculty of the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

**Contacts:** Ayub Glenza ayoub.glenza@gmail.com

**Aim.** To study the prevalence of risk factors (RFs) such as dyslipidemia, impaired glucose metabolism, high heart rate (HR), obesity, smoking, stress, anxiety, and depression among patients with a confirmed diagnosis of hypertension (HTN) and individuals with elevated office blood pressure (BP) but without a diagnosis of HTN.

**Material and methods.** In the Ryazan region, as part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation (the 2<sup>nd</sup> study under the ESSE program – “Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation”), 1,632 people were examined, of whom those whose blood pressure did not fall below 140/90 mm Hg when measured twice were selected, (713 individuals). They were divided into 2 groups. Group A consisted of patients with a confirmed diagnosis of HTN, taking at least one antihypertensive medication (467 individuals, 62.7 % women, the median age was 52.0 years), and Group B consisted of individuals with elevated office BP but without a confirmed diagnosis of HTN and not taking antihypertensive medications (246 individuals, 41.1 % women, the median age was 44.0 years). A comparative assessment of RFs was conducted among them.

**Results.** A high prevalence of dyslipidemia was observed in the groups without statistical difference between them at 86.1 and 83.4 %, respectively ( $p > 0.05$ ). However, frequency of impaired glucose metabolism was higher in patients of Groups A than that of Group B – 40.7 and 36.5 %, respectively ( $p = 0.004$ ). The median body mass index (BMI) in Group A was 30.1 (26.8–33.4) kg/m<sup>2</sup>, which was statistically significantly higher than the median in Group B, 29.3 (25.9–32.4) kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.013$ ). In Groups A and B, 13.9 and 16.6 % of individuals had normal BMI, 34.7 and 41.5 % had overweight, and 51.4 and 41.9 % had obesity, respectively, with no statistically significant difference between the groups in these measures. The smoking frequency was lower in Group A than in Group B, at 20.8 and 37.4 %, respectively ( $p < 0.001$ ). The median HR in Group A was 73.0 (67.0–79.5) bpm and it was statistically significantly lower as compared with that of Group B – 76.0 (70.0–82.0) bpm ( $p < 0.001$ ), while the median of stress level (14.0 and 13.0 arbitrary units,  $p = 0.008$ ), anxiety levels (6.0 and 4.5 arbitrary units,  $p < 0.001$ ), and depression levels (5.0 and 4.0 arbitrary units,  $p < 0.001$ ) were significantly higher in patients with HTN.

**Conclusion.** A high prevalence of dyslipidemia, excess body weight/obesity, and impaired glucose metabolism was found in both groups. However, in Group A as compared with with Group B, statistically significantly higher levels of fasting glucose, HbA1c, BMI, stress, anxiety, and depression were observed, as well as a lower frequency of smoking and increased HR. The higher smoking frequency among women and the lower prevalence of anxiety and depression in the Ryazan Region population with HTN as compared with nationwide studies may indicate regional characteristics of these RFs.

**Keywords:** arterial hypertension, risk factor, dyslipidemia, obesity, smoking, stress, anxiety, depression, diabetes mellitus, tachycardia

**For citation:** Glenza A., Dobrynina N.V., Pereverzeva K.G. et al. Comparative study risk factors of cardiovascular disease among subjects with arterial hypertension in the population of the Ryazan region (study ESSE of the Russian Federation 2). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):29–37. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K712>

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) как один из ведущих факторов риска (ФР) болезней системы кровообращения в Российской Федерации имеет высокую распространенность и составляет 49,1 % у мужчин и 39,9 % у женщин [1]. При этом процент достижения целевых значений артериального давления (АД) при уже установленном диагнозе гипертонической болезни (ГБ) остается невысоким и относительно стабильным. В 2014 и 2019 г. он составлял у женщин 31,5 и 34,1 %, у мужчин – 14,5 и 16,5 % соответственно [1, 2]. Среди всех регионов, участвующих в программе ЭССЕ-РФ-2 («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации», 2-е исследование), распространен-

ность АГ в Рязанской области (РО) самая высокая – 52,8 %, при этом вклад АГ в общую и первичную заболеваемость очень значителен – 47,9 % у мужчин и 34,2 % у женщин [1, 3].

Другой важный ФР болезней системы кровообращения, дислипидемия, в России встречается также часто: у каждого 2-го взрослого пациента гиперхолестеринемия (56,3 % мужчин, 58,4 % женщин), у каждого 4-го – гипертриглицеридемия (30,8 и 22,8 % соответственно), у каждого 6-го – гиперлипопротеинемия (13,2 и 15,2 % соответственно) [4]. При этом сочетание АГ и любой дислипидемии составляет 40 % всех наблюдений [5].

Наконец, еще одним «метаболическим» ФР болезней системы кровообращения признан сахарный

диабет (СД). По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире от него страдают около 285 млн человек. Прогнозируется, что к 2030 г. эта цифра, вероятно, превысит 552 млн [6]. В РФ общая численность пациентов с СД, по данным Федерального регистра, составила 4962762 человека (3,31 % населения) [7]. Однако не только сам диабет, но и предиабетические состояния и недиагностированный СД нередко сопровождают АГ или могут стать причиной ее развития [8].

Согласно данным исследования ЭССЕ-РФ, среди других ФР наблюдается прямая связь между избыточной массой тела (МТ), распространенностью АГ и увеличением средних значений систолического и диастолического АД. При избыточной МТ частота встречаемости АГ составляет 45,8 % среди мужчин и 38,5 % среди женщин, что превышает в 2 раза соответствующие показатели у людей с нормальной МТ [9]. Повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) и курение также являются распространенными ФР среди пациентов с АГ. Исследования показывают, что увеличение ЧСС и курение оказывают негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, способствуя повышению АД и росту риска развития АГ [10, 11], что подчеркивает важность изучения данных ФР в популяции и борьбы с ними.

Наконец, АГ нередко сопровождается психологическими и психическими нарушениями, которые могут существенно влиять на качество жизни пациентов и ухудшать прогноз заболевания. В Новосибирске в рамках исследования по программе «MONICA – psychosocial» Всемирной организации здравоохранения обнаружено, что наибольшая вероятность развития АГ за 10 лет наблюдалась у мужчин в связи со стрессом в семье [12], а по данным исследования ЭССЕ-РФ, смежные со стрессом аспекты проблем психического здоровья, такие как тревога и депрессия, встречались в популяции населения достаточно часто – в 46,3 и 25,6 % соответственно [13].

С 2012 г. в нашей стране под руководством НИИЦ терапии и профилактической медицины (Москва) проводятся обширные многоцентровые эпидемиологические исследования (ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2 и -3) [1, 2, 4], посвященные изучению ФР в различных регионах РФ. При этом анализ региональных особенностей ФР имеет большое практическое значение для последующей разработки областных территориальных профилактических программ с учетом полученных эпидемиологических данных. ЭССЕ-РФ-2 как одно из таких исследований охватывает регионы, которые отличаются по экономическому, социальному и географическому статусам. Кроме того, данные эпидемиологические исследования традиционно проводятся в общей популяции населения.

**Цель исследования** – сравнительная оценка ФР сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия,

нарушения углеводного обмена, высокая ЧСС, ожирение, курение, стресс, тревога и депрессия) среди больных с установленным диагнозом ГБ и обследованных с повышенным офисным АД, но без диагноза ГБ (по материалам исследования ЭССЕ-РФ-2 в РО).

### Материал и методы

Работа основана на материалах исследования ЭССЕ-РФ-2 в РО. Из 1632 человек, охваченных данной программой, в исследование включены 713 пациентов с АД выше 140/90 мм рт. ст. (при двукратном измерении), которые были разделены на 2 группы. Группу А составили больные с установленным диагнозом ГБ, принимающие как минимум 1 антигипертензивный препарат (467 человек, медиана возраста – 52 года, 62,7 % женщин). В группу Б включены исследуемые с повышенным офисным АД, но без установленного диагноза ГБ, не принимающие антигипертензивные препараты (246 человек, медиана возраста 44 года, 41,1 % женщин). В группах А и Б проведена сравнительная оценка ФР (дислипидемия, нарушения углеводного обмена, высокая ЧСС, ожирение, курение, стресс, тревога и депрессия).

При анализе липидного и углеводного обмена принимали:

- за дислипидемию – показатели общего холестерина (ОХС) более 4,9 ммоль/л, и/или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, и/или липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) более 1,0 ммоль/л (у мужчин) и менее 1,2 ммоль/л (у женщин), и/или триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л;
- за нарушение углеводного обмена – уровень глюкозы плазмы 5,6–6,9 ммоль/л натощак;
- за возможный СД – уровень глюкозы плазмы более 6,9 ммоль/л натощак или уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) не менее 6,5 %.

При определении ЧСС ФР считали показатели выше 80 уд/мин, согласно клиническим рекомендациям РФ. При расчете индекса массы тела (ИМТ) избыточной МТ считали индекс, равный 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, а ожирением – индекс не менее 30,0 кг/м<sup>2</sup> [14].

Для измерения степени восприятия стресса использовали шкалу воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale), включающую 10 вопросов, направленных на оценку степени интенсивности стресса за предыдущий месяц по мнению опрашиваемых. Уровень тревоги и депрессии определяли с помощью госпитальной шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) по сумме баллов, начисляемых за ответы на вопросы: от 0 до 7 баллов – норма, от 8 до 10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, не менее 11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия. ФР считали наличие субклинически/клинически выраженной тревоги/депрессии.

Критериями исключения были наличие у исследуемых ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта или преходящего нарушения мозгового

кровообращения в анамнезе и получение липидснижающей терапии.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы StatTech версии 4.1.2. Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Если количественные данные имели нормальное распределение, то их описывали средними арифметическими значениями (M) и стандартными отклонениями (SD), с указанием границ 95 % доверительного интервала (ДИ), при отсутствии нормального распределения – медианой (Me) и нижним и верхним квартилями (Q1–Q3). Для сравнения 2 групп по количественным показателям с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента при равных дисперсиях, и t-критерий Уэлча при неравных дисперсиях. При распределении, отличном от нормального, применяли U-критерий Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для процентных долей 95 % ДИ рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности и многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью

$\chi^2$ -критерия. Различия считали статистически значимыми при  $p$  менее 0,05.

### Результаты

При анализе липидного обмена отмечена очень высокая встречаемость дислипидемии как у больных группы А, так и у обследуемых группы Б без статистически значимых отличий в показателях частоты дислипидемии между группами. Так, 86,1 % обследованных в группе А и 85,8 % в группе Б имели хотя бы 1 вид дислипидемии ( $p = 0,910$ ), при этом гиперхолестеринемия ( $p = 0,555$ ) выявлена у 64,5 % пациентов в группе А и 66,7 % в группе Б, увеличение уровня ЛПНП ( $p = 0,711$ ) – у 82,2 и 83,3 % и гипертриглицеридемия ( $p = 0,515$ ) – у 37,7 и 37,8 % соответственно, в то время как снижение уровня ЛПВП наблюдалось в 2 группах только у 6,4 и 7,3 % обследованных соответственно ( $p = 0,651$ ).

При сравнительной оценке всех средних показателей липидного обмена оказалось, что медианы уровня ОХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ у больных с ранее установленным диагнозом в группе А по сравнению с обследованными в группе Б статистически значимо не различались (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение показателей липидного спектра и углеводного обмена в группах пациентов А и Б

Table 1. Comparison of lipid spectrum and carbohydrate metabolism in groups of patients A and B

Показатель Indicator	Группа А Group A	Группа Б Group B	Значение $p$ The value of $p$
Холестерин, ммоль/л: Cholesterol, mmol/L: Me Q1–Q3	5,30 4,70–6,10	5,45 4,70–6,38	0,220
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л: High-density lipoproteins, mmol/L: Me Q1–Q3	1,42 1,20–1,68	1,41 1,22–1,70	0,987
Триглицериды, ммоль/л: Triglycerides, mmol/L: Me Q1–Q3	1,39 1,04–2,13	1,46 0,95–2,01	0,677
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л: Low-density lipoproteins, mmol/L: Me Q1–Q3	3,90 3,22–4,58	4,03 3,28–4,83	0,150
Глюкоза, ммоль/л: Glucose, mmol/L: Me Q1–Q3	5,40 4,90–5,90	5,30 4,90–5,60	0,009*
НbA1c, %: Me Q1–Q3	5,40 5,10–5,60	5,20 5,00–5,40	<0,001*

\*Разница статистически значима,  $p < 0,05$ .

**Примечание.** НbA1c – гликированный гемоглобин, Me – медиана, Q1–Q3 – нижний и верхний квартили.

\*The difference is statistically significant,  $p < 0.05$ .

Note. HbA1c – glycated hemoglobin, Me – the median, Q1–Q3 – the lower and upper quartiles.



Однако при анализе углеводного обмена в группах А и Б установлены статистически значимые различия в уровне глюкозы натощак ( $p = 0,009$ ) и HbA1c ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). Кроме того, частота нарушений углеводного обмена в группе А встречалась у 40,7 % обследованных (нарушение гликемии натощак у 30,4 % пациентов, уровень глюкозы не менее 7 ммоль/л – у 10,3 %), а это статистически значимо чаще ( $p = 0,004$ ), чем в группе Б, где у 36,5 % пациентов имелись нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак – у 31,3 %, уровень глюкозы не менее 7 ммоль/л – у 3,3 %).

При анализе показателей ИМТ установлено, что в группе А у 13,9 % ( $n = 65$ ) пациентов был нормальный ИМТ, у 34,7 % ( $n = 162$ ) наблюдалась избыточная МТ, а у 51,4 % ( $n = 240$ ) – ожирение, в то время как в группе Б только 16,6 % ( $n = 41$ ) имели нормальный ИМТ, 41,5 % ( $n = 102$ ) – избыток МТ и 41,9 % ( $n = 103$ ) – ожирение, но без статистически значимой разницы между группами ( $p = 0,054$ ), в то время как медиана ИМТ в группе А равнялась 30,1 кг/м<sup>2</sup>, что статистически значимо превышает медиану в группе Б – 29,3 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,013$ ).

Число курящих в группе А составило 20,8 % ( $n = 97$ ), что статистически ниже, чем в группе Б, где оно определено у 37,4 % ( $n = 92$ ),  $p < 0,001$ . При этом в группах А

и Б курильщиками были 37,9 и 45,5 % мужчин и 10,6 и 25,7 % женщин соответственно.

Медианы ЧСС в группах А и Б статистически значимо различались: в группе А медиана равнялась 73 уд/мин, а в группе Б – 76 уд/мин ( $p < 0,001$ ). Менее чем у трети обследованных в группе А (25,1 %) наблюдалось повышение ЧСС (>80 уд/мин), в группе Б – у 37,4 % ( $p < 0,001$ ).

При анализе уровня стресса в зависимости от группы выявлены статистически значимые различия: в группе А медиана уровня стресса оказалась выше и составила 14 баллов, а в группе Б – 13 баллов ( $p = 0,008$ ). Медианы уровней тревоги и депрессии также статистически значимо выше были в группе А (рис. 1). Различалась и частота встречаемости тревоги и депрессии: в группе А у 18,0 % ( $n = 84$ ) исследуемых обнаружена субклинически выраженная тревога, а у 13,5 % ( $n = 63$ ) – клинически выраженная тревога; в группе Б частота выявления субклинической/клинической тревоги составила 16,3 % ( $n = 40$ ) и 7,7 % ( $n = 19$ ) ( $p = 0,045$  и  $0,037$ ) соответственно. При анализе частоты встречаемости депрессии в группах А и Б обнаружено, что у 16,5 % ( $n = 77$ ) исследуемых в группе А и у 12,6 % ( $n = 31$ ) исследуемых в группе Б отмечалась субклинически выраженная депрессия, а у 9,4 % ( $n = 44$ ) и 4,5 % ( $n = 11$ ) соответственно – клинически выраженная депрессия ( $p = 0,05$  и  $0,035$ ).

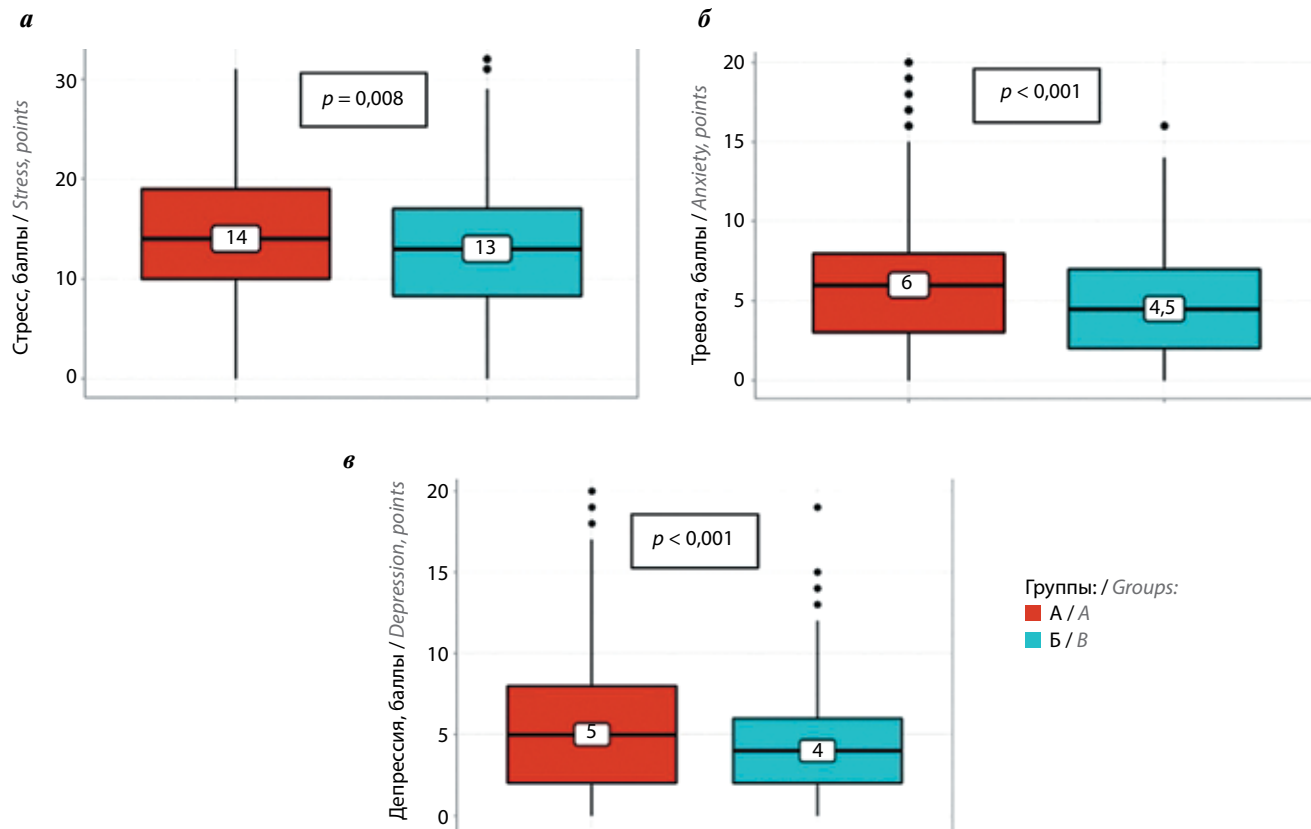


Рис. 1. Медианы показателей стресса (а), тревоги (б), депрессии (в) в группах  
 Fig. 1. Median indicators of stress (a), anxiety (b), depression (v) in the groups

### Обсуждение

Сравнительный анализ ФР у пациентов с диагнозом ГБ, принимающих как минимум 1 антигипертензивный препарат, и у обследуемых с повышенным АД, но без установленного диагноза АГ и не принимающих антигипертензивные препараты показал, что по липидному спектру (ОХС, ЛПВП, ТГ, ЛПНП) статистически значимых различий не наблюдается ни по средним значениям, ни по частоте. Статистически значимая разница выявлена по более низкой частоте курящих, уровням ЧСС и более высоким значениям ИМТ, нарушениям углеводного обмена, уровню стресса, тревоги и депрессии у пациентов с диагнозом ГБ.

При сопоставлении полученных нами результатов с данными исследования, проведенного И.Е. Чазовой и соавт. (2014 г.) в 10 городах РФ у пациентов с АГ, показатели средних уровней ОХС, ЛПНП и ТГ оказались сопоставимы с нашими данными, при этом частота встречаемости нарушений липидного обмена авторами не анализировалась [15].

При сравнении уровня липидного обмена в нашем исследовании с результатами исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ-3 в популяции населения [16] выявленная гиперхолестеринемия у 54,9 и 59,7 % обследованных соответственно оказалась ниже, чем в нашей работе, что может быть объяснено наличием гипертонии у пациентов обеих исследуемых нами групп.

Установленные нами нарушения углеводного обмена у 40,7 % и 36,5 % обследуемых в группах А и Б соответственно во многом сходны с данными российского исследования NATION (по распространенности сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России, проведенного также у больных АГ), в котором у 38,2 % обследуемых выявлен предиабет, а у 14,7 % установлен впервые СД 2-го типа [17]. При этом частота нарушений углеводного обмена оказалась выше, чем в общепопуляционных исследованиях, проведенных с участием 1603 жителей Красноярского края (где у 31,6 % обследованных уровень гликемии натощак был не менее 5,6 ммоль/л [18]) и в Кемерово (где только у 23,9 % обследованных наблюдалось нарушение углеводного обмена [8]), что может объясняться региональными особенностями РО.

ЧСС более 80 уд/мин достаточно часто встречается среди пациентов с АГ и составляет около 30 % [19] случаев, что соответствует нашим результатам (20,8 % в группе А и 37,4 % в группе Б), так же как и медиана в группах А и Б составила 73 и 76 уд/мин соответственно и была сопоставима с результатами российской программы, в которой у больных с АГ средняя ЧСС составила  $74,6 \pm 9,3$  уд/мин [20].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ожирения в РФ в 2018 г. составила 26,9 % у мужчин и 30,8 % среди женщин [21], что оказалось ниже, чем в нашем исследовании, что может быть

объяснено наличием АГ, которая сопровождается повышением частоты ожирения [9].

Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ-3, проведенного в 15 регионах РФ, распространенность избыточной МТ у пациентов с АГ, получающих и не получающих эффективное лечение, составила 34,7 и 33,2 % у женщин и 46,7 и 43,0 % у мужчин соответственно, а частота ожирения у эффективно и неэффективно пролеченных мужчин и женщин – 23,5 и 18,8 % и 51,1 и 40,2 % соответственно [22]. Данные результаты у больных с АГ во многом согласуются с данными нашего исследования, в котором частота ожирения в группах А и Б составила 51,4 и 41,9 %.

В одном из последних крупных исследований в РФ у пациентов с АГ частота курения составила 45,2 % среди мужчин и 3,8 % среди женщин [23]. Полученные нами результаты установили более высокую распространенность курения у женщин (14,5 %), что указывает на региональную особенность данного ФР.

Общая распространенность субклинического и клинического уровней тревоги и депрессии в исследовании ЭССЕ-РФ составила 46,3 и 25,6 % соответственно [13], а в ЭССЕ-РФ-3, проведенном немного позже в других 15 регионах РФ, данные показатели были ниже – 26,1 и 20,5 % соответственно [24], что ближе к полученным нами результатам (28,9 и 22,8 % соответственно). Такие различия в распространенности тревоги и депрессии, по нашим данным, по сравнению с общероссийскими могут быть объяснены региональными особенностями РО, а также могут быть связаны с социально-экономическими условиями, уровнем урбанизации и доступностью медицинской помощи в регионе. Кроме того, на них могут оказывать влияние культурные и поведенческие особенности населения.

Таким образом, в нашем исследовании у больных с диагнозом ГБ, принимающих как минимум 1 антигипертензивный препарат, и у обследуемых с повышенным офисным АД, но без диагноза ГБ и без антигипертензивной терапии выявлена высокая распространенность дислипидемии (86,1 и 85,6 %) и избыточной МТ/ожирения (86,1 и 83,4 %), а также умеренная распространенность нарушений углеводного обмена (40,7 и 36,5 %) при небольшой частоте повышенной ЧСС (25,1 и 37,4 %).

Примечательно, что обследуемые с повышенным АД без диагноза ГБ и без антигипертензивного лечения имеют более высокую частоту курения и повышенный уровень ЧСС. Такие различия могут быть связаны с тем, что пациенты с диагнозом ГБ, вероятно, принимали антигипертензивные препараты, включая бета-блокаторы, которые способствуют снижению ЧСС. Это подчеркивает важность мониторинга ФР, а также своевременной диагностики и коррекции ГБ. Практическая значимость результатов состоит в необходимости раннего выявления и коррекции ФР сердечно-сосудистых заболеваний, таких как избыточная МТ,

дислипидемия и повышенная ЧСС. Профилактические меры, включая контроль МТ, изменение образа жизни и регулярное наблюдение у специалистов, могут снизить риск развития ГБ.

### Заключение

В результатах эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 РО среди больных с установленным диагнозом ГБ, принимающих как минимум 1 антигипертензивный препарат, так же как и у исследуемых с повышенным офисным АД, но без установленного диагноза ГБ и не принимающих антигипертензивные препараты, отмечаются высокая распространенность дислипидемии (86,1 и 85,6 % соответственно), избыточной МТ или ожирения (86,1 и 83,4 % соответствен-

но) и достаточно высокая частота нарушения углеводного обмена (40,7 и 36,5 % соответственно). Сравнение медианы и частоты встречаемости ФР показало, что у данных больных наблюдаются более высокие уровни глюкозы натощак, HbA1c, ИМТ, стресса, тревоги, депрессии, а также большая частота нарушений углеводного обмена, тревоги и депрессии и более низкая частота увеличения ЧСС и курения. Проведенное исследование позволило установить, что большинство изученных ФР в популяции населения РО, страдающей АГ, соответствует данным общероссийских исследований у пациентов с АГ, за исключением более высокой частоты курения у женщин и меньшей встречаемости тревоги и депрессии, что может свидетельствовать о региональных особенностях ФР в РО.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2019;15(4):450–66. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466  
Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E. et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(4):450–66. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14  
Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. Materials from ESSE study. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(4):4–14. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
3. Данилов А.В., Кобзарь И.И., Якушин С.С. и др. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014–2018 гг. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2019;7(3):439–49. DOI: 10.23888/HMJ201973439-449  
Danilov A.V., Kobzar I.I., Yakushin S.S. et al. Incidence and mortality of cardiovascular diseases in the Ryazan region: 2014–2018. Nauka molodykh = Eruditio Juvenium 2019;7(3):439–49. (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ201973439-449
4. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина 2016;19(1):15–23. DOI: 10.17116/201619115-23  
Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of prevalence of indicators characterizing atherogenicity of lipoprotein spectrum in the Russian population (based on ESSE-RF study data). Profilakticheskaya medicina = Preventive Medicine 2016;19(1):15–23. (In Russ.). DOI: 10.17116/201619115-23
5. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. и др. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточно-Сибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(4):19–25. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2865  
Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R. et al. Prevalence of arterial hypertension and dyslipidemia combination among the adult population of a large Eastern Siberian region. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2021;20(4):19–25. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2865
6. International Diabetes Federation. 5th edition of Diabetes Atlas, 2011. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет 2023;26(2):104–23. DOI: 10.14341/DM13035  
Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators based on the Federal Diabetes Register data for 2010–2022. Saharnyj diabet = Diabetes Mellitus 2023;26(2):104–23. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM13035
8. Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д. и др. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена с инфраструктурой района проживания: эпидемиологическое исследование. Профилактическая медицина 2024;27(2):51–7. DOI: 10.17116/profmed20242702151  
Mulerova T.A., Gaziev T.F., Bazdyrev E.D. et al. Association of carbohydrate metabolism disorders with infrastructure of residential area: an epidemiological study. Profilakticheskaya medicina = Preventive Medicine 2024;27(2):51–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20242702151
9. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал 2018;(6):123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130  
Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in the Russian population: prevalence and associations with risk factors for chronic noncommunicable diseases. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2018; (6):123–30. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
10. Virdis A., Giannarelli C., Neves M.F. et al. Cigarette smoking and hypertension. Curr Pharm Des 2010;16(23):2518–25. DOI: 10.2174/138161210792062920

11. Palatini P. Role of elevated heart rate in the development of cardiovascular disease in hypertension. *Hypertension* 2011;58(5):745–50. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173104
12. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA-psycho-social”). *Артериальная гипертензия* 2013;19(1):27–31. DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-27-31  
Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V. et al. Study of the effect of stress on the risk of arterial hypertension in the open population among men aged 25–64 (epidemiological study based on the WHO “MONICA-psycho-social” program). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2013;19(1):27–31. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-1-27-31
13. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Тревога и депрессия: десятилетняя динамика распространенности и ее ассоциации с демографическими и социально-экономическими показателями по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023;22(8S):3796. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3796  
Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A. et al. Anxiety and depression: ten-year dynamics of prevalence and its association with demographic and socio-economic indicators based on the ESSE-RF study data. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023;22(8S):3796. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3796
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786  
Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical recommendations* 2020. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3):3786. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
15. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 2014;54(10):4–12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12  
Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Kardiologiya = Cardiology* 2014;54(10):4–12. (In Russ.). DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12
16. Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(4):62–7. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67  
Meshkov A.N., Ershov A.I., Deev A.I. et al. Distribution of lipid spectrum indicators among working-age men and women in the Russian Federation: results of the ESSE-RF study for 2012–2014. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017;16(4):62–7. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67
17. Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2-го типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет* 2020;23(1):4–11. DOI: 10.14341/DM12286  
Shestakova E.A., Lunina E.Yu., Galstyan G.R. et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in individuals with various combinations of risk factors for type 2 diabetes in the cohort of the NATION study. *Saharnyj diabet = Diabetes Mellitus* 2020;23(1):4–11. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12286
18. Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе. *Российский кардиологический журнал* 2022;27(5):4992. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992  
Shabalin V.V., Grinshtein Yu.I., Ruf R.R. et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders and association with cardiovascular diseases in a large Siberian region. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022;27(5):4992. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992
19. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К., Шаваров А.А. Клинико-прогностическое значение повышенной частоты сердечных сокращений и ее коррекции при артериальной гипертензии. *РМЖ* 2013;27:1334  
Kobalava Zh.D., Kiyakbaev G.K., Shavarov A.A. Clinical-prognostic significance of elevated heart rate and its correction in arterial hypertension. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2013;27:1334. (In Russ.).
20. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамид и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬНОСТЬ. *Кардиология* 2018;58(9):21–30. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170  
Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined therapy of arterial hypertension using a three-component fixed combination of amlodipine, indapamide, and perindopril arginine in clinical practice: organization and main results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya = Cardiology* 2018;58(9):21–30. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
21. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2017;16(4):4–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10  
Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A. et al. Twenty-year trends of obesity and hypertension and their associations in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017;16(4):4–10. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
22. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А. и др. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023;22(8S):3793. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3793  
Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A. et al. Obesity in the Russian population during the COVID-19 pandemic and associated factors. Data from the ESSE-RF3 study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023;22(8S):3793. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3793
23. Аксенова А.В., Ощепкова Е.В., Орловский А.А. и др. Гендерно-возрастные особенности роли курения и сахарного диабета в развитии инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2020;17(4):22–9. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200245  
Aksenova A.V., Oshchepkova E.V., Orlovsky A.A. et al. Gender-age features of the role of smoking and diabetes in the development of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2020;17(4):22–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200245
24. Драпкина О.М., Гоманова Л.И., Баланова Ю.А. и др. Распространенность психоэмоционального стресса среди российской популяции и его ассоциации с социально-демографическими показателями. Данные исследования ЭССЕ-РФ-3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2023;22(8S):3795. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3795  
Drapkina O.M., Gomanova L.I., Balanova Yu.A. et al. Prevalence of psychoemotional stress among the Russian population and its

associations with socio-demographic indicators. ESSE-RF3 study data. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular

Therapy and Prevention 2023;22(8S):3795. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3795

**Благодарность.** Авторский коллектив выражает глубокую признательность сотрудникам ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России за методическое руководство и помощь в планировании и организации исследования ЭССЕ-РФ-2 в Рязанском регионе.

**Acknowledgment.** The author's team expresses its deep gratitude to the staff of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia for methodological guidance and assistance in planning and organization of the ESSE-RF-2 study in the Ryazan region.

#### **Вклад авторов**

А. Гленза: проведение статистического анализа, обобщение результатов исследования, подготовка и редактирование текста, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов;

Н.В. Добрынина, С.С. Якушин: разработка концепции исследования, планирование исследования, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи;

К.Г. Переверзева: разработка концепции исследования, проведение статистического анализа, подготовка и редактирование текста, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов;

А.Р. Каминская: проведение статистического анализа, подготовка текста, интерпретация результатов исследования.

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

#### **Authors' contributions**

A. Glenza: conducting statistical analysis, generalization of research results, preparation and editing of the text, interpretation of research results, formulation of conclusions;

N.V. Dobrynina, S.S. Yakushin: development of the research concept, research planning, generalization of the research results, formulation of conclusions, approval of the final version of the article;

K.G. Pereverzeva: development of the research concept, statistical analysis, preparation and editing of the text, interpretation of the research results, formulation of conclusions;

A.R. Kaminskaya: conducting statistical analysis, preparation of the text, interpretation of the research results.

All authors contributed significantly to the preparation of the paper, read and approved the final version of the article before publication.

#### **ORCID авторов / ORCID of the authors**

А. Гленза / A. Glenza: <https://orcid.org/0000-0003-1330-2035>

Н.В. Добрынина / N.V. Dobrynina: <https://orcid.org/0000-0003-2200-1592>

К.Г. Переверзева / K.G. Pereverzeva: <https://orcid.org/0000-0001-6141-8994>

С.С. Якушин / S.S. Yakushin: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

А.Р. Каминская / A.R. Kaminskaya: <https://orcid.org/0009-0000-2180-0937>

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

**Conflict of interest.** The authors declare that this paper, its topic, subject matter and content do not involve competing interests.

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

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

#### **Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования (№ 1 от 12.09.2022) одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol (No. 1 dated 12.09.2022) was approved by the local ethical committee of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia.

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

**Статья поступила:** 21.05.2024. **Принята к публикации:** 29.10.2024. **Опубликована онлайн:** 29.11.2024.

**Article submitted:** 21.05.2024. **Accepted for publication:** 29.10.2024. **Published online:** 29.11.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K722>

# ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ «ИНЪЕКЦИОННЫХ» НАРКОМАНОВ: ТЕЧЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ)

Е.Ф. Махнырь<sup>1,2</sup>, Т.В. Казаковцева<sup>2</sup>, Н.С. Чипигина<sup>1</sup>, А.А. Клименко<sup>1</sup>, Н.Ю. Карпова<sup>1</sup>,  
М.О. Анищенко<sup>1</sup>, В. Мориз<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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;

<sup>2</sup>ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский просп., 8

**Контакты:** Елена Федоровна Махнырь [dochelen@mail.ru](mailto:dochelen@mail.ru)

**Цель работы** – представление и клинический разбор случая инфекционного эндокардита (ИЭ) «инъекционных» наркоманов для повышения осведомленности врачей-терапевтов и кардиологов об особом варианте ИЭ.

**Материалы и методы.** Клиническое наблюдение пациентки 39 лет с длительной героиновой и метадоновой наркоманией, вирусным гепатитом С, у которой был диагностирован острый первичный ИЭ, вызванный метициллин-чувствительным *Staphylococcus aureus*, с локализацией на трикуспидальном и митральном клапанах. Заболевание протекало с двусторонней полисегментарной септической эмбологенной пневмонией и дыхательной недостаточностью, вторичной анемией, тромбоцитопенией, нефротическим синдромом вследствие вторичного гломерулонефрита. На 21-е сутки лечения пациентке были выполнены операция протезирования трикуспидального клапана биологическим протезом и многокомпонентная реконструкция митрального клапана, послеоперационный период осложнился развитием экссудативного перикардита.

**Результаты.** Обсуждены клиническая картина и особенности течения сложного случая ИЭ «инъекционных» наркоманов. Выделена проблема ранней диагностики ИЭ, обусловленная отсутствием патогномичных клинических проявлений заболевания и вариабельностью дебюта ИЭ с преобладанием в клинической картине внесердечных проявлений. Рассмотрены принципы антибактериальной терапии и показания к хирургическому лечению.

**Заключение.** Клиническое наблюдение обращает внимание врачей на высокую вероятность диагностики ИЭ в случаях лихорадки у «инъекционных» наркоманов и демонстрирует как трудности лечения, так и возможность благоприятного исхода этого тяжелого заболевания при своевременной диагностике, этиотропной антибактериальной терапии и раннем кардиохирургическом вмешательстве.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит «инъекционных» наркоманов, септическая эмбологенная пневмония, вторичный гломерулонефрит, нефротический синдром, синдром острого повреждения почек, экссудативный перикардит

**Для цитирования:** Махнырь Е.Ф., Казаковцева Т.В., Чипигина Н.С. и др. Инфекционный эндокардит «инъекционных» наркоманов: течение, особенности диагностики и лечения (клинический разбор случая заболевания). Клиницист 2024;18(3):38–47.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K722>

## Infective endocarditis in injection drug users: disease course, diagnostic and clinical aspects (clinical case analysis)

E.F. Makhnyr<sup>1,2</sup>, T.A. Kazakovtseva<sup>2</sup>, N.S. Chipigina<sup>1</sup>, A.A. Klimenko<sup>1</sup>, N. Yu. Karpova<sup>1</sup>, M.O. Anishchenko<sup>1</sup>, V. Morits<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy of Faculty of Medicine, N.I. Pirogov 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 117049, Russia

**Contacts:** Elena Fedorovna Makhnyr [dochelen@mail.ru](mailto:dochelen@mail.ru)

**Aim.** To present and clinically analyze a case of “injection drug users” infective endocarditis (IE) to increase awareness among general practitioners and cardiologists about this special variant of IE.

**Materials and methods.** Clinical observation of a 39-year-old female patient with long-term heroin and methadone addiction, viral hepatitis C, who was diagnosed with acute primary IE caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* localized on the tricuspid and mitral valves. Bilateral septic pulmonary embolism and respiratory failure, secondary anemia, thrombocytopenia, nephrotic syndrome due to secondary glomerulonephritis were observed. On the 21<sup>st</sup> day of treatment, the patient underwent tricuspid valve replacement surgery with a biological prosthesis and multicomponent reconstruction of the mitral valve, the postoperative period was complicated by the development of exudative pericarditis.

**Results.** The clinical picture and the course of a complex case of “injection drug users” IE are discussed. The difficulties of early diagnostics of IE caused by the absence of pathognomonic clinical manifestations of the disease and the variability of the debuts of IE with the prevalence of extracardiac manifestations is highlighted. The principles of antibacterial therapy and indications for surgical treatment are reviewed.

**Conclusion.** Clinical observation draws the attention to the high probability of diagnosing IE in cases of fever in intravenous drug users and demonstrates both the difficulties of treatment and the possibility of a favorable outcome of this serious disease with timely diagnosis, appropriate antibacterial therapy, and early cardiac surgery.

**Keywords:** infective endocarditis in injection drug users, septic pulmonary embolism, secondary glomerulonephritis, nephrotic syndrome, acute kidney injury syndrome, exudative pericarditis

**For citation:** Makhnyr E.F., Kazakovtseva T.A., Chipigina N.S. et al. Infective endocarditis in injection drug users: disease course, diagnostic and clinical aspects (clinical case analysis). *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):38–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K722>

## Введение

Злоупотребление внутривенными наркотиками ассоциировано с тяжелыми вирусными (гепатит С и В, вирус иммунодефицита человека) и бактериальными гематогенными «шприцевыми» инфекциями. Пациенты, злоупотребляющие внутривенными наркотиками, — группа с наиболее высоким риском присоединения инфекционного эндокардита (ИЭ). Это обусловлено наличием факторов, потенциально способствующих инфицированию эндокарда у «инъекционных» наркоманов: 1) в первую очередь, попаданием в кровотоки большого количества микроорганизмов при использовании нестерильных растворов и шприцев; 2) транзиторной или стойкой бактериемией в результате локальных постинъекционных гнойно-воспалительных процессов; 3) возможностью прямого повреждения эндотелия клапанов, особенно в правых отделах сердца, микрочастицами наркотических веществ, что облегчает «прилипание» бактерий к эндокарду [1, 2].

Проблема ИЭ «инъекционных» наркоманов особенно актуальна на фоне растущей распространенности наркомании. По нашим ранее не опубликованным данным, доля случаев ИЭ, связанных с внутривенной наркоманией, увеличилась за последние 30 лет более чем в 10 раз. Заболеваемость ИЭ у «инъекционных» наркоманов выше, чем в популяции в целом, значительно превышает таковую у пациентов с предрасполагающими заболеваниями сердца и составляет, по разным оценкам, от 0,5 до 12 % в течение жизни [3–6]. Среди 176 больных ИЭ, госпитализированных в многопрофильный стационар в г. Москве в 2010–2017 гг., 28,4 % случаев были связаны с внутривенной наркоманией [7]. Заболеваемость ИЭ «инъекционных» наркоманов зависит от распространенности наркомании

в регионе и наиболее часто связана с инъекциями героина [8].

Инфекционный эндокардит «инъекционных» наркоманов — это особый вариант ИЭ, клинические проявления, диагностика, лечение, исходы которого во многом отличаются от характеристик ИЭ у больных, не применяющих наркотики [9].

В клиническом разборе случая ИЭ у пациентки с героиновой и метадоновой наркоманией выделены особенности диагностики и лечения ИЭ «инъекционных» наркоманов в клинической практике.

## Клинический случай

**Пациентка А., 39 лет,** была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова с подозрением на тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболию легочной артерии. Пациентка предъявляла жалобы на отеки голеней, стоп и боль в ногах, одышку при минимальной нагрузке, кашель, повышение температуры тела до 38 °С с ознобом и выраженную общую слабость, которые появились и резко нарастали в течение 2 сут.

В анамнезе — длительная героиновая и метадоновая наркомания, вирусный гепатит С. Общее состояние при поступлении тяжелое, пациентка истощена, кожные покровы бледные, сухие. Температура тела 38,3 °С. В правой паховой области дефект кожи глубиной до 2 см без нагноения (рис. 1). Наблюдаются отеки голеней, стоп (рис. 2), отеки подкожной клетчатки на туловище. При аускультации легких дыхание ослаблено в нижних отделах с 2 сторон, выслушивается большое количество влажных мелкопузырчатых хрипов. Частота дыхательных движений 24 в минуту. Сатурация крови кислородом



**Рис. 1.** Дефект кожи пациентки А. в правой паховой области глубиной до 2 см без нагноения

**Fig. 1.** Skin defect of patient A. in the right groin area, up to 2 cm deep, without suppuration



**Рис. 2.** Отеки нижних конечностей пациентки А.

**Fig. 2.** Edema of the lower extremities of patient A.

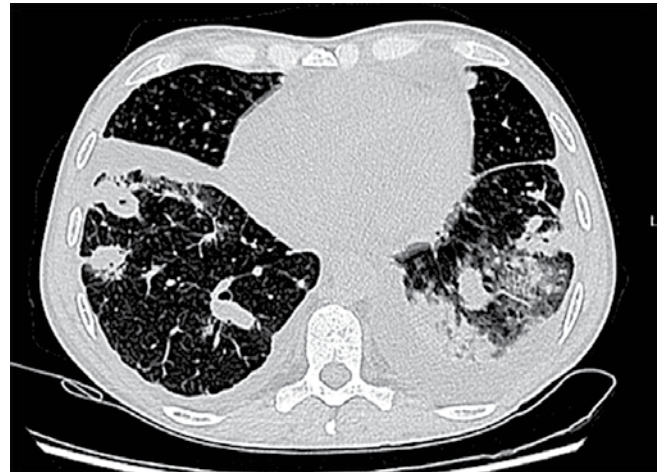
по пульсоксиметру 95 % на атмосферном воздухе. При аускультации сердца тоны приглушены, выслушивается слабый систолический шум в проекции трикуспидального клапана (ТК). Частота сердечных сокращений 100 в минуту, ритм правильный. Артериальное давление 130/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги (+2 см), край ровный. Селезенка не пальпируется. Мочевыпускание не нарушено.

Выявлены лейкоцитоз ( $28,5 \times 10^9/\text{л}$  с палочкоядерным сдвигом до 32 %), гипохромная микроцитарная анемия (уровень гемоглобина 91 г/л), тромбоцитопения ( $68 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 315 мг/л, уровень прокальцитонина 1,7 нг/мл, креатинина 100,6 мкмоль/л, антитела к вирусу гепатита С.

На электрокардиограмме синусовый ритм, вертикальное положение электрической оси сердца, отрицательные зубцы Т в отведениях V3–V5. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в обоих легких отмечаются множественные разнокалиберные очаги консолидации с воздушными полостями в структуре большинства из них, с перифокальными

зонами уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» (рис. 3). При ультразвуковом исследовании вены обеих нижних конечностей проходимы на всем протяжении, признаков тромбоза не выявлено. Тромбоэмболия легочной артерии была исключена, с диагнозом внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии деструктивно-характера (вероятно, септической) пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

В терапевтическом отделении заподозрен ИЭ. При эхокардиографии (ЭхоКГ) на передней и септальной створках ТК выявлены дополнительные образования размерами  $4,2 \times 2,1$  и  $1,2 \times 0,7$  см соответственно с неровными краями (вегетации) (рис. 4), полости сердца не расширены, глобальная и локальная систолическая функция левого желудочка не нарушена (фракция выброса



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки А. в аксиальной плоскости: полости деструкции и инфильтрации легких



**Рис. 4.** Эхокардиограмма пациентки А.: вегетация на передней створке трикуспидального клапана размером  $4,2 \times 2,1$  см (выделена овалом)

**Fig. 4.** Vegetation on the anterior leaflet of the tricuspid valve measuring  $4.2 \times 2.1$  cm (oval)



левого желудочка 57 %), регургитация на ТК до II степени, на митральном клапане I степени, расчетное систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт. ст. В 2 бактериологических анализах крови получен рост *Staphylococcus aureus*, чувствительного к бензилпенициллину, левофлоксацину, линезолиду, рифампицину.

На основании клинических проявлений, анамнеза, данных инструментальных и лабораторных исследований сформулирован клинический диагноз: острый первичный ИЭ, вызванный *Staph. Aureus*, с локализацией на ТК, недостаточность ТК; двусторонняя полисегментарная септическая эмбологенная пневмония (СЭП); дыхательная недостаточность II степени; вторичная анемия, тромбоцитопения; хронический вирусный гепатит С низкой степени активности.

Пациентке была начата антибактериальная терапия: внутривенно ампициллин/сульбактам 4,5 г/сут в сочетании с ванкомицином 2 г/сут с заменой на цефтриаксон 4 г/сут в сочетании с линезолидом 1,2 г/сут. В связи с кандидозным эзофагитом, выявленным при эзофагогастродуоденоскопии, к лечению был добавлен флуконазол 150 мг/сут. На фоне проводимой антибактериальной терапии в течение 10 сут сохранялась гектическая лихорадка. По данным КТ ОГК в динамике в легких регистрировались «свежие» очаги инфильтрации эмбологенного характера. По результатам повторной ЭхоКГ сохранялись крупные вегетации на ТК, выявлено утолщение задней створки митрального клапана, увеличилась степень регургитации на ТК до выраженной, на митральном клапане — до умеренной, расчетное систолическое давление в легочной артерии увеличилось до 50–55 мм рт. ст. По данным лабораторных анализов в динамике наблюдалось нарастание уровня прокальцитонина до 2,9 нг/мл, выраженности анемии (уровень гемоглобина 64 г/л, железа сыворотки 2,5 мкмоль/л, ферритина 742 нг/мл), сохранялся лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, количество тромбоцитов нормализовалось. Выявлено снижение уровня альбумина до 18 г/л, что в совокупности с отмеченной протеинурией 1–5 г/л расценено как нефротический синдром вследствие вторичного гломерулонефрита. При ультразвуковом исследовании выявлена умеренная спленомегалия без признаков портальной гипертензии. Помимо лечения антибиотиками пациентка получала мочегонную терапию, инфузионную терапию (коррекция электролитных нарушений), трансфузии эритроцитарной массы в связи с тяжелой анемией, раствор альбумина, нутритивную поддержку.

Пациентка была проконсультирована сердечно-сосудистым хирургом, совместно с которым было принято решение о необходимости хирургического вмешательства — протезирования ТК.

На 21-е сутки лечения пациентка была переведена в НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где в условиях искусственного кровообращения выполнены операция протезирования ТК биологическим протезом с санацией фиброзного кольца и многокомпо-

нентная реконструкция митрального клапана с клиновидной резекцией задней створки (учитывая подтвержденные интраоперационно вегетации на задней створке митрального клапана).

На 8-е сутки после операции при нарушении двигательного режима у пациентки возник диастаз грудины с кровотечением в полость перикарда и сдавлением полости правого желудочка, что потребовало проведения экстренной перикардиотомии, ревизии полости перикарда с остановкой кровотечения, эвакуации сгустков крови из перикарда, дренирования полости перикарда. Проводилась антибактериальная терапия меропенемом 6 г/сут, цефазолином, после исключения риска кровотечения была начата терапия варфарином (международное нормализованное отношение 2–3) с рекомендацией ее продолжения в течение 6 мес. Сохранялась субфебрильная температура тела, на 15-е сутки после операции пациентка была переведена в терапевтическое отделение городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, где продолжена комбинированная антибактериальная терапия (ванкомицин 2 г/сут и меропенем 6 г/сут с коррекцией доз в соответствии с динамикой скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в течение 3 дней больная также получала амикацин 0,5 г/сут), проведена трансфузия эритроцитарной массы. По данным лабораторных методов диагностики в динамике сохранялись признаки системного воспаления, анемия средней степени тяжести, зарегистрировано преходящее снижение СКФ до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Через 4 дня после перевода в терапевтическое отделение (на 20-е сутки после операции) пациентка стала предъявлять жалобы на давящую боль за грудиной, усиление одышки, слабости. При ЭхоКГ было зафиксировано расхождение листков перикарда на 1,2 см за правым желудочком и на 1 см за левым желудочком. При динамическом контроле в течение 2 нед наблюдалось увеличение размера эконегативного пространства в полости перикарда, впереди от правого желудочка, до 24 мм с наличием нитей фибрина на фоне жидкости, сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка сохранялась на уровне 4–5 мм (рис. 5).

С учетом подозрения на гемоперикард у пациентки, находящейся на антикоагулянтной терапии варфарином, или инфицирование перикардального выпота большой было повторно выполнено дренирование полости перикарда, получено 200 мл светло-желтой жидкости, по данным микробиологического анализа перикардального выпота рост микрофлоры не выявлен. По данным КТ ОГК в динамике клиническая картина была расценена как «послеоперационный спаечный перикардит, двусторонний гидроторакс, гематома ретроперикардального пространства». К терапии был добавлен колхицин 0,5 г/сут, продолжена антибактериальная терапия.

Спустя неделю при ЭхоКГ нарастания объема жидкости в полости перикарда не выявлено. По результатам лабораторных исследований в динамике повысился уровень



Рис. 5. Эхокардиограмма пациентки А.: экссудативный перикардит  
Fig. 5. Exudative pericarditis

гемоглобина до 102 г/л, нормализовался уровень СРБ. По данным КТОГК отмечены признаки разрешения двусторонней пневмонии, следы жидкости в плевральной полости справа. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Температура тела стойко нормализовалась.

На 35-е сутки после повторного поступления в терапевтическое отделение (49-е сутки после кардиохирургического лечения) пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приема колхицина 0,5 г/сут и варфарина 2,5 мг/сут (до 6 мес в соответствии с рекомендацией кардиохирурга).

При выписке основной диагноз: первичный ИЭ, вызванный *Staph. aureus*, с локализацией на трикуспидальном и митральном клапанах; недостаточность трикуспидального и митрального клапанов; двусторонняя СЭП; вторичный острый гломерулонефрит; нефротический синдром; синдром острого повреждения почек; гипохромная анемия средней тяжести. Операции: протезирование ТК биологическим протезом, многокомпонентная реконструкция митрального клапана с клиновидной резекцией задней митральной створки, состояние после ревизии полости перикарда с удалением сгустков и остановкой кровотечения. Осложнения: НК 2А, функциональный класс III; двусторонний гидроторакс, дыхательная недостаточность I степени; экссудативный перикардит, ретростеральная гематома в стадии обратного развития. Сопутствующие заболевания: героиновая и метадонная наркомания, хронический вирусный гепатит С, кандидозный эзофагит.

При ЭхоКГ через 1,5 мес после выписки вегетаций на оперированных клапанах, их дисфункции, жидкости в перикарде не выявлено. Варфарин был отменен через 5 мес после выписки. По данным медицинской документации известно, что в течение 5,5 мес после выписки одышка и диффузные отеки не возобновлялись, сохраняется нормальная температура тела.

## Обсуждение

Общеизвестны трудности ранней диагностики ИЭ, обусловленные отсутствием патогномичных клинических признаков заболевания и вариабельностью дебюта ИЭ с преобладанием в клинической картине внесердечных проявлений более чем у половины больных. Какие клинические симптомы позволили заподозрить ИЭ у пациентки при осмотре в терапевтическом отделении?

Согласно современным рекомендациям диагноз ИЭ должен рассматриваться во всех случаях лихорадки неуточненного генеза у пациентов с факторами риска его развития, к которым относятся:

- *предрасполагающие заболевания сердца*: ранее перенесенный ИЭ, приобретенные клапанные пороки сердца, протезированные клапаны сердца, врожденные пороки сердца, внутрисердечные электронные устройства;
- *внесердечные факторы риска* (наличие потенциальных «входных ворот» инфекции [10]): центральные венозные или артериальные катетеры, «внутривенная» наркомания, иммуносупрессия, недавние стоматологические или хирургические процедуры, недавнее лечение в стационаре, гемодиализ.

Злоупотребление внутривенными наркотиками — «малый», но чрезвычайно значимый, критерий диагноза ИЭ [10, 11], указывающий на вероятный источник инфекции и зачастую определяющий поиск ИЭ у пациентов с лихорадкой [9]. В соответствии с модифицированными критериями диагноза ИЭ Duke при изучении анамнеза и осмотре пациентки были выявлены 2 «малых» критерия диагноза ИЭ — лихорадка выше 38 °С и внутривенная наркомания. Кроме этого, по результатам КТОГК в приемном отделении была диагностирована двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония, расцененная как септическая, предположительно эмбологенная. СЭП наблюдается у 49–100 % больных ИЭ правых отделов сердца [12] и также входит в число «малых» диагностических критериев ИЭ. Таким образом, на раннем этапе наблюдения у пациентки выявлено 3 «малых» диагностических критерия, этого достаточно для диагностики «возможного» ИЭ и даже начала соответствующей антибактериальной терапии. А главное, это диктует необходимость обязательного проведения в кратчайшие сроки исследований 1-й линии — ЭхоКГ и бактериологических анализов крови на стерильность, которые были сделаны в последующие 2 сут. Еще одним ключом к диагнозу ИЭ до проведения ЭхоКГ у пациентки был систолический шум, указывающий на трикуспидальную регургитацию. Появление нового шума при аускультации не включено в действующие критерии диагноза ИЭ. Однако в предложенной в 2023 г.

модификации критериев ИЭ Duke – ISCVID (International Society for Cardiovascular Infectious Diseases), разработанной мультидисциплинарной группой ведущих мировых экспертов по ведению больных ИЭ, новый шум клапанной регургитации до проведения визуализирующих исследований сердца рассматривается как «малый» критерий диагноза, что на раннем этапе ведения больных повышает вероятность диагностики ИЭ в рамках «возможного» [13].

Какие особенности двусторонней пневмонии у пациентки характерны для СЭП? Современным «золотым стандартом» диагностики СЭП является КТ ОГК. Диагностические признаки СЭП у пациентов с неспецифическими симптомами воспалительного поражения легких включают двусторонний характер поражения легких с одновременным наличием множественных периферических очагов с кавитацией и быстрой динамикой. Для подтверждения диагноза СЭП в дальнейшем необходимо: 1) выявление внелегочного источника септических эмболов (в данном случае были выявлены крупные вегетации (более 2 см) на ТК с флолирующими фрагментами, ассоциированные с высоким риском эмбологенных событий и более высоким риском летальности при правостороннем ИЭ); 2) исключение других типов поражения легких с деструкцией (абсцессы легких другой природы, туберкулез и др.) [8, 12]. Почти в половине случаев СЭП наблюдаются осложнения: плевральные выпоты, эмпиема плевры, пневмоторакс, дыхательная недостаточность.

Что позволило диагностировать у больной «достоверный (определенный)» ИЭ? Выявление у пациентки при лабораторно-инструментальном исследовании 2 «больших» клинических критериев диагноза – критерия визуализации при трансторакальной ЭхоКГ (вегетации на трикуспидальном и, в динамике, на митральном клапанах) и «большого» бактериологического критерия (рост золотистого стафилококка, который является типичным возбудителем ИЭ, в 2 бактериологических исследованиях крови) – соответствует «достоверному (определенному)» диагнозу ИЭ [10, 11]. В последующем диагноз ИЭ на трикуспидальном и митральном клапанах был подтвержден морфологически интраоперационно.

Какие возбудители наиболее часто вызывают ИЭ «инъекционных» наркоманов? ИЭ у пациентки был вызван *Staph. aureus*. Это самый частый возбудитель ИЭ у наркоманов. Стафилококковая бактериемия выявляется в 43–90 % случаев ИЭ наркоманов (значительно чаще, чем при ИЭ, не связанном с наркоманией) с тенденцией к учащению случаев, вызванных метициллинрезистентным стафилококковой (*Methicillin-Resistant Staph. aureus*, MRSA) [8, 9, 14]. Кроме того, при ИЭ наркоманов чаще, чем в случаях, не связанных с наркоманией, выявляется полимикробная бактериемия, выше вероятность грибковой этиологии и реже наблюдается отрицательная гемокультура.

Какие особенности клинической картины могут указывать на вероятную связь ИЭ с внутривенной наркоманией? Нередко наркоманы отрицают применение наркотиков, однако при внимательном осмотре кожных покровов можно заметить следы внутривенных инъекций или повреждения кожи (воспаление, индурация, рубцы) в местах инъекций, как у наблюдавшейся больной. В первые дни госпитализации у таких пациентов может возникать острый абстинентный синдром отмены наркотиков. В отличие от ИЭ, не связанного с наркоманией, для ИЭ наркоманов характерна наиболее высокая частота поражения правых отделов сердца, преимущественно ТК (в 59,3–100 % случаев), хотя у 20–46,8 % больных может наблюдаться комбинированное поражение правых и левых отделов сердца, как в рассматриваемом случае, либо (редко) поражение только левых отделов сердца [14]. Заболевание, как правило, протекает остро с преобладанием при правосторонней локализации симптомов эмбологенного септического поражения легких в дебюте, так называемой легочной маски ИЭ. Пациенты моложе, и у них реже имеются сопутствующие заболевания, за исключением вирусных гепатитов В, С и вируса иммунодефицита человека [8, 14]. Характерная особенность ИЭ наркоманов – преобладание первичного ИЭ. У наркоманов заболевание обычно не связано с предрасполагающими заболеваниями сердца, за исключением ранее перенесенного ИЭ. Рецидивы ИЭ у наркоманов возникают часто (у 9,5–28 %), но случаи ИЭ протезов клапанов при этом наблюдаются реже, чем при ИЭ, не связанном с наркоманией [14].

У пациентки наблюдались изменения в анализах крови, в том числе тяжелая анемия, массивные диффузные отеки, преходящее снижение СКФ, спленомегалия, перикардит. Связаны ли эти внесердечные клинические проявления с ИЭ? Внесердечные проявления, обусловленные эмбологенными осложнениями, иммунокомплексной и аутоиммунной патологией, системным воспалением, наблюдаются у большинства больных ИЭ и могут служить как «маской» на ранних этапах диагностики ИЭ, так и ключом к диагнозу ИЭ при должной настороженности. Признаки системного воспаления в анализах крови пациентки (лейкоцитоз с выраженным палочкоядерным сдвигом, преходящая тромбоцитопения, высокий уровень СРБ, ферритина и прокальцитонина), как и умеренная спленомегалия без портальной гипертензии, типичны для ИЭ и наряду с повышением температуры тела, бактериологическими и ЭхоКГ данными используются для оценки эффективности лечения в динамике. Железодефицитная анемия с высоким уровнем ферритина, так называемая вторичная анемия хронического заболевания, по нашим наблюдениям, возникает почти у 80 % больных ИЭ наркоманов и входит в понятие «трикуспидальный синдром» – характерную для трикуспидального ИЭ триаду, включающую двустороннюю абсцедирующую

пневмонию, гематурию и анемию у больного с лихорадкой. Труднее интерпретировать характер поражения почек у пациентки: выраженные диффузные отеки на фоне снижения уровня альбумина ниже 20 г/л и зарегистрированной протеинурии до 5 г/л указывают на наличие тяжелого нефротического синдрома, кроме того, в динамике наблюдалось преходящее умеренное снижение СКФ. Поражение почек с разными патогенетическими механизмами описано более чем у половины больных ИЭ [15], в том числе иммуноопосредованный гломерулонефрит, по нашим наблюдениям, был диагностирован у четверти из 451 больного ИЭ, однако нефротический синдром возникает при ИЭ очень редко. Нефротический синдром у пациентки мог быть обусловлен также ассоциированным с вирусным гепатитом С гломерулонефритом, для которого как раз характерна высокая частота нефротического синдрома. Исследование криоглобулинов крови не проводилось, так как вторичная криоглобулинемия возможна при обоих заболеваниях. Биопсия почек также не была целесообразна, так как ее результаты на данном этапе не повлияли бы на тактику лечения. Тем не менее спонтанный регресс диффузных отеков и нормализация уровня альбумина крови после излечения ИЭ свидетельствуют об остром гломерулонефрите, типичном для ИЭ, тогда как для регресса клинических проявлений хронического гломерулонефрита, ассоциированного с вирусным гепатитом С, необходимо применение пульс-терапии метилпреднизолоном (в случаях обострений) или противовирусной терапии гепатита С. В любом случае целесообразно наблюдение больной нефрологом в течение года. Экссудаты в перикарде, серозно-фибринозные или гнойные, в большинстве случаев небольшие или средние, выявляются при ЭхоКГ у 7,8–26 % больных ИЭ [16]. Однако у пациентки реактивный экссудативный перикардит возник после состоявшегося в раннем послеоперационном периоде кровотечения в полость перикарда, которое потребовало ревизии полости перикарда с остановкой кровотечения и удалением сгустков крови. Нарастание серозно-фибринозного выпота через месяц после кардиохирургической операции также позволяет предполагать постперикардотомный синдром.

Клинический случай демонстрирует трудности лечения ИЭ «инъекционных» наркоманов и необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. Каковы особенности антибактериальной терапии при ИЭ наркоманов? Эмпирическая терапия при остром ИЭ у наркоманов должна соответствовать чувствительности наиболее частого возбудителя *Staph. aureus* с высокой вероятностью MRSA, поэтому общепризнана стартовая эмпирическая терапия ванкомицином или даптомицином с последующей коррекцией в зависимости от эффективности лечения и чувствительности выделенного возбудителя [10, 11]. При аллергии к ванкомицину или даптомицину рекомен-

дуется терапия линезолидом. Целесообразность добавления аминогликозидов к эмпирической терапии ИЭ критически обсуждается в связи с риском нефротоксичности, однако, по данным Н. Georges и соавт., кратковременное применение аминогликозидов в комбинации с ванкомицином – независимый фактор, улучшающий прогноз у больных ИЭ правых отделов сердца, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии [17]. Выбор эмпирической антибактериальной терапии в редких случаях может зависеть от употребляемого наркотического вещества. Так, антибиотики с активностью к синегнойной палочке рекомендуется сразу добавлять к лечению ИЭ у наркоманов, применяющих пентазоцин [18]. Стандартные сроки лечения ИЭ наркоманов, вызванного *Staph. aureus* или *Pseudomonas aeruginosa*, – 4–6 нед. По результатам исследований последних лет у стабильных больных ИЭ наркоманов, которые отказываются соблюдать полный курс внутривенной терапии антибиотиками в стационаре, при отсутствии показаний к хирургическому лечению и осложнений для сохранения общей продолжительности терапии, по оценке экспертов Американской ассоциации кардиологов (2022), оправдан переход на пероральные антибиотики, например, в соответствии с чувствительностью возбудителя на комбинированную терапию ципрофлоксацином по 750 мг 2 раза в сутки с рифампицином по 300 мг 3 раза в сутки (при MSSA ИЭ) или линезолидом по 600 мг 2 раза в сутки с рифампицином по 600 мг 2 раза в сутки (при MRSA ИЭ), которая применялась в исследовании POET (Partial Oral Versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis – частичная пероральная антибактериальная терапия ИЭ) [19]. Короткий 2-недельный курс терапии антибиотиками допустим только в случаях неосложненного изолированного трикуспидального ИЭ, вызванного MSSA, с размерами вегетаций менее 2 см у больных без нарушений иммунитета, не соблюдающих стационарный режим, но не рекомендуется рутинно, так как его эффективность недостаточно подтверждена [19]. В нашем наблюдении пациентка получала внутривенную эмпирическую терапию антибиотиками согласно действующим рекомендациям, а далее в соответствии с чувствительностью выделенного возбудителя в течение 3 нед до кардиохирургического лечения. После операции антибактериальную терапию пришлось продлить на 6 нед для убедительного контроля над инфекцией: стойкого снижения температуры тела, нормализации лабораторных показателей воспаления, прекращения бактериемии, отсутствия новых эмбологических событий.

Какие показания к раннему хирургическому лечению ИЭ были у пациентки? Раннее кардиохирургическое лечение ИЭ показано: 1) при сердечной недостаточности из-за выраженной клапанной регургитации; 2) неконтролируемой инфекции, сохраняющейся более 7 дней при адекватной антибактериальной терапии,

либо при устойчивых к антибиотикам возбудителях (например, грибковой инфекции); 3) высоком риске тромбоэмболий [12, 19]. Показания к кардиохирургическому лечению при ИЭ «наркоманов» принципиально не отличаются от показаний к лечению ИЭ, не связанного с наркоманией, однако имеют некоторые особенности при поражении ТК: кардиохирургическое лечение чаще всего проводится в связи с формированием крупных (более 20 мм) подвижных вегетаций с высоким риском повторных септических эмболеных поражений легких. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2023) показания к кардиохирургическому лечению при ИЭ правых отделов сердца включают: наличие крупных (более 20 мм) вегетаций на ТК, сохраняющихся после повторных септических эмболий в систему легочной артерии, либо сохраняющиеся вегетации в правых отделах сердца у больных с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких. Кроме того, кардиохирургическое лечение рекомендуется пациентам с дисфункцией правого желудочка вследствие тяжелой трикуспидальной регургитации, а также при одновременном поражении клапанов правого и левого желудочков [10]. Частота хирургического лечения ИЭ правых отделов у наркоманов составляет 5–40 %, половина операций выполняется в острой фазе ИЭ (раннее, неотложное, срочное хирургическое лечение) [19]. Более ранние операции при меньшей деструкции клапана повышают возможность пластики с удалением вегетаций, которая считается предпочтительнее протезирования у пациентов с наркоманией, имеющих низкую приверженность лечению, высокий риск рецидива ИЭ, вероятность повторных операций [19] и более высокий риск геморрагических событий при лечении варфарином, рекомендуемым в первые 3–6 мес после установки биопротеза клапана или пожизненно при механическом протезе [20]. При невозможности реконструктивного вмешательства преимущественно рекомендуется имплантация биопротеза ТК. Для предотвращения повторных эпизодов эмболеного поражения легких альтернативой может быть чрескожная

аспирационная эктомия вегетаций на ТК. У наблюдавшейся пациентки с ИЭ трикуспидального и митрального клапанов показаниями к хирургическому лечению были высокий риск повторных тромбоэмболий при очень крупной (4,2 × 2,1 см) вегетации после повторных эпизодов септического эмболизма в систему легочной артерии, а также недостаточно контролируемое течение инфекции с сохраняющейся лихорадкой, выраженными признаками воспаления и нарастанием клапанной регургитации на фоне антибактериальной терапии. После операции протезирования ТК биологическим протезом и многокомпонентной реконструкции митрального клапана в соответствии с действующими современными рекомендациями больной был назначен прием варфарина в течение 6 мес. Терапия варфарином, необходимая у больных ИЭ с протезом клапана, как у наблюдавшейся пациентки, или при наличии других показаний, например фибрилляции предсердий, сопряжена при ИЭ с повышенным риском серьезных кровотечений, поэтому требует особо тщательного контроля, но не ведет к увеличению летальности от всех причин в течение 90 дней [21].

### Заключение

Инфекционный эндокардит «инъекционных» наркоманов, несмотря на проблемы диагностики, трудности подбора антибактериальной терапии и длительность лечения в представленном наблюдении, при должной осторожности в отношении высокой вероятности ИЭ при лихорадке у «инъекционных» наркоманов, своевременном диагностическом поиске ИЭ с акцентом на уточнение этиологии заболевания и оптимальный выбор антибиотиков, мультидисциплинарном подходе к ведению со своевременным выявлением показаний к кардиохирургическому вмешательству может иметь благоприятный прогноз (внутрибольничная летальность 5–17 %). Пациенты, перенесшие ИЭ, связанный с внутривенной наркоманией, нуждаются в дальнейшем наблюдении кардиолога, нарколога и проведении профилактики ИЭ при стоматологических процедурах.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Frontera J.A., Gradon J.D. Right-sided endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):374–9. DOI: 10.1086/313664
2. Sanaiha Y., Lyons R., Benharash P. Infective endocarditis in intravenous drug users. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30(8):491–7. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.11.007
3. Дёмин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у «инъекционных наркоманов». *Клиническая медицина* 2000;(8):47–52.
4. Demin A.A., Drobysheva V.P., Velter O.Yu. Infective endocarditis in “injecting drug addicts”. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2000;(8):47–52. (In Russ.).
4. Larney S., Peacock A., Mathers B.M. et al. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend* 2017;171:39–49. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.11.029
5. See I., Gokhale R.H., Geller A. et al. National public health burden estimates of endocarditis and skin and soft-tissue infections related

- to injection drug use: a review. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 5): 429–36. DOI: 10.1093/infdis/jiaa149
6. Attwood L.O., O'Keefe D., Higgs P. et al. Epidemiology of acute infections in people who inject drugs in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2024;43(1):304–14. DOI: 10.1111/dar.13772
  7. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице). *Кардиология* 2018;58(12):66–75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192  
Moiseev V.S., Kobalava Zh.D., Pisaryuk A.S. et al. Infective endocarditis in Moscow General Hospital: clinical characteristics and outcomes (single-Center 7 years' experience). *Kardiologiya = Cardiology* 2018;58(12):66–75. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192
  8. Yucel E., Bearnot B., Paras M.L. et al. Diagnosis and management of infective endocarditis in people who inject drugs: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(20):2037–57. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.349
  9. Демко И.В., Пелиновская Л.И., Манхаева М.В. и др. Особенности течения инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов. *Российский кардиологический журнал* 2019;(6):97–102. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-97-102  
Demko I.V., Pelinovskaya L.I., Mankhayeva M.V. et al. Features of infective endocarditis in injection drug users. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2019;(6):97–102. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-97-102
  10. Delgado V., Ajmone Marsan N., de Waha S. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* 2023;44(39):3948–4042. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193
  11. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал* 2022;27(10):5233. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233  
Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. *Clinical guidelines 2021. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2022;27(10):5233. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
  12. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Винокуров А.С. и др. Септическая эмбологенная пневмония – особенности клиники и диагностики (обзор литературы и собственные наблюдения). *Архивъ 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). *The Russian Archives of Internal Medicine* 2023;13(4):272–81. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-272-281
  13. Fowler V.G., Durack D.T., Selton-Suty C. et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. *Clin Infect Dis* 2023;77(4):518–26. DOI: 10.1093/cid/ciad271
  14. Pericás J.M., Llopis J., Athan E. et al. International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Prospective cohort study of infective endocarditis in people who inject drugs. *J Am Coll Cardiol* 2021;77(5):544–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.062
  15. Gagneux-Brunon A., Pouvaret A., Maillard N. et al. Acute kidney injury in infective endocarditis: a retrospective analysis. *Med Mal Infect* 2019;49(7):527–33. DOI: 10.1016/j.medmal.2019.03.015
  16. Regueiro A., Falces C., Pericás J.M. et al. Risk factors of pericardial effusion in native valve infective endocarditis and its influence on outcome:  $\phi$  multicenter prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;273:193–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.010
  17. Georges H., Leroy O., Airapetian N. et al. Outcome and prognostic factors of patients with right-sided infective endocarditis requiring intensive care unit admission. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):1–8. DOI: 10.1186/s12879-018-2989-9
  18. Shekar R., Rice T.W., Zierdt C.H. et al. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripeleminamine abusers in Chicago. *J Infect Dis* 1985;151(2):203–8. DOI: 10.1093/infdis/151.2.203
  19. Baddour L.M., Weimer M.B., Wurcel A.G. et al. Management of infective endocarditis in people who inject drugs: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(14):e187–201. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001090
  20. Coisne A., Lancellotti P., Habib G. et al. EuroValve Consortium. ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Diseases: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(8):721–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.05.061
  21. Lee T.T.L., Chan S.C.L., Chou O.H.I. et al. Initiation of warfarin is associated with decreased mortality in patients with infective endocarditis: population-based cohort study. *Thromb Res* 2024;233:1–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.11.009

#### Вклад авторов

- Е.Ф. Махнырь: сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование и утверждение окончательного текста статьи;  
Т.А. Казаковцева: разработка 20 % концепции статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование и утверждение окончательного текста статьи;  
Н.С. Чипигина: разработка 20 % концепции статьи, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование и утверждение окончательного текста статьи;  
А.А. Клименко: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;  
Н.Ю. Карпова: разработка 10 % концепции статьи, сбор и обработка материала;  
М.О. Анищенко: подбор литературы (5 %) и ее анализ, подготовка изображений;  
В. Мориц: подбор литературы (5 %) и ее анализ.

#### Authors' contributions

- E.F. Makhnyr: collection and processing of material, article writing, editing and approval of the final text of the article;  
T.A. Kazakovtseva: development of 20 % of the article concept, collection and processing of material, article writing, editing and approval of the final text of the article;  
N.S. Chipigina: development of 20 % of the article concept, collection and processing of material, article writing, editing and approval of the final text of the article;  
A.A. Klimenko: article editing, approval of the final text of the article;  
N.Yu. Karpova: development of 10 % of the article concept, collection and processing of material;  
M.O. Anishchenko: selection of literature (5 %) and its analysis, preparation of images;  
V. Morits: selection of literature (5 %) and its analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.Ф. Махнырь / E.F. Makhnyr: <https://orcid.org/0000-0002-9255-8831>  
Т.А. Казаковцева / T.A. Kazakovtseva: <https://orcid.org/0009-0009-1538-4530>  
Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>  
А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>  
Н.Ю. Карпова / N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0001-7841-8966>  
М.О. Анищенко / M.O. Anishchenko: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0899>  
В. Мориц / V. Morits: <https://orcid.org/0000-0001-5675-9487>

**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 journal “The Clinician” 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.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of her data.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K714>

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

М.К. Ахвердиева, Е.В. Хоролец, С.В. Шлык, Р.В. Сидоров, И.В. Иванов, И.А. Малоземова, В.А. Новак, С.С. Отруцкий, И.А. Удовенко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344019 Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

**Контакты:** Екатерина Викторовна Хоролец [kata\\_maran@mail.ru](mailto:kata_maran@mail.ru)

**Цель работы** – описание клинического случая острого инфаркта миокарда у пациента молодого возраста, обусловленного спонтанной диссекцией коронарной артерии (СДКА).

**Материалы и методы.** Пациент С., 32 года, госпитализирован в кардиологическое отделение с клинической картиной острого коронарного синдрома. По анамнестическим данным у больного отягощенный (сердечно-сосудистый, наследственный, фармакологический) анамнез и сопутствующая патология. Выявлено особое отношение пациента к своему заболеванию в виде анозогнозической реакции. На основе результатов коронароангиографического исследования определена дальнейшая тактика ведения пациента на стационарном этапе.

**Результаты.** С учетом клинической картины, динамики изменений на электрокардиограммах, результатов лабораторной диагностики предварительно диагностирован острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме. При коронароангиографии у пациента выявлена СДКА, которая явилась основной причиной развития острого инфаркта миокарда левого желудочка. Принято решение об имплантации 3 стентов с целью полного охвата зоны диссекции передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Выбор консервативной и/или хирургической тактики ведения пациентов с СДКА вызывает дискуссии. После чрескожного коронарного вмешательства назначено медикаментозное лечение, включая двойную дезагрегантную терапию. Пациент отметил улучшение самочувствия без рецидивов боли. В динамике стационарного лечения, по данным эхокардиографического исследования, выявлена аневризма верхушки левого желудочка с пристеночным тромбом. С учетом увеличения рисков тромбоэмболических и геморрагических осложнений потребовалась коррекция медикаментозной терапии.

**Заключение.** На данном клиническом случае продемонстрировано, что СДКА, являясь одним из патогенетических механизмов формирования клиники острого коронарного синдрома, оказывает влияние на развитие осложнений и дальнейший прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** спонтанная диссекция коронарной артерии, молодой возраст, острый инфаркт миокарда, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, внутрисосудистая гематома коронарной артерии, внутрисосудистый способ визуализации, острый коронарный синдром

**Для цитирования:** Ахвердиева М.К., Хоролец Е.В., Шлык С.В. и др. Клинический случай спонтанной диссекции коронарной артерии у пациента молодого возраста. Клиницист 2024;18(3):48–56.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K714>

## A clinical case of spontaneous coronary artery dissection in a young patient

M.K. Akhverdieva, E.V. Khorolets, S.V. Shlyk, R.V. Sidorov, I.V. Ivanov, I.A. Malozemova, V.A. Novak, S.S. Otrutsky, I.A. Udovenko

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don 344019, Russia

**Contacts:** Ekaterina Viktorovna Khorolets [kata\\_maran@mail.ru](mailto:kata_maran@mail.ru)

**Aim.** To describe a clinical case of acute myocardial infarction in a young patient caused by spontaneous dissection of the coronary artery.

**Material and methods.** The patient, a 32-year-old man, was hospitalized in the cardiology department with a clinical picture of acute coronary syndrome. When collecting anamnestic data, it was established that the patient has an aggravated cardiovascular, hereditary, pharmacological anamnesis and concomitant pathology. A special attitude of the patient to his



disease in the form of an anosognosic reaction was revealed. The data of the coronary angiography study determined further tactics of patient management at the inpatient stage.

**Results.** Taking into account the clinical picture, the dynamics of electrocardiograms, the results of laboratory diagnostics, acute myocardial infarction with ST segment elevation on the electrocardiogram was preliminarily diagnosed. During coronary angiography, spontaneous coronary artery dissection was detected in the patient, which was the main cause of acute left ventricular myocardial infarction. A decision was made to implant 3 stents in order to completely cover the dissection zone of the anterior interventricular branch of the left coronary artery. The choice of conservative and/or surgical tactics for managing patients with spontaneous coronary artery dissection is debatable. After percutaneous coronary intervention, drug therapy was prescribed, including dual antiplatelet therapy. The patient noted an improvement in his well-being, without relapses of pain syndrome. In the dynamics of inpatient treatment, according to echocardiographic examination, an aneurysm of the apex of the left ventricle with a mural thrombus was detected, which required correction of drug therapy, taking into account the increased risks of thromboembolic and hemorrhagic complications.

**Conclusion.** This clinical case demonstrates that spontaneous dissection of the coronary artery is one of the pathogenetic mechanisms of the formation of the clinical picture of acute coronary syndrome and affects the development of complications and further prognosis.

**Keywords:** spontaneous coronary artery dissection, young age, acute myocardial infarction, ST-segment elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, intravenous coronary artery hematoma, intravascular imaging methods, acute coronary syndrome

**For citation:** Akhverdieva M.K., Khorolets E.V., Shlyk S.V. et al. A clinical case of spontaneous coronary artery dissection in a young patient. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):48–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K714>

## Введение

У пациентов молодого возраста с острым инфарктом миокарда (ИМ) имеется несколько факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чаще всего это мужской пол, повышенная масса тела и отягощенный семейный анамнез [1, 2]. У таких пациентов необходимо оценивать факторы риска развития ССЗ индивидуально, чтобы своевременно их корректировать для предотвращения развития сердечно-сосудистых катастроф и улучшения прогноза [3]. Данные больные заслуживают особого внимания на всех этапах наблюдения, включая дальнейшую реабилитацию и решение вопроса о их трудоспособности.

## Описание случая

**Пациент С.,** 32 года, поступил в кардиологическое отделение с жалобами на продолжающуюся более 40 мин боль за грудиной пекущего характера в покое, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, что сопровождается чувством нехватки воздуха и общей слабостью.

### Анамнез заболевания

С сентября 2023 г. появились боль за грудиной и одышка в покое. Вечером 1-го дня заболевания бригадой скорой медицинской помощи пациент С. доставлен в кардиологическое отделение стационара, но от госпитализации отказался. На следующее утро в связи с сохранением болевого синдрома обратился в частный медицинский центр, где был проконсультирован неврологом и где ему была выполнена компьютерная томография (КТ) шейного и грудного отделов позвоночника.

**Заключение КТ:** дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, протрузии межпозвоночного диска С6–С7, неполная двусторонняя аномалия Киммерли, аномалия остеогенеза в виде апофиза С5. Минимальные дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника.

**Заключение невролога:** торакалгия на фоне распространенного остеохондроза грудного отдела позвоночника. Стойкий выраженный болевой вертеброгенный, мышечно-тонический синдромы в грудном отделе позвоночника, межреберная невралгия с обеих сторон.

Вечером этого же дня состояние пациента ухудшилось, повторно беспокоила боль пекущего характера за грудиной более 40 мин, бригадой скорой медицинской помощи доставлен в кардиологическое отделение.

**Предварительный диагноз:** «ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST) левого желудочка (ЛЖ)». Введены: морфин с целью купирования боли, тикагрелор (180 мг), нитроглицерин, аспирин.

### Анамнез жизни

Наследственность отягощена — отец умер от ИМ в 50 лет, длительное время злоупотреблял алкоголем, страдал артериальной гипертензией. Из вредных привычек у пациента: курение по полпачки в сутки с 14 лет (индекс курения 9,5), алкоголь употребляет очень редко. После закрытой черепно-мозговой травмы в 18-летнем возрасте отмечает преходящие нарушения чувствительности и онемение в области лица, верхних конечностей. Принимал кодеинсодержащие анальгетики, но с 2018 г. данные препараты не принимает. Варикозная болезнь вен нижних конечностей диагностирована в 2018 г. Операции: септопластика (2013), флебэктомия левой голени (2013).

**Объективные данные**

Состояние пациента тяжелое. Масса тела 74 кг, рост 175 см, индекс массы тела 24,7 кг/м<sup>2</sup>. Ажитирован, не отвечает на просьбы врачей по ограничению двигательной активности, агрессивен по отношению к персоналу. Кожный покров физиологической окраски, влажный; слизистые оболочки розовые, влажные, без патологических высыпаний. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, не спаяны с окружающей тканью и кожей. Костно-мышечная система без патологических изменений. При аускультации легких дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных движений 18 в минуту, уровень насыщения крови кислородом 97 %. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 118 уд/мин, артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст. Язык чистый, сухой. Пальпация живота безболезненна, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Периферических отеков нет. Физиологические отправления без особенностей.

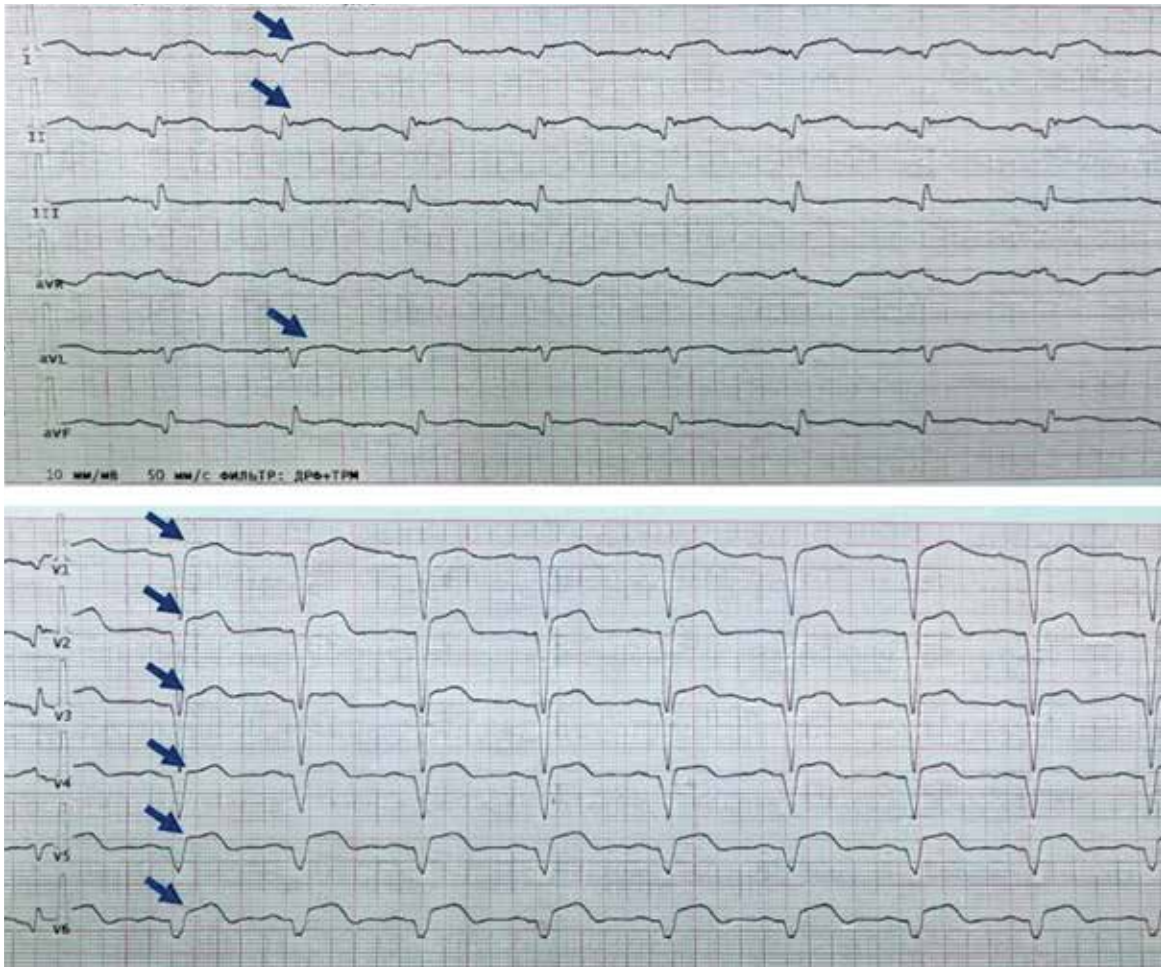
**Догоспитальный этап**

**Электрокардиограмма (ЭКГ):** синусовая тахикардия, ЧСС 108 уд/мин. ИМnST передней стенки ЛЖ (рис. 1).

При госпитализации тропонин I (количественный) 14,65 нг/мл (норма до 0,1 нг/мл).

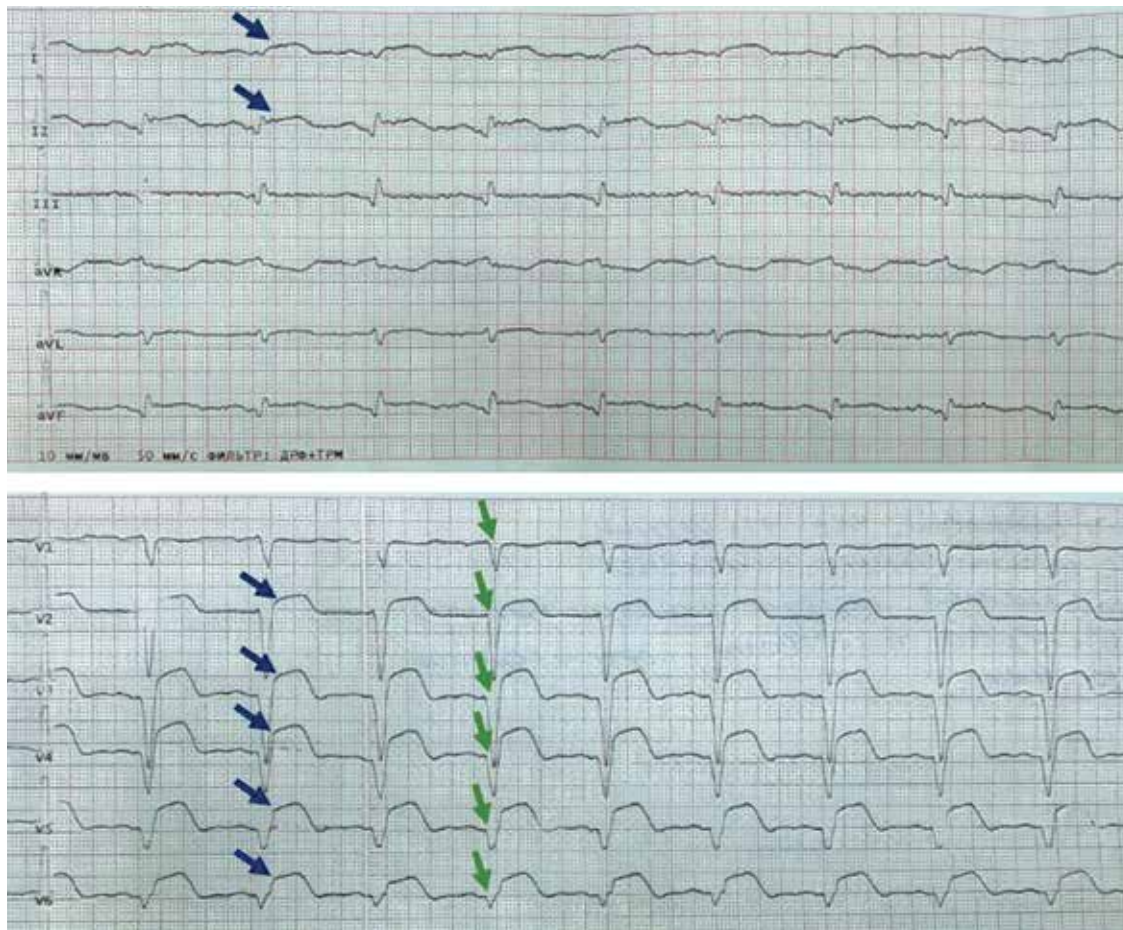
**Предварительный диагноз:** «Основное заболевание: ИБС. Острый переднераспространенный ИМnST ЛЖ. Осложнения: острая сердечная недостаточность I стадии по классификации Киллипа (Killip). Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический гастродуоденит (ремиссия), протрузия межпозвоночного диска сегмента С6–С7, неполная двусторонняя аномалия Киммерли (Kimmerle), аномалии остеогенеза в виде апофиза С5».

На этапе госпитализации в кардиологическое отделение, до проведения коронароангиографии (КАГ), пациенту С. выполнена ЭКГ (рис. 2). В динамике сохраняется синусовая тахикардия, отсутствует увеличение зубца R в отведениях V1–V6, подъем сегмента ST по передней стенке ЛЖ.



**Рис. 1.** Электрокардиограмма пациента С. на догоспитальном этапе: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 108 уд/мин; в отведениях I, II, aVL, V1–V6 – элевация сегмента ST (показано стрелками)

**Fig. 1.** Electrocardiogram of the patient S. at the prehospital stage: sinus tachycardia, heart rate 108 beats/min; in leads I, II, aVL, V1–V6 – ST segment elevation (shown by arrows)

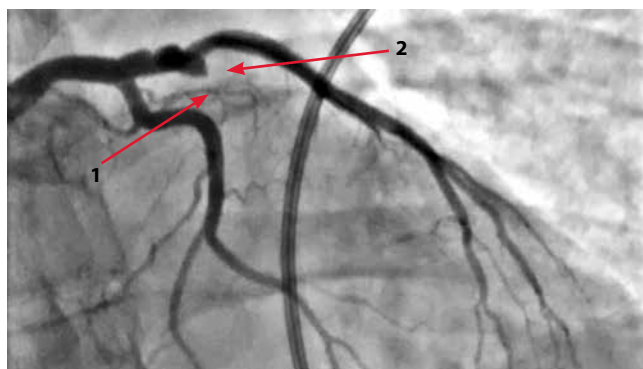


**Рис. 2.** Электрокардиограмма пациента С. при госпитализации в кардиологическое отделение: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 120 уд/мин; отсутствие увеличения зубца R в отведениях V1–V6 (показано зелеными стрелками), подъем сегмента ST по передней стенке левого желудочка (показано синими стрелками)

**Fig. 2.** Electrocardiogram of the patient S. during hospitalization in the cardiology department: sinus tachycardia; heart rate is 120 beats/min; absence of an increase in the R in leads V1–V6 tooth (shown by green arrows), ST segment elevation along the front wall of the left ventricle (shown by blue arrows)

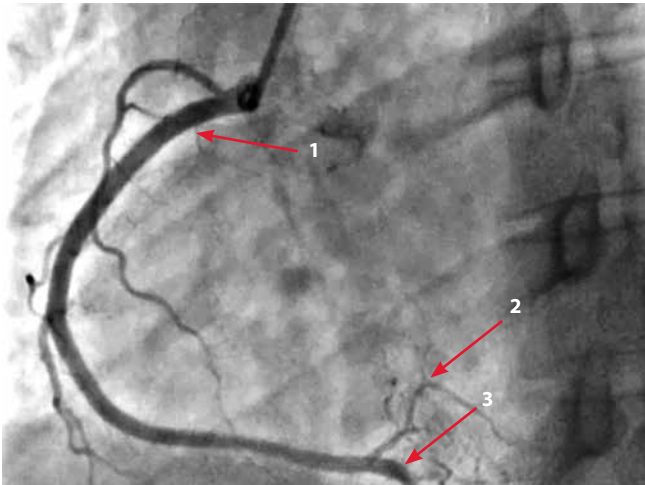
**Заключение КАГ:** правый тип кровоснабжения миокарда ЛЖ; окклюзия передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) проксимальной трети; на ангиограмме – расширение артерии в проксимальной трети с выраженным дефектом стенки, кровоток 0 по шкале рисков TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction – тромболитиз при инфаркте миокарда). По данным КАГ левой (ЛКА) и правой коронарных артерий (КА) до стентирования (рис. 3 и 4) заподозрена спонтанная диссекция проксимальной трети ПМЖВ ЛКА 3-го типа по ангиографической классификации Дж. Соу (J. Saw).

Предприняты попытки реканализации артерии проводником первого выбора (Balance Middleweight, компания Abbott, США), который попал в ложный просвет (без усилий при заведении) и доходил до средней трети ПМЖВ. После его замены на гидрофильный (Asahi Sion Black, компания Asahi Intek, Япония) был найден истинный просвет артерии. Проводником пройдена окклюзия (кровоток 0 по шкале TIMI), по нему заведен баллон-катетер, выполнена мягкая преддилатация ПМЖВ для минимизации повреждения интимы и предотвращения



**Рис. 3.** Коронароангиограмма левой коронарной артерии пациента С. до стентирования: 1 – окклюзия передней межжелудочковой ветви проксимальной трети, 2 – участок спонтанной диссекции передней межжелудочковой ветви извитостью сосудистой стенки, кровоток 0 по шкале TIMI; правый тип коронарного кровоснабжения миокарда левого желудочка

**Fig. 3.** Coronary angiogram of the left coronary artery of the patient S. before stenting: 1 – occlusion of the anterior interventricular branch of the proximal third, 2 – the site of spontaneous dissection of the anterior interventricular branch with a characteristic convolution of the vascular wall, blood flow is 0 on the TIMI scale; right type of coronary blood supply to the LV myocardium



**Рис. 4.** Коронароангиограмма правой коронарной артерии пациента С. до стентирования: 1 – правая коронарная артерия, 2 – заднебоковая ветвь, 3 – задняя нисходящая ветвь

**Fig. 4.** Coronary angiogram of the right coronary artery before stenting: 1 – right coronary artery, 2 – posterolateral branch, 3 – posterior descending branch



**Рис. 5.** Коронароангиограмма левой коронарной артерии пациента С. до имплантации 3-го стента: после 2 последовательно имплантированных стентов сохраняется визуализируемый участок с дефектом контрастирования (показан стрелкой)

**Fig. 5.** Coronary angiogram of the left coronary artery period before implantation of the third stent: after two consecutive implanted stents, the visualized area with a contrast defect remains (shown by an arrow)

увеличения ложного просвета. Выбрана зона позиционирования стента (кровоток 1 по шкале TIMI). По проводнику последовательно позиционированы и имплантированы 2 коронарных стента с лекарственным покрытием (Resolute Integrity, компания Medtronic, США). Так как участок с дефектом контрастирования продолжал визуализироваться, проведена имплантация 3-го стента с целью полного охвата имеющейся зоны диссекции (рис. 5). По результатам КАГ, имплантированные стенты раскрыты полностью, ПМЖВ проходима, кровоток 3 по шкале TIMI (рис. 6).

На фоне проведенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) отмечена положительная динамика:



**Рис. 6.** Коронароангиограмма левой коронарной артерии пациента С. после стентирования 3-м стентом передней межжелудочковой ветви в зоне, отмеченной на рис. 5: передняя межжелудочковая ветвь проходима (показано стрелкой), кровоток 3 по шкале TIMI

**Fig. 6.** Coronary angiogram of the left coronary artery after installation of the third LAD stent, in the area marked in Fig 5: the anterior interventricular branch is passable, blood flow is 3 on the TIMI scale

на этапе стационарного лечения улучшено общее состояние пациента С., ангинозные приступы не рецидивировали, увеличилась толерантность к физической нагрузке.

#### Лабораторная диагностика

**Клинический анализ крови:** гемоглобин 165 г/л, гематокрит 44,6, эритроциты  $4,71 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты  $249 \times 10^9/л$ , лейкоциты  $19,6 \times 10^9/л$ , палочкоядерные 12, сегментоядерные 74, лимфоциты 11, моноциты 2, нет отрицательной динамики.

**Коагулограмма:** активированное частичное тромбопластиновое время 32 с, протромбиновый индекс 89, фибриноген 5,3 г/л, международное нормализованное отношение 1,18; прокальцитонин менее 0,25 нг/мл (норма менее 0,5 нг/мл).

**Общий анализ мочи:** без отклонений от нормы.

**Липидограмма:** холестерин (ХС) общий 5,05 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой и высокой плотности 3,41 и 1,4 ммоль/л соответственно, триглицериды 0,53 ммоль/л.

**Биохимический анализ крови:** при госпитализации – глюкоза 7,6 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 104 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 380 Ед/л, креатининаминотрансфераза – МВ 200 Ед/л, креатинин 52 мг/л, мочевины 4,2 ммоль/л, общий белок 75 г/л, билирубин 27 мкмоль/л,  $K^+$  3,2 ммоль/л,  $Na^+$  139 ммоль/л,  $Ca^{2+}$  0,97 ммоль/л; в динамике – глюкоза 5,26 ммоль/л, АЛТ 72 Ед/л, АСТ 148 Ед/л, креатинин 91 мг/л, мочевины 6 ммоль/л.

**Эхокардиография (ЭхоКГ):** левое предсердие (ЛП) 30 мм, правое предсердие (ПП) 30 мм, конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ 50 мм, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ 118 мл, фракция выброса (ФВ)

по Тейнхольцу (Teichholz) 52 %, межжелудочковая перегородка (МЖП) 10 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 10 мм, правый желудочек (ПЖ) 25 мм, стенка ПЖ 5 мм, легочная артерия (ЛА) 23 мм. Дилатация камер сердца не выявлена. Глобальная сократимость и систолическая функция скомпенсированы. Наличие зон гипокинеза миокарда ЛЖ. Митральная регургитация 1-й степени, сброс крови на перегородках не определяется. Дуга аорты сужений не имеет. Признаки легочной гипертензии не выявлены.

**Данные ЭхоКГ перед выпиской пациента:** ЛП 42 мм, КДР ЛЖ 60 мм, КДО ЛЖ 180 мл, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ 42 мм, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ 79 мл, ФВ по Тейнхольцу 56 %, дефект МЖП 7,5 мм, ЗСЛЖ 8 мм, ПЖ 22 мм, стенка ПЖ 5 мм, ЛА 25 мм. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1–2-й степени; регургитация 1-й степени на митральном и трикуспидальном клапанах, рубцовые изменения миокарда ЛЖ, дилатация левых камер сердца. Глобальная сократимость сохранена. Акинезия передне-перегородочной области в верхушечном сегменте с распространением на верхушку. Аневризма верхушки ЛЖ с пристеночным тромбом, тромб на боковой стенке ЛЖ.

**Рентгенограмма органов грудной клетки:** легкие без очагово-инфильтративных изменений.

**Суточное мониторирование ЭКГ:** ЧСС – минимальная 63 уд/мин, максимальная 115 уд/мин, средняя 80 уд/мин. На протяжении исследования регистрировались синусовый ритм и умеренно выраженная синусовая аритмия. На ЭКГ – признаки очагово-рубцовых изменений переднебоковых отделов миокарда ЛЖ, 61 эпизод одиночной и 16 эпизодов парной (куплеты) суправентрикулярной экстрасистолии. Паузы сердечного ритма более 2 с не зарегистрированы. Средняя ЧСС в ночные часы 80 уд/мин. Диагностически значимые изменения сегмента ST относительно исходного уровня не выявлены. Показатели вариабельности сердечного ритма – в пределах нормы. Интервал QT не превышает 440 мс.

**ЭКГ перед выпиской пациента:** Ритм синусовый, правильный. ЧСС 70 уд/мин. Отсутствие увеличения зубца R в отведениях с V1 по V6. В динамике сохраняется подъем сегмента ST выше изолинии с V1 по V6, отрицательный зубец T в грудных отведениях V2–V6.

На основании жалоб пациента С., данных его анамнеза, проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования определен заключительный клинический диагноз:

«Основное заболевание: ИБС; острый переднераспространенный ИМnST ЛЖ; спонтанная диссекция ПМЖВ КА. Стентирование (3 стента) ПМЖВ.

Осложнения основного заболевания: острая сердечная недостаточность I стадии по классификации Киллипа; аневризма стенки ЛЖ с пристеночным тромбозом.

Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь вен нижних конечностей; хронический гастродуоденит (ремиссия); протрузия межпозвоночного диска С6–С7;

неполная двусторонняя аномалия Киммерли; аномалии остеогенеза в виде апофиза С5».

### Лечение

В стационаре выполнена экстренная КАГ с последующим стентированием ПМЖВ 3 стентами. Рекомендованы диета, постельный режим, аспирин (100 мг 1 раз в день), тикагрелор (90 мг 2 раза в день), метопролол (50 мг 2 раза в день) при контроле ЧСС и АД, розувастатин (20 мг 1 раз в день), рамиприл (2,5 мг 1 раз в день) при контроле АД, верошпирон (25 мг утром), омега-3 (20 мг 1 раз в день). По результатам повторной ЭхоКГ принято решение о переходе на тройную антитромбоцитарную терапию с заменой тикагрелора на клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в день (переход через нагрузочную дозу 600 мг спустя 24 ч от последнего приема тикагрелора) и добавлением апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

На фоне проведенного лечения у пациента С. отмечается улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке, ангинозные приступы при умеренной физической нагрузке не рецидивировали. Пациенту рекомендованы диета, наблюдение у кардиолога и терапевта по месту жительства, консультация эндокринолога, ревматолога, офтальмолога, невролога, сердечно-сосудистого хирурга.

Амбулаторно требуются:

- продолжение приема лекарственных препаратов: аспирин в кишечнорастворимой форме (100 мг 1 раз в день) длительно, клопидогрел (75 мг вечером), апиксабана (2,5 мг 2 раза в день), метопролола (25 мг 2 раза в день), розувастатин (20 мг 1 раз в день) длительно, рамиприла (2,5 мг 1 раз в день), дапаглитфлозин (10 мг 1 раз в день) длительно, эплеренона (25 мг 1 раз в день утром) длительно, лансопризола (30 мг 1 раз в день);
- определение уровня липопротеина (а), гликированного гемоглобина А1с, концентраций мозгового натрийуретического пептида и его неактивного фрагмента, антител к цитоплазме нейтрофилов, антиядерных антител, ревматоидного фактора, проведение коагулограммы;
- выполнение ЭКГ, ЭхоКГ через месяц, ультразвуковой доплерографии артерий и вен верхних и нижних конечностей, капилляроскопии, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий;
- КТ с определением коронарного кальция.

### Обсуждение

Вследствие СДКА острый ИМ развивается редко – от 0,1 до 4 всех случаев острого коронарного синдрома. Пациенты, переносящие СДКА, в большинстве своем молоды и не имеют традиционных факторов риска. Патогенез СДКА складывается из многих факторов: влияния генетических, гормональных особенностей, врожденных или приобретенных артериопатий,

системных воспалительных заболеваний. Выделяют диссекцию на фоне атеросклеротического поражения артерий (до 20–28 случаев) [3]. У нашего пациента был отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, большой стаж курения сигарет, и, что немаловажно, он длительно принимал кодеин-содержащие лекарственные препараты.

По данным литературы, клиническая картина СДКА разнообразна. Манифестация варьирует от легкого дискомфорта в грудной клетке до внезапной сердечной смерти. У пациентов с СДКА наблюдаются: боль в грудной клетке (95,9 случая), иррадиация боли в руку (51,5), тошнота или рвота (23,7), иррадиация боли в шею (22,2) и профузное потоотделение (21,1) [2]. В данном клиническом случае на догоспитальном этапе в течение суток прослеживается картина рецидивирующего болевого синдрома, потребовавшая назначения наркотических анальгетиков с целью купирования боли.

Специфических лабораторных тестов, характерных для диссекции, нет. Диагностика СДКА у нашего пациента опирается на полученные данные КАГ, а также на особенности анамнеза госпитализируемого. Ангиографические варианты СДКА описаны канадским исследователем Дж. Соу и представлены в виде классификации, согласно которой выделены 3 основных ангиографических типа СДКА. Для 1-го типа характерен классический продольный дефект заполнения коронарной артерии контрастным веществом, подтверждающий наличие поврежденной интимы в просвете. При 2-м типе, который имеет подтипы 2А и 2В, наблюдается диффузный стеноз более 20 мм, варьирующий по выраженности и протяженности. При 3-м типе обнаруживается фокальный или тубулярный стеноз менее 20 мм, внешне схожий с атеросклеротической бляшкой, поэтому без методов интракоронарной визуализации может ошибочно приниматься именно за атеросклеротическое поражение [4].

Известно, что у КАГ имеются недостатки: инвазивность методики значительно повышает риск усугубления диссекции. Ее двухмерность не всегда позволяет в полной мере оценить поражение сосуда. Для визуализации внутрстеночной гематомы в коронарную артерию вводят нитроглицерин с целью уменьшения вазоспазма [5], применяют внутрисосудистые способы визуализации: оптическую когерентную томографию (ОКТ) и внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Последнее используется при подозрении на СДКА, если ОКТ недоступна. Ввиду потенциальных рисков (усугубление диссекции из-за введения проводника и катетера за счет повышенного гидравлического давления; ятрогенная диссекция; катетерная окклюзия) и с целью улучшения распознавания СДКА на коронароангиограммах в случае сложного диагноза (например, 3-й тип диссекции) применяют инвазивный метод [6]. Современные методы интракоронарной ви-

зуализации расширяют возможности дифференциальной диагностики, но, к сожалению, не всегда доступны в реальной клинической практике.

На сегодняшний день отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования и нет точных рекомендаций относительно корректной тактики ведения пациентов с СДКА. В ряде зарубежных источников с учетом артериопатии отдается предпочтение консервативной стратегии ведения стабильных пациентов с СДКА, так как сосудистая стенка в довольно высоком проценте случаев подвержена травматизации. При этом больших сравнительных исследований, подтверждающих эффективность данной стратегии, не проводилось.

Реваскуляризация повышает риски развития осложнений во время выполнения данной процедуры (а именно в результате контакта инвазивного операционного материала с участком диссекции возможно развитие новой ятрогенной диссекции и/или усугубление имеющейся), однако необходимо понимать, что в большинстве случаев основными моментами при выборе тактики ведения являются оценка клинического состояния пациента при поступлении в медицинское учреждение и анатомическое расположение зоны диссекции [2].

В крупных центрах, обладающих большим опытом ведения пациентов с СДКА, рекомендуют приступать к экстренному хирургическому вмешательству (ЧКВ, аортокоронарное шунтирование) при следующих состояниях: жизнеугрожающие нарушения ритма, диагностированные нестабильные параметры гемодинамики, диссекция ствола ЛКА и/или 2 магистральных артерий в проксимальных сегментах, а также подтвержденная рецидивирующая ишемия миокарда [2].

У нашего пациента отмечалась в течение более 40 мин сильная «пекущая» боль за грудиной, не купируемая нитратами, которая сопровождалась чувством нехватки воздуха и общей слабостью в 1-й день. Подобная интенсивная симптоматика с подтверждением данными ЭКГ-регистрации отмечалась и во 2-й день, что потребовало купирования болевого приступа препаратами группы наркотических анальгетиков. По результатам КАГ, была определена зона окклюзии (кровоток 0 по шкале ТИМ1) в ПМЖВ с характерными для диссекции дефектами контрастирования.

С учетом рисков всех возможных осложнений командой врачей отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения была принята хирургическая стратегия ведения пациента С. с выполнением стентирования инфаркт-зависимой артерии. Стоит отметить, что имплантация стентов не повлияла на последующее усугубление участка диссекции и интрамуральная гематома была полностью устранена в процессе последовательного позиционирования и имплантирования 3 стентов, перекрывающих протяженность участка диссекции от проксимальной и дистальной зон.

В сравнительных исследованиях медикаментозная тактика ведения пациентов с СДКА на стационарном этапе не изучалась. Применяется алгоритм ведения пациентов с острым коронарным синдромом на фоне атеросклероза, однако вопрос об использовании стандартной терапии у пациентов с острым ИМ 1-го типа и острым ИМ на фоне СДКА продолжает обсуждаться. Лечение диссекции в большинстве случаев консервативное, большая часть диссекций заживает самостоятельно в течение 30 дней, а ЧКВ связано с более высоким риском осложнений [5, 6]. Необходимо довольно серьезно относиться к подбору терапии, оценивая не только пользу, но и потенциальные риски.

Бета-адреноблокаторы являются базисной терапией, снижая сократимость и коронарное напряжение сдвига [7]. Для контроля симптомов используются антиангинальные препараты (блокаторы кальциевых каналов, нитраты, ранолазин). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов назначаются при сопутствующей дисфункции ЛЖ. Нет доказательств связи между уровнем холестерина и СДКА. Статины и другие липидснижающие средства назначают пациентам по классическим показаниям к их применению [8, 9]. На этапе стационарного лечения нашего пациента принято решение о назначении комбинации бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов.

Агрессивные антитромботические препараты должны быть ограничены, так как при их применении внутристеночная гематома и протяженность диссекции могут увеличиваться. Фибринолиз противопоказан пациентам с ИМпСТ. Сразу после постановки такого диагноза должна быть прекращена антикоагулянтная терапия. Не рекомендуется назначать пациентам ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин и клопидогрел) должна быть проведена всем пациентам после ЧКВ, но целесообразность ее применения у нестентированных пациентов остается неясной. Пациентам, получающим только консервативное лечение, назначается 1 анти-

тромботический препарат (нет четких данных, какой следует предпочесть — аспирин или клопидогрел). Применение других ингибиторов P2Y12, кроме клопидогрела, у этих пациентов не изучалось [5, 6]. Наш пациент получал двойную дезагрегантную терапию после ЧКВ.

По данным ЭхоКГ перед выпиской, у пациента была выявлена аневризма ЛЖ и тромб в полости ЛЖ, что отражало неблагоприятный прогноз и требовало коррекции лечения.

Известно, что аневризма ЛЖ повышает риск возникновения тромба. В свою очередь, возникновению тромба способствуют дисфункция ЛЖ, повреждение эндокарда, воспаление или гиперкоагуляция. С целью профилактики формирования тромба назначают прямые оральные антикоагулянты и варфарин. Результаты исследования по применению прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с уже сформированным тромбом противоречивы, однако с учетом всевозможных рисков усугубления диссекции с последующим разрывом аневризмы ЛЖ и повышением риска тромбоэмболических осложнений, а также риска тромбоза стента данный вопрос остается спорным. В такой ситуации необходим индивидуальный подход к каждому пациенту с заблаговременной оценкой клинического течения заболевания, пользы и рисков применения антитромбоцитарной терапии. Повторное выполнение ЭхоКГ целесообразно через 3 мес для принятия решения о дальнейшем продолжении антитромбоцитарной терапии [10–13].

### Заключение

Данный клинический случай демонстрирует особенности ИМ у пациента молодого возраста с развитием аневризмы и формированием тромба в полости ЛЖ. Выявленная СДКА влияет на выбор хирургической и медикаментозной терапии. Перед врачом встает вопрос выбора лечения с учетом геморрагических, тромбоэмболических и ишемических осложнений у данного пациента. Наличие сопутствующих заболеваний, осложнений ИМ определяет тактику ведения пациента и требует дальнейшей оценки и коррекции факторов риска ССЗ и лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Плегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Курманалина Г.Л., Телеуов Д.А. Спонтанная диссекция коронарной артерии: обзор литературы и описание клинического случая. West Kazakhstan Medical Journal 2020;62(1):86–92. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/spontannaya-dissektsiya-koronarnoy-arterii-obzor-literatury-i-opisanie-klinicheskogo-sluchaya?ysclid=m326n8rivh607823480>  
Plegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kurmanalina G.L., Teleuov D.A. Spontaneous coronary artery dissection (literature review and case report). West Kazakhstan Medical Journal 2020;62(1):86–92. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spontannaya-dissektsiya-koronarnoy-arterii-obzor-literatury-i-opisanie-klinicheskogo-sluchaya?ysclid=m326n8rivh607823480>
2. Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2018;137(19):e523–57. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000564

3. Brizidoa C., Madeirac S., Silvaa C. et al. Spontaneous coronary artery dissection: a review for clinical and interventional cardiologists. *Rev Port Cardiol* 2023;42(3):269–76. DOI: 10.1016/j.repc.2022.03.008
4. Saw J., Mancini G.B.J., Humphries K. et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging: Intracoronary imaging in SCAD cases. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87(2):e54–61. DOI: 10.1002/ccd.26022
5. Gilhofer T.S., Saw G. Spontaneous coronary artery dissection: a review of complications and management strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2019;17(4):275–91. DOI: 10.1080/14779072.2019.1598261
6. Saw J., Humphries K., Aymong E. et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(9):1148–58. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.053
7. Pristera N., Chaudhury P., Van Iterson E.H. et al. Spontaneous coronary artery dissection: principles of management. *Cleve Clin J Med* 2021;88(11):623–30. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20162
8. Saw J., Starovoytov A., Aymong E. et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: 3-year outcomes. *J Am Coll Cardiol Actions* 2022;80(17):1585–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.759
9. Aziz S. Spontaneous coronary artery dissection. *E-Journal of Cardiology practice* 2017;14(38). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/spontaneous-coronary-artery-dissection>
10. Camaj A., Fuster V., Giustino G. et al. Left ventricular thrombus following myocardial infarction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(10):1010–22. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.01.011
11. Levine G.N., McEvoy J.W., Fang J.C. et al. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(15):e205–23. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001092
12. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103  
Acute myocardial infarction with ST-segment elevation of the electrocardiogram. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4103. (In Russ.). DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
13. Adlam D., Tweet M.S., Gulati R. et al. Spontaneous coronary artery dissection: pitfalls of angiographic diagnosis and an approach to ambiguous cases. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14(16):1743–56. DOI: 10.1016/j.jcin.2021.06.027

**Вклад авторов**

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

М.К. Ахвердиева, Р.В. Сидоров: наблюдение пациента, написание текста;

Е.В. Хоролец: анализ литературы, написание текста;

С.В. Шлык: научное редактирование рукописи;

И.А. Малоземова: анализ литературы;

И.В. Иванов, И.А. Удовенко: лечение пациента в динамике, коррекция текста;

В.Д. Новак, С.С. Отруцкий: наблюдение пациента, анализ литературы.

**Authors' contributions**

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

M.K. Akhverdieva, R.V. Sidorov: patient observation, text writing;

E.V. Khorolets: literature analysis, text writing;

S.V. Shlyk: scientific editing of the manuscript;

I.V. Ivanov, I.A. Udovenko: treatment of the patient over time, text correction;

I.A. Malozemova: literature analysis;

V.D. Novak, S.S. Otrutsky: patient observation, literature analysis.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.К. Ахвердиева / M.K. Akhverdieva: <https://orcid.org/0000-0002-0780-754X>

Е.В. Хоролец / E.V. Khorolets: <https://orcid.org/0000-0002-7693-9634>

С.В. Шлык / S.V. Shlyk: <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>

И.В. Иванов / I.V. Ivanov: <https://orcid.org/0009-0008-2630-8771>

И.А. Малоземова / I.A. Malozemova: <https://orcid.org/0009-0000-9391-3746>

С.С. Отруцкий / S.S. Otrutsky: <https://orcid.org/0009-0001-1607-5838>

И.А. Удовенко / I.A. Udovenko: <https://orcid.org/0000-0002-3378-9058>

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

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

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

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

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 30.05.2024. Принята к публикации: 03.10.2024. Опубликовано онлайн: 29.11.2024.

Article submitted: 30.05.2024. Accepted for publication: 03.10.2024. Published online: 29.11.2024.



# ВЕРТЕБРАЛЬНЫЕ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИЕ ПЕРЕЛОМЫ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, Н.Г. Правдюк, А.В. Аксенова

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

**Контакты:** Надежда Александровна Шостак [nshostak44@mail.ru](mailto:nshostak44@mail.ru)

Вертебральные остеопоротические переломы (ВОП) – тяжелое осложнение течения остеопороза, ассоциированное с неблагоприятными исходами, острым и хроническим болевым синдромом. При выявлении переломов (деформации) позвонков диагноз остеопороза устанавливается независимо от значений минеральной плотности кости и оценки по шкале 10-летнего абсолютного риска переломов Fracture Risk Assessment Tool, но при условии исключения других метаболических остеопатий. В статье представлены дифференциальная диагностика ВОП с такими остеопатиями, как остеомаляция, опухоли или метастатическое поражение позвоночника, болезнь Педжета, миеломная болезнь, гиперпаратиреозидная остеодистрофия, посттравматические деформации позвонков, болезнь Шейермана–Мау. Дифференциальная диагностика между различными видами остеопатий базируется на особенностях клинической картины, анамнеза, изменений лабораторных показателей (кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, витамина D<sub>3</sub>) и данных рентгенологического исследования скелета. Необходимо учитывать условия, при которых произошел перелом позвонков, его локализацию, распространенность, особенности изменений костных структур, наличие или отсутствие остеопоротического фона, дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Тактика ведения пациентов с ВОП определяется сроком давности перелома, его тяжестью, характером болевого синдрома и включает немедикаментозные и медикаментозные мероприятия. Среди немедикаментозных мероприятий в острый период ВОП важными являются разгрузка позвоночного столба, использование корсета, лечебная физкультура. Медикаментозные мероприятия направлены на купирование боли с использованием инъекционных и пероральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов, миорелаксантов центрального действия, антиостеопоротической терапии. Декскетопрофен (Дексалгин) – препарат первой линии в купировании острой боли при ВОП, обладающий быстрым и выраженным анальгетическим эффектом. В качестве антиостеопоротической терапии препаратами выбора являются парентеральные бисфосфонаты, деносумаб и терипаратид.

**Ключевые слова:** вертебральный остеопоротический перелом, остеопороз, метаболическая остеопатия, дифференциальная диагностика, тактика ведения пациентов, купирование болевого синдрома в спине, нестероидный противовоспалительный препарат, декскетопрофен, бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Правдюк Н.Г., Аксенова А.В. Вертебральные остеопоротические переломы: дифференциальная диагностика, терапевтические подходы. Клиницист 2024;18(3):57–68.  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K716>

## Vertebral osteoporotic fractures: differential diagnosis, therapeutic approaches

N.A. Shostak, A.A. Muradyants, N.G. Pravdyuk, A.V. Aksenova

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

**Contacts:** Nadezhda Aleksandrovna Shostak [nshostak44@mail.ru](mailto:nshostak44@mail.ru)

Osteoporotic vertebral fractures (OVF) are a severe complication of osteoporosis associated adverse outcomes, acute and chronic pain syndrome. If vertebral fractures (deformities) are detected, osteoporosis is diagnosed regardless of bone mineral density and the 10-year absolute fracture risk scale of the Fracture Risk Assessment Tool, but subject to the exclusion of other metabolic osteopathies. The article presents differential diagnosis of OVF with osteopathies such as osteomalacia,

tumors or metastatic lesions of the spine, Paget's disease, myeloma, hyper parathyroid osteodystrophy, post-traumatic vertebral deformities, Scheuermann-Mau disease. Differential diagnosis between different types of osteopathies is based on features of the clinical picture, history, changes in laboratory parameters (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, vitamin D<sub>3</sub> and on data from X-ray of the skeleton examination. It is necessary to take into account conditions under which the vertebral fracture occurred, its localization, prevalence, peculiarities of changes in bone structures, presence or absence of osteoporotic background, degenerative-dystrophic changes in the spine. The tactics of managing the patients with OVF is determined by the time after the fracture, its severity, nature of the pain syndrome and includes non-drug and medical measures. Among non-pharmaceutical measures in the acute period of OVF, there are unloading of the spinal column, use of a corset, and physical therapy. Medical measures are aimed at pain relief using injectable and oral forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, central acting muscle relaxants and anti-osteoporotic therapy. Dexketoprofen (Dexalgin) is the first-line drug for relief of acute pain in OVF which has a rapid and pronounced analgesic effect. For the anti-osteoporotic therapy, the drugs of choice are parenteral bisphosphonates, denosumab and teriparatide.

**Keywords:** osteoporotic vertebral fractures, osteoporosis, metabolic osteopathy, differential diagnosis, patient management tactics, back pain relief, nonsteroidal anti-inflammatory drug, dexketoprofen, bisphosphonates, denosumab, teriparatide

**For citation:** Shostak N.A., Muradyants A.A., Pravdyuk N.G., AksenoVA.A.V. Vertebral osteoporotic fractures: differential diagnosis, therapeutic approaches. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):57–68. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K716>

## Введение

Остеопороз (ОП) относится к хроническим системным метаболическим остеопатиям мультифакториальной природы, характеризуется прогрессирующим снижением костной массы и ухудшением качества кости, что приводит к снижению ее прочности и высокому риску переломов. Ежегодно регистрируется около 1,5 млн переломов, ассоциированных с ОП, из них 700 тыс. приходится на переломы позвонков [1]. Развитие перелома всегда свидетельствует о критическом снижении прочности кости в условиях длительного бессимптомного течения заболевания и отсутствия его лечения. Случившийся низкоэнергетический перелом – это независимый предиктор повторных переломов, особенно в течение 1-го года после перелома, и с каждым новым переломом риск последующих растет экспоненциально. Вертебральный остеопоротический перелом (ВОП) связан с 5-кратным риском последующего перелома позвонков и 2-кратным риском невертебральных переломов, включая переломы бедренной кости [2]. Наличие ВОП повышает риск смерти на 15 % [3]. Однако только 23 % пациентов с низкоэнергетическими переломами проходят обследование и лечение по поводу ОП [4].

## Диагностика вертебральных переломов, ассоциированных с остеопорозом

Большинство ВОП бессимптомные и часто не диагностируются. Вместе тем ВОП может быть заподозрен на основании 3 основных клинических симптомов: 1) боль в спине (БС) у женщин старше 50 лет, 2) снижение роста (на 2 см и более в течение 1–3 лет или на 4 см в течение жизни), 3) усиление грудного кифоза. При обнаружении данных симптомов пациента следует направить на латеральную рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника [5].

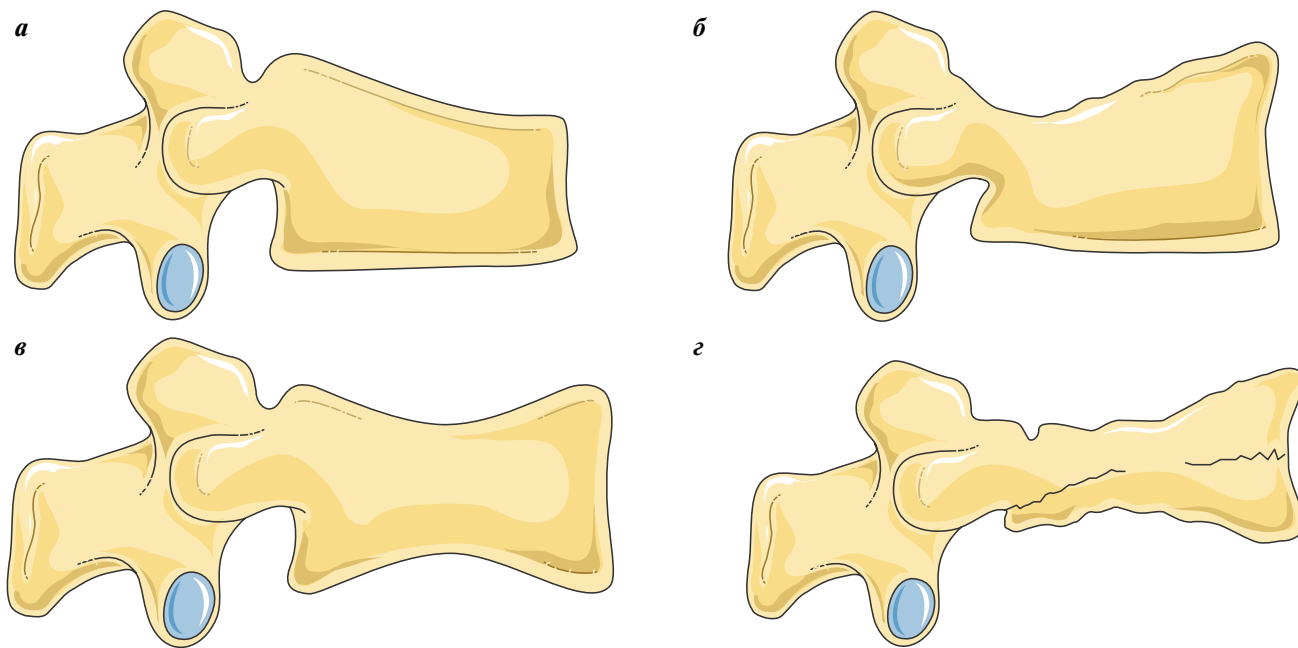
*Боль в спине.* Возникновение БС у больных ОП ассоциировано с компрессионной деформацией или переломом тел позвонков. Отличительной особенностью БС при ОП является ее усиление в положении стоя и сидя и уменьшение в положении лежа. Одним из ранних симптомов ОП позвоночника является чувство «усталости» в спине, а именно в межлопаточной области, что связано с микротравматизацией и микропереломами позвонков на фоне ОП, миофасциальным синдромом [6]. Интенсивность БС не всегда коррелирует с тяжестью перелома позвонков. БС может иметь острый (до 12 нед) или хронический характер (более 12 нед).

Острая БС возникает при случившемся ВОП. Интенсивная и резкая, она может носить опоясывающий характер, иррадиировать в грудную клетку и брюшную полость, что требует исключения острых заболеваний органов брюшной полости, инфаркта миокарда. Острый болевой синдром длится 1–2 нед, затем постепенно стихает в течение 2–3 мес.

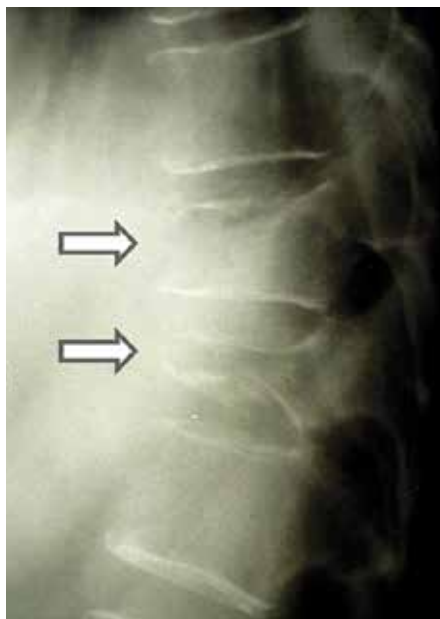
Хроническая БС имеет многокомпонентный характер и связана с формирующейся кифотической деформацией позвоночника, нарушением биомеханики, механическим сдавлением и тоническим напряжением мышечно-связочного аппарата, давлением ребер на гребни подвздошных костей (илиокостальный синдром), вторичными дегенеративно-воспалительными изменениями в структурах позвонково-двигательного сегмента (фасеточные суставы, диски и др.). Хроническая БС носит интермиттирующий характер и сопровождается слабостью мышц межлопаточной и паравертебральной областей.

Характерными рентгенографическими признаками ОП позвоночника являются [7]:

- повышение рентгенопрозрачности кости;
- типичные деформации позвонков: клиновидная (передняя, задняя), двояковогнутая, компрессионная (рис. 1 и 2);



**Рис. 1.** Типичные деформации тел позвонков при остеопорозе: передняя (а) и задняя (б) клиновидные, двояковогнутая (в) (по типу «рыбьего» позвонка), компрессионная (г)  
**Fig. 1.** Typical vertebral body deformities in osteoporosis: anterior (a) and posterior (б) wedge-shaped, biconcave (в) (“fish” vertebra type), compression (г)



**Рис. 2.** Рентгенограмма остеопоротических переломов Th11 (клиновидная деформация средней степени тяжести, показана верхней стрелкой) и Th12 (тяжелый компрессионный перелом) позвонков у пациентки с глюкокортикоидным остеопорозом  
**Fig. 2.** Radiography of osteoporotic fractures of the Th11 (moderate wedge deformity; shown by the upper arrow) and Th12 (severe compression fracture) vertebrae in a patient with glucocorticoid osteoporosis

- симптом «рубашки регбиста»: усиление продольной и уменьшение поперечной исчерченности тел позвонков;
- симптом «клавиш»: остеопоротические позвонки часто чередуются с малоизмененными или неизмененными позвонками;
- медленно прогрессирующие, «ползучие» деформации (переломы) позвонков.

Снижение высоты позвонка более чем на 20 % при латеральной рентгенографии позвоночника позволяет диагностировать перелом позвонка [5]. При выявлении характерных остеопоротических деформаций позвонков подтверждение диагноза ОП с помощью денситометрии не требуется.

Компрессионные переломы тел позвонков классифицируются по степени тяжести [8]:

- 1-я степень (легкая): снижение высоты тела позвонка на 20–25 %,
- 2-я степень (умеренная): снижение на 20–40 %,
- 3-я степень (тяжелая): снижение более чем на 40 %.

При выявлении переломов позвонков диагноз ОП устанавливается независимо от значений минеральной плотности кости (МПК) по данным рентгеновской денситометрии и оценки по шкале 10-летнего абсолютного риска переломов (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX).

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual Energy X-ray Absorbtiometry, DEXA) считается «золотым стандартом» в оценке МПК и установлении диагноза остеопороза ( $-2,5$  стандартного отклонения (CO) и ниже по T-критерию Стьюдента

- симптом «оконной рамы»: рамочная структура тел позвонков вследствие повышения их рентгенопрозрачности и подчеркнутости замыкательных пластинок позвонков;

для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет и  $-1,5$  СО и ниже при проведении терапии глюкокортикоидами (ГК) 3 мес и более). Однако возможности DEXA с учетом дополнительных программ намного шире, особенно для оценки поражения позвоночника. Так, программа «Vertebral Fracture Assessment» (VFA) позволяет провести морфометрический анализ состояния тел позвонков в полуавтоматическом режиме при минимальной лучевой нагрузке, рассчитать индекс тел позвонков в соответствии с классификацией Н.К. Дженант (N.K. Genant) 1993 г. Оценка трабекулярного костного индекса (ТКИ) на основе денситометрических изображений поясничного отдела позвоночника дает возможность оценить выраженность нарушений микроархитектоники костной ткани:

- деградированная микроархитектоника: трабекулярный костный индекс (ТКИ) не более 1,23;
- частично деградированная микроархитектоника: ТКИ более 1,23, но менее 1,31;
- нормальная микроархитектоника – ТКИ не менее 1,3.

Кроме того, значение ТКИ включено в шкалу FRAX, что позволяет повысить чувствительность данного метода в оценке абсолютного риска переломов [5].

Таким образом, для диагностики ОП и начала терапии необходимо наличие по крайней мере 1 из 3 критериев:

- наличие типичных низкоэнергетических переломов при исключении других остеопатий,
- снижение МПК по Т-критерию до  $-2,5$  и ниже (для получающих ГК пациентов снижение МПК до  $-1,5$  СО и ниже) по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии,
- высокий риск переломов по FRAX.

### Вертебральные переломы – всегда ли остеопороз?

В большинстве случаев под вертебральными переломами, особенно случившимися в пожилом возрасте, подразумевают ОП-переломы. Но следует помнить, что ОП – наиболее частая причина, но не единственная. В 10 % случаев деформации позвонков обусловлены другими остеопатиями, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Заподозрить другие метаболические остеопатии необходимо при выявлении следующих рентгенографических признаков [7]:

- переломы позвонков выше Th4,
- деструктивные изменения с прерыванием контуров или фрагментацией тел позвонков,
- увеличение объема или структурное уплотнение тел позвонков,
- изолированное снижение передней высоты при нормальных значениях средней и задней высоты.

При наличии перечисленных признаков дифференциальная диагностика с ними у больного с ВОП

проводится при следующих метаболических остеопатиях:

- остеомалация (ОМ),
- опухоль или метастатическое поражение позвоночника,
- болезнь Педжета,
- миеломная болезнь,
- гиперпаратиреоидная остеодистрофия,
- посттравматические деформации позвонков,
- болезнь Шейермана–Мау (юношеский кифоз),
- болезнь Форестье (идиопатический диффузный гиперостоз скелета),
- аномалии развития позвонков: короткая высота позвонка, аномалии сегментации (блокирование), бабочковидный позвонок, передние деформации позвонка и др.

Дифференциальная диагностика между различными видами остеопатий базируется на особенностях клинической картины, анамнеза, возраста больных, наличии заболеваний, негативно влияющих на костный метаболизм, изменений лабораторных показателей (кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона, витамина D<sub>3</sub>) и данных рентгенологического исследования скелета (табл. 1). Необходимо учитывать условия, при которых произошел перелом позвонков, его локализацию, распространенность, особенности изменений костных структур, наличие или отсутствие остеопоротического фона, дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника [9].

На рис. 3 представлен посттравматический перелом 1-го и 2-го поясничных позвонков с формированием клиновидной деформации. В отличие от ВОП наблюдается прерывание контуров поясничных позвонков с уплотнением костной структуры в месте повреждения, отсутствует остеопоротический фон, костная структура других позвонков не изменена.

**Остеомалация.** При этом метаболическом заболевании скелета у взрослых (в детском возрасте проявляется в виде рахита) происходит нарушение процесса минерализации кости вследствие дефицита витамина D и нарушения транспорта фосфатов. Избыточное накопление неминерализованного остеоида способствует развитию вторичных деформаций и патологических переломов костей. Часто ОМ принимают за ОП из-за того, что в обоих случаях наблюдается выраженное снижение МПК. Отличают ОМ от ОП такие характерные клиничко-лабораторные симптомы, как боли в костях при любом сотрясении, прогрессирующая мышечная слабость, приводящая к изменению походки, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы.

В зависимости от формы ОМ нарушения кальций-фосфорного обмена могут быть разнообразными. Различают кальцийпеническую (при дефиците витамина D) и фосфопеническую формы ОМ, возникающие вследствие усиленного выведения фосфора почками. Патогномичным рентгенологическим признаком остеомалации

Таблица 1. Рентгенографические признаки деформаций тел позвонков различного генеза (адаптировано из [10])  
Table 1. Radiographic signs of deformations of vertebral bodies of various origins (adapted from [10])

Рентгенографический признак Radiographic sign	Остеопороз Osteoporosis	Остеомаляция Osteomalacia	Посттравматическая деформация позвонка Post-traumatic vertebral deformity	Болезнь Шейермана—Мау Scheuerman—Mau disease	Опухоль Tumor
Изменение костной структуры позвонков Alteration is the vertebrae structure	Повышение рентгенопрозрачности позвонков, подчеркнутость структуры кортикального слоя и продольной исчерченности Increased X-ray transparency of the vertebrae, emphasizing the structure of the cortical layer and longitudinal striation	Размытость структуры кортикального и трабекулярного слоев кости Blurred structure of the cortical and trabecular layers of bone	Уплотнение костной структуры поврежденного позвонка, наличие костных отломков Compaction of bone structure of the damaged vertebra, presence of bone fragments	Волнистый характер деформаций замыкательной пластины с образованием хрящевых узлов Шморля Wavy nature of deformations of the closing plate with the formation of Schmorl cartilaginous nodes	Разрушение кортикального слоя, уплощение позвонка, очаги деструкции без четких контуров, с поражением дужек, реактивным склерозом Destruction of the cortical layer, flattening of the vertebra, foci of destruction without clear contours with lesions of the arches and reactive sclerosis
Локализация Localization	Th11—L2	Th4—L2	Th10—L2	Часто Th6—Th10 (I тип, грудная форма), реже Th11—L3 (II тип, грудной формы) Often Th6—Th10 (type I, thoracic form), less often Th11—L3 (type II, thoracolumbar form)	В любом отделе Any segment
Деформация позвонков Deformity of the vertebrae	Клиновидная, двояковогнутая, компрессионная Wedge-shaped, biconcave, compression	Распространенная, равномерная двояковогнутая Widespread, uniform biconcave	Клиновидная деформация со снижением высоты передних отделов со стороны верхней замыкательной пластинки Wedge-shaped a decrease in the height of the front sections from the side of the upper closure plate	Передняя клиновидная деформация тел 3 смежных позвонков в грудном отделе Anterior wedge deformation of the bodies of 3 adjacent vertebrae in the thoracic region	Деформационные изменения любого характера и глубины Deforming changes of any nature and depth
Деструктивное изменение Destructive change	Нет No	Нет No	Да (разрывы верхней замыкательной пластинки) Yes (upper closure plate breaks)	Нет No	Да Yes
Сагитальный размер Sagittal size	Не изменен Not changed	Не изменен Not changed	Увеличен Increased	Увеличен Increased	Увеличен Increased
Вовлечение соседних позвонков Involvement of adjacent vertebrae	Нет No	Да Yes	Да (обычно 3 соседних позвонка) Yes (usually three adjacent vertebrae)	Да Yes	Да Yes

Окончание табл. 1  
End of table 1

Рентгенографический признак Radiographic sign	Дегенеративно-дистрофические изменения Degenerative-dystrophic changes	Остеопороз Osteoporosis	Остеомаляция Osteomalacia	Посттравматическая деформация позвонка Post-traumatic vertebral deformity	Болезнь Шейермана—Мау Scheuerman—Mau disease	Опухоль Tumor
		Иногда Sometimes	Нет No	Да (межпозвонковые диски и передняя продольная связка) Yes (intervertebral discs/anterior longitudinal ligament)	Да (оссификация связок, узлы Шморля) Yes (ossification of ligaments, Schmorl nodes)	Да Yes
Особый симптом Special symptom	«Оконная рама», «рубашка регбиста», «клавиши» “Window frame”, “rugby player shirt”, “keys”	«Матовое стекло». Псевдоперелом Лусера “Ground Glass”. The pseudo-fracture of Loser type				Остеобластические метастазы (картина «позвонка из слоновой кости»). Остеолитические метастазы (симптом «пустого тела позвонка») Osteoblastic metastases (picture “ivory vertebra”). Osteolytic metastases (symptom of “empty vertebral body”)



Рис. 3. Рентгенография посттравматической передней клиновидной деформации L1 (верхняя стрелка) и L2 (нижняя стрелка) позвонков  
Fig. 3. Radiography of post-traumatic anterior wedge strain of L1 (upper arrow) and L2 (lower arrow) vertebrae

выступают псевдопереломы Лусера, представляющие собой микропереломы без смещения с неполным заживлением. Их обнаруживают на ребрах, ключице, латеральном крае лопатки, седалищной и лобковых костях, медиальной поверхности бедренной кости; распространены двояковогнутые деформации тел позвонков [9].

**Гиперпаратиреоидная остеодистрофия.** Это состояние обусловлено гиперфункцией паращитовидных желез с избыточной секрецией паратиреоидного гормона, усиленной резорбцией костной ткани и замещением ее фиброзной тканью. Впервые описана в 1881 г. немецким патологом Ф.Д. Реклингхаузен (F.D. Recklinghausen). Клинически характеризуется триадой симптомов: болью в костях и позвоночнике, мышечной гипотонией и кальцификацией различных органов и тканей. Выявляются нарушения фосфорно-кальциевого обмена в виде гиперкальциемии, гиперкальциурии, гипофосфатемии и повышения уровня паратиреоидного гормона. При гиперпаратиреоидной остеодистрофии выделяют 3 типа рентгенологических изменений костной ткани, которые могут сочетаться друг с другом:

- 1) остеопоротический с характерными изменениями,
- 2) фиброзно-кистозный с формированием множественных кист, «бурых опухолей» (остеокластом),
- 3) педжетоидный с утолщением компактного слоя костей, пятнистым склерозом в области свода черепа (симптом «ватных очагов») [10].

**Болезнь Педжета, или деформирующий остеит (остеодистрофия).** Заболевание неизвестной этиологии. Характеризуется, в зависимости от стадии заболевания, усиленной патологической перестройкой костной ткани в виде ускоренной костной резорбции и чрезмерного

патологического костеобразования. Новообразованная кость сильно васкуляризирована и мало минерализована, что ведет к снижению ее прочности и деформациям. Наиболее часто поражаются кости конечностей и черепа.

Выделяют 3 фазы болезни Педжета:

- литическую (начальная стадия заболевания), характеризуется преобладанием процессов активной резорбции костной ткани с образованием остеолитических очагов;
- репаративную, при которой отмечается сочетание процесса разрушения клеток и склероза (что приводит к увеличению пораженной кости), формируется характерный для заболевания мозаичный рисунок костной структуры;
- склеротическую, которой свойственно значительное ослабление резорбции и новообразования костной ткани, при этом уменьшается количество сосудистых и клеточных элементов; ее характерными признаками является картина «ваты» в черепе и «позвонка из слоновой кости».

**Миеломная болезнь.** Относится к разновидности парапротеинемических гемобластозов. Мысль об этой болезни возникает при развитии переломов у лиц пожилого возраста с сопутствующими анемией, нефропатией, гиперпротеинемией и протеинурией, стойким и длительным увеличением СОЭ. Поражение костей при миеломной болезни наблюдается в 90 % случаев и характеризуется кистозно-трабекулярной (зоны просветления на рентгенограмме в виде «мыльных пузырей») и остеолитической (очаги разных размеров) формами и диффузным ОП.

**Опухоль-индуцированная остеопения.** Связана с первичным или метастатическим поражением костей скелета и позвоночника. Поражение позвоночника, как правило, имеет вторичный метастатический характер. Наиболее часто в позвоночник метастазирует рак предстательной железы, молочных желез, легких, щитовидной железы, почек и мочевого пузыря. Характерными лабораторными нарушениями выступают гиперкальциемия, гиперкальциурия, гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Рентгенологически (в отличие от ОП) определяются очаги деструкции с прерыванием контуров позвонка (при остеолитических метастазах) и реактивным склерозом или уплотнение позвонка (симптом «позвонка из слоновой кости») с увеличением сагиттального размера (при остеобластических метастазах) [10].

**Болезнь Шейермана—Мау.** Это ювенильная остеохондропатия с формированием гиперкифоза грудного отдела позвоночника вследствие формирующейся в пубертатном возрасте клиновидности тел позвонков. При этом, в отличие от деформаций позвонков, при ОП страдают пациенты молодого возраста. Клиновидные деформации классически наблюдаются только в 3 смежных позвонках грудного отдела на уровне

Th6—Th10 с отсутствием остеопорозного фона (повышенные рентгенопрозрачности тел позвонков, вертикальной исчерченности и т. д.). Характерными рентгенологическими симптомами являются неровность замыкательных пластинок тел позвонков, включенных в процесс, формирование грыж Шморля [11].

### Тактика ведения пациента с вертебральным остеопоротическим переломом

Тактика ведения пациентов с ВОП определяется сроком давности перелома, его тяжестью, характером боли и включает немедикаментозные и медикаментозные мероприятия. Хирургическое лечение (вертебро- и кифопластика) целесообразно при неэффективности консервативных мероприятий (сохранение выраженной боли, ограничение двигательной активности, наличие неврологического дефицита) в течение 6 мес. В острый период перелома важны разгрузка позвоночного столба, использование корсета (жесткого или полужесткого) при вертикализации, статических нагрузках [12]. При этом для укрепления мышц спины рекомендуется проведение лечебной физкультуры в положении лежа. Важный принцип ведения пациентов с острым переломом позвонка — ранняя активизация для предотвращения дальнейшего снижения МПК и гипотрофии спинальных мышц.

*Немедикаментозные мероприятия [6, 12]:*

1. Постельный режим (жесткая поверхность) не более 3 дней с постепенным расширением двигательной активности. При адекватной анальгезии возможны повороты с боку на бок, затем, если позволяет состояние, подъем с постели с использованием для поддержки спины жестких и полужестких корсетов на короткие промежутки времени (по 10 мин до 10 раз в день). Через 3 нед после перелома в течение следующих 10 нед необходимо соблюдать режим «интермиттирующего отдыха в горизонтальном положении»: после 2 ч в вертикальном положении 20 мин лежать.
2. Ношение корсета (до 12 нед) при вертикальных нагрузках и поездках в транспорте. Ношение корсета в течение всего дня не приводит к атрофии мышц при условии ежедневной ходьбы не менее 1,5–2 ч в день и ежедневной лечебной физкультуры (ЛФК) без осевой нагрузки.
3. ЛФК включает ежедневное выполнение упражнений для укрепления мышц спины и коррекции осанки, упражнения на баланс, ходьбу по 1,5–2 ч в день. Следует ограничить упражнения со сгибанием и ротацией позвоночника и избегать кифотической позы при выполнении упражнений.
4. Физиотерапия: гидротерапия, акупунктура, чрескожная электронейростимуляция и др. Проведение мануальной терапии противопоказано.

*Медикаментозное лечение [12]:*

1. Купирование боли (в течение 6–12 нед): инъекционные и пероральные формы нестероидных про-

тивовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксанты центрального действия, ацетаминофен, в отдельных случаях опиоидные анальгетики.

## 2. Антиостеопоротическая терапия.

### Как правильно назначить противоболевую терапию?

ВОП может быть бессимптомным (или морфометрическим), а может сопровождаться развитием острых и хронических болей в спине (симптоматический или клинический перелом). Одна из первоочередных задач – индивидуальный подбор обезболивающей и противовоспалительной терапии. При патологическом переломе тела позвонка для купирования острой боли с первого дня рекомендуются инъекционные или пероральные формы НПВП [12].

Выбор оптимального НПВП осуществляется с учетом характера боли (острая или хроническая), ее интенсивности, клинических особенностей пациента (возраст, коморбидность, прием лекарственных препаратов с потенциальным неблагоприятным взаимодействием с НПВП), эффективности предшествующего приема НПВП. Отличительная особенность ведения пациента с острой болью на фоне случившегося ВОП – это назначение быстродействующих НПВП (предпочтителен парентеральный путь введения) и более краткосрочный (5–7 дней) курс с дополнительным приемом миорелаксантов. При хронической боли в спине на фоне ВОП показаны пролонгированные формы НПВП (преимущественно селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 в комплексе с антидепрессантами с доказанной анальгетической эффективностью (дулоксетин, амитриптилин) или габапентиноидами [6].

Однако НПВП имеют серьезный недостаток, ограничивающий их применение, – это риск развития гастроинтестинальных осложнений и сердечно-сосудистых событий. Пациенты с ОП в большинстве случаев пребывают в состоянии коморбидности или мультиморбидности. Сердечно-сосудистые заболевания существенно ограничивают применение НПВП, что отражено в клинических рекомендациях по применению этих препаратов.

Для купирования боли легкой или умеренной интенсивности у пациентов с ОП можно использовать неопиоидный анальгетик *парацетамол*, основные фармакологические эффекты которого связаны с блокадой ферментов ЦОГ-2 и ЦОГ-3 в ткани центральной нервной системы. Однако при выраженной боли он может выступать только в роли дополнительного анальгетика на фоне лечения НПВП или опиоидами [6]. *Трамадол* – опиоидный анальгетик, обезболивающее действие которого в дозе 200–400 мг/сут не превышает эффекта терапевтических доз НПВП. Ограничением использования препарата является развитие побочных явлений, таких как сонливость, тошнота, головокружение, нарушение сна, запоры и т.д. Боль в спине при ОП со-

провождается также спазмом параспинальной мускулатуры. Мышечный спазм является важным звеном в цепи патофизиологических процессов формирования болевого синдрома при ВОП, поддерживая порочный круг боли, в связи с чем в программу лечебных мероприятий включается назначение *миорелаксантов*.

*Декскетопрофен (ДКП, Дексалгин)* – неселективный НПВП, содержащий правовращающий стереоизомер кетопрофена, обладает высокой анальгетической активностью, коротким периодом полувыведения, быстрым и выраженным анальгетическим эффектом (в среднем через 20 мин после парентерального введения) в купировании болевых синдромов различного генеза, в том числе связанных с метаболическими и воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата [13]. Продолжительность анальгезирующего эффекта ДКП составляет, как правило, 8 ч. В отличие от кетопрофена ДКП обладает лучшей биодоступностью и переносимостью, меньшей действующей дозой и более высокой анальгетической активностью (примерно в 2 раза выше, чем у кетопрофена) [14].

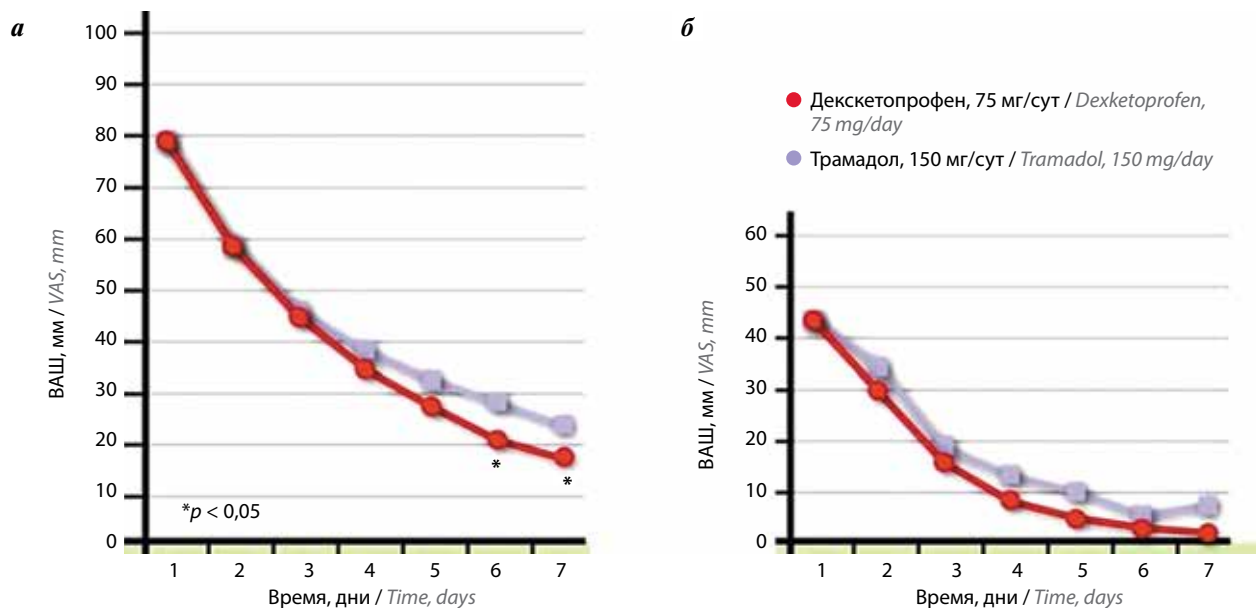
При сравнительном исследовании эффективности ДКП (в дозе 75 мг/сут) и трамадола (150 мг/сут) в купировании острой боли в поясничной области было показано преимущество препарата ДКП в уменьшении боли при движении и в ночное время (рис. 4), снижении потребности в принимаемом дополнительно парацетамоле с 1-го дня использования ДКП ( $p = 0,011$ ), а также лучшей переносимостью препарата по сравнению с трамадолом [15].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DANTE (IV фаза) показана эффективность фиксированной комбинированной формы декскетопрофена трометамола 25 мг и трамадола гидрохлорида 75 мг в купировании умеренной и тяжелой острой боли в поясничной области позвоночника по сравнению с плацебо и монотерапией трамадолом [17].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное клиническое исследование анальгетической активности ДКП (внутримышечное введение в дозе 50 мг 2 раза в день) и диклофенака (в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 7 дней) у 370 больных с острой болью в нижней части спины продемонстрировало сопоставимость 2 препаратов при более быстром (в первые 6 ч) наступлении эффекта у ДКП [18]. У пациентов с дискогенной острой люмбагией, в том числе в постоперационный период, внутривенное введение ДКП было сопоставимо с внутривенным введением морфина [19, 20].

Открытое сравнительное исследование эффективности препарата Дексалгин (75 мг/сут) и диклофенака натрия (100 мг/сут) у пациентов с острой болью в спине показало значимо более быстрое, по сравнению с диклофенаком натрия, наступление анальгетического действия Дексалгина [21]. По анальгетической активности ДКП был сопоставим с диклофенаком натрия





**Рис. 4.** Изменение выраженности болевого синдрома при движении (а) и в ночное время (б) по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ) в течение 7-дневного курса терапии декскетопрофеном и трамадолом у 192 пациентов с острой люмбагией (адаптировано из [16])  
**Fig. 4.** Change in the severity of pain syndrome during movement (a) and at night time (б) according to the visual analog pain scale (VAS) during a 7-day course of Dexketoprofen and Tramadol therapy in 192 patients with acute lumbalgia (adapted from [16])

при купировании острой боли в пояснично-крестцовой области умеренной и высокой интенсивности [16, 22].

При сравнительном анализе перорального приема ДКП (50 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) у пациентов с хронической болью в нижней части спины было показано более значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома уже через 7 дней и 6 нед для ДКП и диклофенака соответственно [23]. Также показан хороший профиль безопасности ДКП, в том числе при использовании у лиц пожилого возраста [24]. Выявлено, что риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема ДКП ниже, чем при использовании обычного кетопрофена, кеторолака, ацетилсалициловой кислоты и мелоксикама [25].

С учетом фармакокинетики ДКП можно считать urgentным НПВП, наиболее эффективным в купировании острой боли. При острой скелетно-мышечной боли рекомендуется ступенчатая схема назначения Дексалгина – внутримышечное введение препарата в дозе 50 мг (2 мл) 2 раза в день в первые 2–3 дня с последующим переходом на пероральный прием в дозе 25 мг 2–3 раза в день после еды в течение 5 дней [16] (табл. 2).

### Антиостеопоротическая терапия

Фармакотерапия ОП включает в себя 2 большие группы препаратов – антирезорбтивные и костно-анаболические. Ведущими препаратами с высоким уровнем доказательности в отношении предотвращения переломов являются бисфосфонаты (БФ), деносуаба и терипаратид. Пациенты с ВОП относятся к группе высокого риска по повторным основным переломам,

в связи с чем при выборе препаратов из группы БФ рекомендуется при назначении отдавать предпочтение золедроновой кислоте ввиду большей антирезорбтивной активности (по сравнению с пероральными БФ) сроком на 6 лет или прописывать деносуаба сроком до 10 лет [26]. В особых клинических случаях возможно назначение терипаратида на 24 мес с последующим переходом на антирезорбтивные препараты. В табл. 3 представлены схемы и режим назначения основных препаратов, используемых в лечении ОП у пациентов с ВОП.

У пациентов, которые на момент развития перелома уже получают лечение ОП, важно провести анализ приверженности лечению пациента, возможности наличия других метаболических остеопатий, рассмотреть необходимость смены препарата и оптимизации нефармакологических вмешательств. Смена антиостеопоротических препаратов проводится в следующей последовательности [25]:

- в качестве стартовой терапии рекомендуется назначать парентеральные БФ;
- при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к приему парентеральных БФ (СКФ менее 35 мл/мин) следует отдавать предпочтение назначению деносуаба;
- у пациентов со множественными переломами позвонков и переломами других локализаций в случае неэффективности и непереносимости или наличии противопоказаний к антирезорбтивным препаратам (БФ, деносуаба), а также при развитии осложнений в виде атипичного перелома бедра или

Таблица 2. Примерные схемы назначений для пациентов, перенесших вертебральные остеопоротические переломы

Table 2. Approximate prescribing schemes for patients who had undergone vertebral osteoporotic fractures

День Day	Назначение Prescription
1–3-й 1 <sup>st</sup> –3 <sup>rd</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Постельный режим (на жестком ортопедическом матрасе), со 2–3-го дня повороты с боку на бок. Bed rest (on a rigid orthopedic mattress), from day 2–3 turns from side to side.</li> <li>2) Дексалгин 2 мл (50 мг) внутримышечно 2 раза в день (утро, вечер). Dexalgin 2 ml (50 mg) intramuscularly 2 times a day (morning, evening).</li> <li>3) Сирдалуд 2 мг по 1 табл. 2–3 раза в день. Sirdalud 2 mg 1 table 2–3 times a day.</li> <li>4) Локально трансдермальный пластырь с лидокаином. Transdermal patch with lidocaine locally.</li> <li>5) Лечебная физическая культура (в положении лежа на спине) Therapeutic physical education (in the supine position)</li> </ol>
4–6-й 4 <sup>th</sup> –6 <sup>th</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Подъем с постели на короткие промежутки времени (по 10 мин не менее 10 раз в день). Getting up for short periods of time (10 minutes at least 10 times a day).</li> <li>2) Ортопедический груднопоясничный корсет (жесткий или полужесткий) для поддержки спины в течение всего дня. Orthopedic thoracolumbar corset (rigid or semi-rigid) to support the back throughout the day.</li> <li>3) Дексалгин 25 мг по 1 табл. 3 раза в день после еды. Dexalgin 25 mg 1 table 3 times a day after meals.</li> <li>4) Омепразол 20 мг или пантопразол 40 мг по 1 табл. утром натощак за 30 мин до еды (для гастропротекции на время приема нестероидных противовоспалительных препаратов). Omeprazole 20 mg or pantoprazole 40 mg 1 table in the morning on an empty stomach 30 minutes before meals (for gastroprotection while taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs).</li> <li>5) Лечебная физическая культура без осевой нагрузки Therapeutic physical education without axial load</li> </ol>
7–10-й 7 <sup>th</sup> –10 <sup>th</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Расширение двигательной активности с отдыхом в постели в течение дня через каждые 2–3 часа (режим «интермиттирующего отдыха» ). Expansion of motor activity with rest in bed during the day every 2–3 hours («intermittent rest» regimen).</li> <li>2) Дексалгин 25 мг по 1 табл. 2–3 раза в день после еды. Dexalgin 25 mg 1 table 2–3 times a day after meals.</li> <li>3) Омепразол 20 мг или пантопразол 40 мг по 1 табл. утром натощак за 30 мин до еды (для гастропротекции на время приема нестероидных противовоспалительных препаратов). Omeprazole 20 mg or pantoprazole 40 mg 1 table in the morning on an empty stomach 30 minutes before meals (for gastroprotection while taking non-steroidal anti-inflammatory drugs).</li> <li>4) Лечебная физическая культура без осевой нагрузки. Therapeutic physical education without axial load.</li> <li>5) Ношение корсета Wearing a corset</li> </ol>

Таблица 3. Схемы парентеральной терапии остеопороза у пациентов с вертебральными переломами

Table 3. Parenteral therapy regimens for osteoporosis in patients with vertebral fractures

Препарат Medicine	Доза и режим назначений Dose and regimen
Бисфосфонаты: Bisphosphonates: – Ибандронат, – Ibandronate, – золедроновая кислота – zoledronic acid	Внутривенные инъекции по 3 мг (3 мл) каждые 3 мес Intravenous injections, 3 mg (3 ml) every 3 months Внутривенные инфузии по 5 мг препарата, разведенного в 150 мл физиологического раствора, в течение 15 мин, 1 раз в год Intravenous infusions, 5 mg of the drug diluted in 150 ml of saline for 15 minutes, 1 time a year
Деносуаб Denosumab	Подкожные инъекции по 60 мг препарата, 1 раз в 6 мес Subcutaneous injections, 60 mg of the drug, 1 time every 6 months
Терипаратид Teriparatide	Подкожные инъекции по 20 мкг 1 раз в сутки ежедневно. Максимальная длительность лечения – 2 года Subcutaneous injections, 20 micrograms 1 time a day daily. Maximum duration of treatment – 2 years

остеонекроза челюсти предпочтительно назначение терипаратида.

Обязательным дополнением к базисной остеотропной терапии является назначение препаратов кальция и витамина D в нативной (холекальциферол) или активной форме (альфакальцидол, кальцитриол).

### Заключение

Развитие ВОП – сигнальный маркер тяжелого остеопороза с критическим снижением прочности кости, независимый фактор риска развития дальнейших переломов в ближайшее время как вертебральных, так и невертебральных локализаций. Основными клиническими проявлениями ВОП являются боль в спине, снижение роста и усиление кифоза в грудном отделе позвоночника. При рентгеноморфометрическом выявлении компрессионной деформации тел позвонков на 20 % и более диагноз ОП может быть установлен клинически, без дополнительного денситометрического исследования, при условии исключения других метаболических остеопатий.

Вертебральные переломы, ассоциированные с ОП, – предиктор неблагоприятного прогноза, что требует незамедлительного начала активной антиостеопоротической терапии, включающей назначение парентеральных БФ, деносумаба или терипаратида. Важным компонентом ведения пациентов с ВОП является купирование острой или хронической боли в спине с использованием НПВП. ДКП (Дексалгин) – препарат первого выбора в купировании острой боли в спине умеренной и высокой интенсивности, не уступающий по своему анальгетическому эффекту таким препаратам, как диклофенак и трамадол, при этом превосходящий их по скорости наступления эффекта. Высокая анальгетическая активность ДКП, быстрое наступление обезболивающего эффекта и низкая частота побочных проявлений, доказанные в многочисленных клинических исследованиях, позволяют рекомендовать его для купирования БС у пациентов с ВОП.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ensrud K.E., Schousboe J.T. Clinical practice. Vertebral fractures. *N Engl J Med* 2011;28:364(17):1634–42. DOI: 10.1056/NEJMcп1009697
- Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320–3. DOI: 10.1001/jama.285.3.320
- Vaccaro A.R., Kim D.H., Brodke D.S. et al. Diagnosis and management of thoracolumbar spine fractures. *Instr Course Lect* 2004;53:359–73. PMID: 15116627.
- Chou Sh., Grover A., LeBoff M.S. New osteoporotic/vertebral compression fractures. [Updated 2022 Mar 9]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279035/>
- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бiryukova Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии 2021;24(2):4–47. DOI: 10.14341/osteo12930
- Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases* 2021;24(2):4–47. (In Russ.). DOI: 10.14341/osteo12930
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Мурадянц А.А. Остеопоротические переломы позвонков: диагностика и тактика ведения. *Лечебное дело* 2020;(3):4–12. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-1250
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Muradyants A.A. Osteoporotic vertebral fractures: diagnosis and management tactics. *Lechebnoe delo = Medical Business* 2020;(3):4–12. (In Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12250
- Смирнов А.В. Атлас лучевой диагностики первичного остеопороза. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. Smirnov A.V. Atlas of radiation diagnostics of primary osteoporosis. Moscow: IMA-PRESS, 2011. (In Russ.).
- Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C., Nevitt M.C. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8(9):1137–48. DOI: 10.1002/jbmr.5650080915
- Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общетерапевтической практике – от диагностической гипотезы к дифференциальному диагнозу. *Клиницист* 2012;2(6):67–75. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75
- Muradyants A.A., Shostak N.A. Osteoporosis in general therapeutic practice – from diagnostic hypothesis to a differential diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2012;6(2):67–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75
- Бургенер Ф.А., Кормано М., Пудас Т. Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов. Руководство: Атлас. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Burgener F.A., Kormanov M., Pudast T. Bone and joint disorders differential diagnosis in conventional radiology. Guidelines. Atlas. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (In Russ.).
- Болезнь Шейермана. Клинические рекомендации, 2021–2023 / Ассоциация травматологов-ортопедов России. Доступно по: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1215\\_kr21M40Q77p8MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1215_kr21M40Q77p8MZ.pdf)
- Sheyerman's disease. Clinical recommendations 2021–2023 / Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia. (In Russ.). Available at: [http://disuria.ru/\\_ld/12/1215\\_kr21M40Q77p8MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/12/1215_kr21M40Q77p8MZ.pdf)
- Патологические переломы, осложняющие остеопороз. Клинические рекомендации, 2022–2024 / Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация эндокринологов, Ассоциация ревмоортопедов. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_2)
- Pathological fractures complicating osteoporosis. Clinical recommendations, 2022–2024 / Association of Orthopedic Traumatologists of Russia, Russian Association of Endocrinologists, Association of Rheumoortopedists. (In Russ.). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_2)
- Каратеев А.Е. Современные средства эффективного контроля острой боли: декскетопрофен. *Трудный пациент* 2015;13(10–11):24–31. Karateev A.E. Modern means of effective control of acute pain: dexketoprofen. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient* 2015;13(10–11):24–31. (In Russ.).

14. Подчуфарова Е.В. Опыт применения препарата Дексалгин® при лечении острых скелетно-мышечных болевых синдромов. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия 2012;(2):34–9.  
Podchufarova E.V. Experience of using Dexalgin® in the treatment of acute musculoskeletal pain syndromes. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry 2012;(2):34–9. (In Russ.).
15. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-Trometamol und Tramadol bei akuter Lumbago [Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago]. Fortschr Med Orig 2001;118(4):147–51.
16. Dexketoprofen trometamol: product monograph. Prepared by International Division Berlin–Chemie Menarini, 2008.
17. Varrassi G., Hanna M., Coaccioli S. et al. Dexketoprofen trometamol and tramadol hydrochloride fixed-dose combination in moderate to severe acute low back pain: A phase IV, Randomized, Parallel Group, Placebo, Active-Controlled Study (DANTE). Pain Ther 2024;13(4):1007–22.  
DOI: 10.1007/s40122-024-00623-4
18. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. Clin Drug Investig 2007;27(8):533–43.  
DOI: 10.2165/00044011-200727080-00002
19. Eken C., Serinken M., Elicabuk H. et al. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: A randomised double-blind controlled trial. Emerg Med J 2014;31(3):177–81.  
DOI: 10.1136/emermed-2012-201670
20. Tunali Y., Akçil E.F., Dilmen O.K. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. J Neurosurg Anesthesiol 2013;25(2):143–7.  
DOI: 10.1097/ANA.0b013e31827464af
21. Подчуфарова Е.В. Дексалгин в лечении острых болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. Боль 2005;(2):41–4.  
Podchufarova E.V. Dexalgin in the treatment of acute pain syndromes of lumbosacral localization. Bol' = Pain 2005;(2):41–4. (In Russ.).
22. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. Curr Med Res Opin 2019;35(2):189–202.  
DOI: 10.1080/03007995.2018.1457016
23. Brzeziński K., Wordliczek J. Comparison of the efficacy of dexketoprofen and diclofenac in treatment of non-specific low back pain. Ann Agric Environ Med 2013;20(Special Issue 1):52–6.  
PMID: 25000843.
24. Valles J., Artigas R., Bertolotti M. et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in young and elderly subjects. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28(Suppl A):13–9. PMID: 16801988.
25. Laporte J.-R., Ibáñez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. Drug Saf 2004;27(6):411–20.  
DOI: 10.2165/00002018-200427060-00005
26. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция. Профилактическая медицина 2019;22(1):57–65. DOI: 10.17116/profmed20192201157  
Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu. et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. Sistemnyj obzor i rezolyuciya. Profilakticheskaya medicina = Russian Journal of Preventive Medicine 2019;22(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20192201157

**Вклад авторов**

Н.А. Шостак: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;

А.А. Мурадянц: дизайн статьи, написание текста;

Н.Г. Правдюк, А.В. Аксенова: поиск и анализ литературы для статьи.

**Authors' contributions**

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

A.A. Muradyants: article design, text writing;

N.G. Pravdyuk, A.V. Aksenova: search and analysis of literature for the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

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

А.А. Мурадянц / A.A. Muradyants: <https://orcid.org/0000-0002-5713-2253>

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

А.В. Аксенова / A.V. Aksenova: <https://orcid.org/0000-0002-4259-3807>

**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. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

**Conflict of interest.** N.A. Shostak has been the editor-in-chief of the journal “The Clinician” since 2006, but is not related to decision regarding the article publication. The article has passed the review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Статья поступила: 16.08.2024. Принята к публикации: 20.09.2024. Опубликовано онлайн: 29.11.2024.

Article submitted: 16.08.2024. Accepted for publication: 20.09.2024. Published online: 29.11.2024.

# ПОДАГРА: ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Клименко<sup>1,2</sup>, Н.А. Шостак<sup>1</sup>, Д.А. Андрияшкина<sup>1</sup>, А.А. Кондрашов<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 города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский просп., 8

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

Цель обзора – рассмотрение новых механизмов патогенеза подагры и возможностей влияния на патологический процесс. Подагра – хроническое заболевание суставов, которое вызвано отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесекреторными и/или генетическими факторами. За последние годы новые знания о диагностике, генетических особенностях подагры, патогенезе, сопутствующих заболеваниях и клинических данных позволили выявить новые стратегии для улучшения контроля заболевания и его обострений, а также профилактики коморбидных состояний. С открытием новых механизмов, касающихся вызванного кристаллами моноурата натрия воспаления, предложены новые способы лечения не только подагры, но и других системных заболеваний (включая почечные и сердечно-сосудистые) с применением ингибиторов ксантинооксидазы, в том числе фебуксостата. Весьма показателен случай колхицина, который недавно, с учетом значимых результатов лабораторных и клинических экспериментов, получил одобрение Федерального управления США по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что открыло возможности комбинированного назначения фебуксостата и колхицина для лечения подагры, рецидивов приступов артрита и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** подагра, подагрический артрит, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, колхицин, ингибитор ксантинооксидазы, фебуксостат, аллопуринол

**Для цитирования:** Клименко А.А., Шостак Н.А., Андрияшкина Д.А., Кондрашов А.А. Подагра: возможности оптимизации лечения. Клиницист 2024;18(3):69–78.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723>

## Gout: possibilities of treatment optimization

A.A. Klimenko<sup>1,2</sup>, N.A. Shostak<sup>1</sup>, D.A. Andriyashkina<sup>1</sup>, A.A. Kondrashov<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>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia

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

**Aim.** To consider new mechanisms of gout pathogenesis and possibilities of influencing the pathological process. Gout is a chronic joint disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in various tissues and subsequent inflammation in individuals with hyperuricemia, caused by exocrine and/or genetic factors.

In recent years, new knowledge about gout diagnostics, genetics, pathogenesis, comorbidities and various data indicate new strategies to improve control of the disease and its exacerbations, as well as to prevent comorbid conditions. The discovery of new mechanisms concerning sodium monourate crystal-induced inflammation, proposed new methods of treating not only gout, but also other systemic diseases, including renal and cardiovascular diseases using xanthine oxidase inhibitors, including febuxostat. The case of colchicine is very indicative, which recently, taking into account the significant results of laboratory and clinical experiments, received approval from the US Federal Food and Drug Administration for the Prevention of cardiovascular Diseases. This has provided opportunities for the combined

administration of febuxostat and colchicine to treat gout, recurrent arthritis attacks and reduce the risk of cardiovascular complications.

**Keywords:** gout, gouty arthritis, chronic kidney disease, diabetes mellitus, colchicine, xanthine oxidase inhibitor, febuxostat, allopurinol

**For citation:** Klimenko A.A., Shostak N.A., Andriyashkina D.A., Kondrashov A.A. Gout: possibilities of treatment optimization. *Klinitsist = The Clinician* 2024;18(3):69–78. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2024-18-3-K723>

## Введение

Подагра – хроническое заболевание суставов, которое вызвано отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесекреторными и/или генетическими факторами. За последние годы новые знания о диагностике, генетических особенностях заболевания, патогенезе, сопутствующих заболеваниях и клинических данных позволили выявить новые стратегии для улучшения контроля заболевания и его обострений, а также для профилактики коморбидных состояний при подагре.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по ведению пациентов с подагрой, во многих странах контроль над течением данного заболевания не достигается. Как правило, не более 50 % пациентов с подагрой получают препараты, снижающие уровень МУН, и менее половины из них придерживаются лечения.

## Подагра: эпидемиология, патогенез, диагностика

В настоящее время отмечается рост заболеваемости подагрой во всем мире. Показано, что распространенность подагры составляет от менее 1 % до 6,8 %, а заболеваемость – 0,58–2,89 на 1000 человеко-лет. Наибольшие показатели распространенности подагры зарегистрированы в Новой Зеландии, Австралии и США [1, 2]. Среди мужчин в возрасте 55–65 лет подагра диагностируется у 4–6 %. Соотношение мужчины/женщины составляет 7 : 1 в молодом возрасте и 3 : 1 в пожилом и старческом. Пик заболеваемости приходится у мужчин на возраст 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше [3]. Рост заболеваемости подагрой наблюдается как в странах Ближнего Востока, так и в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, что стало основанием для Лиги ассоциаций ревматологов Азиатско-Тихоокеанского региона (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR) создать многонациональный регистр больных подагрой, проживающих в этих странах [4, 5].

Показано наличие множества факторов риска подагры, включая ожирение, диетические факторы и сопутствующие заболевания. Различают первичную подагру, которая обусловлена врожденными дефектами пуринового обмена – генетически детерминированными нарушениями в работе ферментов, и вторичную

подагру, возникающую при различных заболеваниях, связанных с повышенным распадом нуклеиновых кислот или пониженной экскрецией уратов почками (табл. 1).

К замедленному выведению мочевой кислоты (МК), ГУ и развитию острого подагрического артрита может приводить прием тиазидных и петлевых диуретиков, что наиболее часто наблюдается в клинической практике. Также развитию ГУ способствует длительный прием низких доз салицилатов (аспирин до 2 г/сут), леводопы, глюкокортикоидов. После трансплантации органов у больных в связи с применением циклоспорина более чем в 80 % случаев развиваются ГУ и вторичная подагра.

Сообщается, что у подагры наряду с четко установленным повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) имеется связь и с другой сопутствующей патологией, включая эректильную дисфункцию, фибрилляцию предсердий, обструктивное апноэ сна, остеопороз и венозные тромбоэмболические осложнения.

Подагра – это заболевание, на развитие которого влияют как образ жизни, так и генетические факторы. Ранее были выявлены мутации в нескольких генах, кодирующих белки-переносчики МК в почках, в качестве основной причины этого заболевания. В последние годы описаны специфические генетические мутации в гене лактатдегидрогеназы D (гомозиготное носительство мутаций: *NM\_153486.3:c.206C>T*; *rs1035398551*; *NM\_153486.3:752C>T*, *p.(Thr251Met)*; *NM\_153486.3:c.1363dupG*), когда высокий уровень D-лактата в крови и/или моче вследствие этих мутаций повышал риск аутосомно-рецессивной ювенильной подагры, которую можно заподозрить при измерении указанного лабораторного параметра [6]. Также выявлена связь между обострениями подагры и экспрессией генов, регулирующих воспаление, – рецептора свободных жирных кислот 2 (*FFAR2*) и супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (*SOCS3*) [7]. Показано, что повышенная экспрессия гена *FFAR2* связана с риском развития подагры и ее обострением, а *SOCS3* играет роль в уменьшении продолжительности приступа подагрического артрита.

Большой интерес представляют исследования генетических вариаций в области главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (МНС-1) [8]. Оценка

Таблица 1. Причины развития вторичной гиперурикемии

Table 1. Causes of secondary hyperuricemia

Гиперпродукция уратов Urate overproduction	Пониженная экскреция мочевой кислоты Decreased uric acid excretion
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лимфопролиферативные заболевания Lymphoproliferative diseases</li> <li>• Миелопролиферативные заболевания Myeloproliferative diseases</li> <li>• Злокачественные опухоли Malignant tumors</li> <li>• Эссенциальная полицитемия Essential polycythemia</li> <li>• Гемолитическая анемия Hemolytic anemia</li> <li>• Вторичная полицитемия у пациентов с врожденными «синими» пороками сердца и хроническими заболеваниями легких Secondary polycythemia in patients with congenital “blue” heart defects and with chronic lung diseases</li> <li>• Гипоксия тканей Tissue hypoxia</li> <li>• Тяжелое течение псориаза Severe psoriasis</li> <li>• Саркоидоз Sarcoidosis</li> <li>• Инфекционный мононуклеоз Infectious mononucleosis</li> <li>• Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, системная склеродермия) Systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma)</li> <li>• Болезнь Педжета Paget’s disease</li> <li>• Рабдомиолиз Rhabdomyolysis</li> <li>• Тяжелая физическая нагрузка Heavy physical activity</li> <li>• Ожирение* Obesity*</li> <li>• Гиперпаратиреоз* Hyperparathyroidism*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Заболевания почек (хроническая болезнь почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, поликистоз почек, нефропатия беременных, анальгетическая нефропатия) Kidney disease (chronic kidney disease, chronic tubulointerstitial nephritis, polycystic kidney disease, nephropathy of pregnancy, analgesic nephropathy)</li> <li>• Прием некоторых лекарственных средств Taking certain medications</li> <li>• Гипотиреоз, гипертиреоз Hypothyroidism, hyperthyroidism</li> <li>• Гиперпаратиреоз Hyperparathyroidism</li> <li>• Артериальная гипертензия Arterial hypertension</li> <li>• Диабетический кетоацидоз Diabetic ketoacidosis</li> <li>• Обезвоживание Dehydration</li> <li>• Свинцовая нефропатия Lead nephropathy</li> <li>• Хроническая интоксикация бериллием Chronic beryllium intoxication</li> <li>• Ожирение* Obesity*</li> <li>• Гиперпаратиреоз* Hyperparathyroidism*</li> </ul>

\*Заболевания с комбинированным механизмом развития гиперурикемии.

\*Diseases with a combined mechanism of hyperuricemia.

ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *rs4349859* и *rs116488202*, близких к региону MHC-1 у пациентов с подагрой, показали, что значимо больший уровень МК в сыворотке крови у больных подагрой по сравнению пациентами контрольной группы ( $p < 0,01$ ) выявлен у носителей генотипа GA по сравнению

с генотипом GG варианта *rs4349859* и у носителей генотипа CT по сравнению с генотипом CC варианта *rs116488202*.

Некоторые генетические факторы, связанные, например, с ожирением, синдромом дефицита внимания и гиперактивности, могут совпадать с предрасположенностью к подагре, что указывает на сложную взаимосвязь между генетикой и образом жизни и подчеркивает важность комплексного подхода к лечению подагры [9].

Регуляция активации инфламмосомы NLRP3 (цитозольный белок, NOD-подобный рецептор семейства NALP с пириновым доменом 3, криопирин), которая играет ключевую роль в развитии воспаления, вызванного кристаллами МУН, оставалась на протяжении последних лет предметом интереса [10–13]. Несколько факторов, таких как белок холодового шока (CIRP), аденозинтрифосфат (АТФ) и транзиторный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства V, член 4 (TRPV4), играют важную роль в активации инфламмосомы NLRP3.

Необычной особенностью приступов подагры является то, что они развиваются зачастую поздно ночью и рано утром. Ночной характер приступов подагры давно известен и отражен в классическом описании подагры Т. Сиденгамом (Т. Sydenham) в 1683 г.: «Жертва ложится спать и спит в добром здравии. Около 2 часов ночи... просыпается от сильной боли в большом пальце ноги; реже в пятке, лодыжке или подъеме» [14].

Современные эпидемиологические исследования также показали, что риск приступа подагры в 2,36 раза выше ранним утром (00:00–7:59), чем днем (8:00–15:59), и в 1,26 раза выше вечером (16:00–23:59), чем днем [15]. Эта временная зависимость восприимчивости к приступам подагры представляет большой интерес, так как известно, что активность инфламмосомы NLRP3, синтез воспалительных цитокинов и миграция иммунных клеток находятся под контролем циркадных часов [16]. Исследования *in vitro* показали, что кристаллы МУН изменяют циркадные ритмы клеток, снижая уровень их компонентов, таких как BMAL1 (основной спирально-петлеобразный ARNT-подобный белок 1, играющий ключевую роль в генерации молекулярных циркадных ритмов, идентифицирован как ген-кандидат на предрасположенность к гипертонии, диабету и ожирению) и белка Rev-ERBa (reverse of ERBa, отвечает за включение и выключение способности клеток к синтезу жиров, аутофагию), что приводит к потере подавления активности инфламмосомы NLRP3 [10].

Реакцию инфламмосомы могут регулировать и эндогенные молекулы. Например, белок холодового шока (Cold-Inducible RNA-binding Protein, CIRP) может стимулировать нейтрофилы к выработке проинтерлейкина 1β, который впоследствии превращается в интерлейкин (IL) 1β посредством активации инфламмосомы NLRP3 [11]. Синергетический эффект АТФ

и кристаллов МУН при активации NLRP3, опосредованный пуриновыми рецепторами P2X7, наблюдался в макрофагах пациентов с подагрой и в модели спонтанной подагры на крысах [12]. Интересно, что механочувствительный канал TRPV4, экспрессируемый в макрофагах, активирует инфламмосомы NLRP3 в присутствии кристаллов МУН и ноцицепторов, экспрессирующих TRPV1 [13].

Активация инфламмосом – не единственный механизм, участвующий в развитии подагры. Полногеномный транскриптомический анализ с использованием неинфицированных макрофагов человека и мышей продемонстрировал, что кристаллы МУН вызывают воспалительно-метаболические изменения посредством передачи сигналов JNK (c-Jun N-terminal Kinase) независимо от инфламмосомы [17]. Макрофаги играют важную роль в разрешении воспаления, вызванного кристаллами МУН, очищая внеклеточные нейтрофильные ловушки без какого-либо значительного иммунологического ответа [18].

Моноурат натрия обладает и прямым провоспалительным эффектом, увеличивая экспрессию цитокинов и хемокинов в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках. В реализации воспаления под действием МУН задействованы и такие сигнальные пути, как MAPK, NF-κB, TLR2 и TLR4. Кроме того, получены данные о снижении пролиферации и увеличении макрофагальной адгезии при воздействии МК на клетки эндотелия

*in vitro* за счет увеличения экспрессии молекул межклеточной адгезии 1-го типа и адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа.

### Диагностика подагры

«Золотым стандартом» диагностики подагры является оценка клинической картины заболевания и артроцентез с выявлением кристаллов МУН в синовиальной жидкости. Однако для подтверждения диагноза все чаще используются неинвазивные методы визуализации – ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгенографии, в том числе компьютерной томографии (КТ).

Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) совместно утвердили в 2015 г. классификационные критерии подагры, которые включают клинические, лабораторные и визуализирующие параметры (табл. 2) [19]. Сумма баллов (не менее 8) позволяет поставить достоверный диагноз этого заболевания.

Среди традиционных методов визуализации УЗИ принято за основное. При УЗИ костно-мышечной системы отложения кристаллов МУН проявляются в виде двойного контура кости (это выглядит как дополнительная светлая линия, идущая параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ), «снежной

Таблица 2. Классификационные критерии подагры (ACR/EULAR, 2015)

Table 2. Classification criteria for gout (ACR/EULAR, 2015)

Критерии Criteria	Категории Categories	Балл Score
<b>Шаг 1. Входной</b> Step 1: Input	По крайней мере 1 эпизод припухания, боли (или болезненности) в периферическом суставе или синовиальной сумке At least 1 episode of swelling, pain (or soreness) in a peripheral joint or synovial bag	–
<b>Шаг 2. Достоверный</b> (если применимо, то диагноз подагры устанавливается без применения ниже представленных критериев) Step 2: Reliable (if applicable, the diagnosis of gout is established without applying the criteria below)	Определение кристаллов моноурата натрия в пораженном суставе, синовиальной сумке (т. е. в синовиальной жидкости) или тофусе Determination of sodium monourate crystals in the affected joint, synovial pouch (i. e., synovial fluid), or tophus	–
<b>Шаг 3. Клинические</b> (использовать, если достоверный критерий не выявлен): Step 3: Clinical (use if no valid criterion is identified): <i>Локализация атаки</i> Attack localization	Голеностопный или средний отдел стопы (как вариант моно- или олигоартикулярно поражения без вовлечения I плюснефалангового сустава) Ankle or midfoot (as a variant of mono- or oligoarticular lesions without involvement of the I metatarsophalangeal joint) Вовлечение I плюснефалангового сустава (как вариант моно- или олигоартикулярно поражения) Involvement of the I metatarsophalangeal joint (as a variant of mono- or oligoarticular lesion)	1  2



Окончание табл. 2

End of table 2

Критерии Criteria	Категории Categories	Балл Score
<b>Характеристика атаки:</b> <i>Attack Characteristics:</i> эритема в области пораженного сустава; erythema in the area of the affected joint; пациент не выносит прикосновения или давления на пораженный сустав; the patient cannot tolerate touch or pressure on the affected joint; выраженное ограничение объема движений в суставе pronounced limitation of the range of motion in the joint	1 признак 1 sign 2 признака 2 signs 3 признака 3 signs	1 2 3
<b>Временные характеристики атаки:</b> <i>Temporal characteristics of the attack:</i> наличие не менее 2 характеристик (независимо от проводимой противовоспалительной терапии); presence of more 2 characteristics (regardless of ongoing anti-inflammatory therapy); максимальная боль менее 24 ч; maximum pain less than 24 h; обратное развитие симптомов (<14 дней); reversal of symptoms (<14 days); отсутствие симптомов между атаками absence of symptoms between attacks	Один типичный эпизод One typical episode Рецидивирующие типичные эпизоды Recurrent typical episodes	1 2
<b>Подозрение на тофусы</b> (подкожные узелки, расположенные в типичных местах — на ушных раковинах, в области суставов (например, локтевого), пальцев стоп, в сухожилиях) <i>Suspected tofus</i> (subcutaneous nodules located in typical places — ear lobes, joints, elbow joints, toes, tendons)	Присутствуют Present	4
<b>Лабораторные:</b> <i>Laboratory:</i> <b>Уровень МК в сыворотке крови</b> (в идеале МК должна быть определена до лечения или через 4 нед и более от начала атаки (то есть в межприступный период); если возможно, повторное определение уровня МК) <i>Serum UA levels</i> (ideally, UA should be determined before treatment or >4 weeks after the onset of the attack (i. e., interictal period); repeat UA levels if possible)	<4 мг/дл (<0,24 ммоль/л) <4 mg/dL (<0.24 mmol/L) 6–8 мг/дл (0,36–0,48 ммоль/л) 6–8 mg/dL (0.36–0.48 mmol/L) 8–10 мг/дл (0,48–0,60 ммоль/л) 8–10 mg/dL (0.48–0.60 mmol/L) ≥10 мг/дл (≥0,60 ммоль/л) ≥10 mg/dL (≥0.60 mmol/L)	–4 2 3 4
<b>Анализ синовиальной жидкости пораженного сустава</b> <i>Analysis of synovial fluid of the affected joint</i>	Кристаллы моноурата натрия не выявлены No sodium monourate crystals detected	–2
<b>Визуализация:</b> <i>Visualization:</i> выявление депозитов моноурата натрия при ультразвуковом исследовании (двойной контур) или КТ; detection of sodium monourate deposits on ultrasound (double contour) or CT scan; выявление при рентгенографии кистей и/или стоп по крайней мере 1 эрозии (симптом «пробойника») detection of at least 1 erosion on radiographs of the hands and/or feet (puncture hole symptom)	Присутствуют Present Присутствуют Present	4 4

**Примечание.** ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) — Американская коллегия ревматологов/Европейская лига по борьбе с ревматизмом, МК — мочевая кислота.

**Note.** ACR/EULAR — American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, UA — uric acid.

бури» в околосуставных тканях, неоднородных скоплений в мягких тканях и иногда внутрисухожильных тофусов.

Визуализировать тофусы, расположенные как в мягких тканях, так и внутрикостно, позволяют такие до-

рогостоящие методы, как МРТ и КТ. Их применяют в сложных случаях, когда необходимо дифференцировать тофус от инфекционных процессов, отличить его от новообразования, а также для диагностики туннельных синдромов [19].

КТ – это неинформативный метод в диагностике острого подагрического артрита, так как не позволяет выявить синовит, теносиновит и остейт. Но этот недостаток нивелируется ролью КТ при диагностике хронической подагры, поскольку она позволяет визуализировать эрозии лучше, чем МРТ или рентгенография. Специфичность КТ для оценки тофусов превышает таковую при УЗИ или МРТ.

Признаки подагрического артрита на МРТ представляют собой неспецифические признаки воспаления и выражаются в утолщении синовиальной оболочки, наличии синовита, эрозий и отека костного мозга. Тофусы дают однородную интенсивность сигнала в T1-взвешенном режиме (от низкого до промежуточного) и гетерогенную интенсивность сигнала в T2-взвешенном режиме (от низкого до промежуточного) в зависимости от степени его гидратации.

Роль МРТ в диагностике подагры лимитирована затратами и ограниченной доступностью. Однако проведение МРТ – это эффективный метод в диагностике тофусов со спинальной локализацией.

### Лечение подагры и коморбидных состояний. Возможности оптимизации лечения

Цель лечения больного подагрой заключается в достижении клинического улучшения при остром и хроническом артрите, предотвращении рецидивов артрита и поражения внутренних органов, лечении коморбидной патологии, улучшении качества жизни пациента.

Хороший контроль подагры – это отсутствие хронического течения артрита, приступов острого артрита при интермиттирующем течении, что может быть достигнуто при доведении нормальной концентрации МК до уровня менее 360 мкмоль/л. Более низкий целевой сывороточный уровень МК (300 мкмоль/л, <5 мг/дл) рекомендован для более быстрого растворения кристаллов, вплоть до их полного растворения и излечения подагры у больных с тяжелой подагрой (при наличии тофусов, хронической артропатии, частых приступах).

Выбор медикаментозной терапии связан с конкретной ситуацией. Лечение принципиально зависит от клинической формы заболевания: условно, это пациенты с наличием ГУ, без приступов острого артрита в анамнезе, с приступами острого артрита, хроническим артритом и наличием тофусов. Необходимо помнить, что бессимптомная ГУ не приравнивается к подагре. В настоящее время ведутся споры о целесообразности снижения уровня МК при ГУ в отсутствие диагноза «подагра». По мнению экспертов Российского кардиологического общества (2019 г.), при бессимптомной ГУ (>360 мкмоль/л) и высоком сердечно-сосудистом риске показана уратснижающая терапия [20]. При лечении следует достигать целевых цифр МК менее 300 мкмоль/л. Очень важно соблюдать диету, корректировать образ жизни и лечить коморбидные заболевания.

За последние 2 года не опубликовано никаких международных рекомендаций и/или руководств по лечению подагры и/или ГУ, что, вероятно, связано с отсутствием новых одобренных препаратов по данному заболеванию. Но возрос интерес к рекомендуемым при подагре препаратам, в основном ориентированным на исследования, уточняющие их наилучшее применение при наличии сопутствующих заболеваний, в частности почечных и сердечно-сосудистых.

Среди препаратов для лечения острых приступов подагры нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в большинстве случаев противопоказаны, и их следует избегать при лечении пациентов с прогрессирующей ХБП [21]. Кроме того, НПВП следует с осторожностью назначать пожилым людям, особенно при приеме антикоагулянтов или антиагрегантов [22]. Растущее число исследований, посвященных колхицину, демонстрирует, что его переносимость выше, чем считалось ранее [23]. Несмотря на это, в клинической практике колхицин по-прежнему используется недостаточно. Основные опасения связаны с тем, что до 23 % препарата выводится почками и совместный прием с рядом лекарственных препаратов (статины, циклоспорин и макролидные антибиотики) приводит к увеличению концентрации колхицина в сыворотке крови и потенцирует его побочные эффекты. Не наблюдается никаких побочных эффектов при сочетании низких доз колхицина (0,5 мг/сут) с ГК (25 мг преднизолона в течение 4–5 дней) при остром приступе подагры, а также при применении 0,5 мг колхицина через день для профилактики приступов подагры [21]. Приверженность к приему колхицина усиливается благодаря растущей демонстрации плеiotропных эффектов этого препарата при различной патологии, о чем свидетельствует его недавнее одобрение для профилактики ССЗ Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США [24].

В соответствии с международными рекомендациями для пациентов при рецидивирующем течении подагры на фоне приема стандартной терапии показаны ингибиторы IL-1 (анакинра и канакинумаб), поскольку они доказали свою эффективность и безопасность как при обострении подагры, так и для профилактики ее приступов [3]. Типичным подтверждением целесообразности применения этих препаратов являются результаты лечения ими пациентов с трансплантированными органами, особенно почками, у которых очень высокий уровень сукцинил-КоА, несмотря на уратснижающую терапию [25].

Согласно российским клиническим рекомендациям основными показаниями для назначения уратснижающей терапии при подагре являются:

- рецидивы приступов артрита (2 и более приступов в год),

- хронический подагрический артрит,
- наличие тофусов при клиническом обследовании,
- рентгенологические признаки подагры,
- хотя бы 1 приступ подагры в сочетании с ХБП III–V стадии или мочекаменной болезнью,
- сывороточный уровень МК более 540 мкмоль/л.

В настоящее время с целью гипоурикемической (базисной) терапии подагры применяют 2 группы лекарственных препаратов: 1) ингибиторы ксантиноксидазы, снижающие синтез МК; 2) урикозурические препараты, способствующие повышению экскреции МК. Основными представителями 1-й группы являются аллопуринол и фебуксостат.

Аллопуринол – это структурный аналог гипоксантина, ингибирует фермент ксантиноксидазу, которая участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в МК [26]. Аллопуринол может применяться как при сниженной, так и при повышенной экскреции МК с мочой, у больных с нефролитиазом, почечной недостаточностью. Нормализация уровня МК происходит не ранее, чем через 4–6 мес регулярного приема препарата. Важно, что при отмене аллопуринола уровень МК нарастает очень быстро – через 3–4 дня. В случае, если у пациента ХБП и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, начинать прием аллопуринола следует с дозы не более 100 мг/сут, при СКФ не более 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – с дозы 50 мг/сут. Побочные явления отмечаются примерно у 5–20 % пациентов, принимающих аллопуринол, причем отмена аллопуринола требуется почти половине из них. Необходимо помнить о лекарственном взаимодействии аллопуринола с ампициллином (часто появляется кожная сыпь), циклофосфамидом (супрессия костного мозга), азатиоприном (иммуносупрессия и цитолитический эффект, в связи с чем данная комбинация противопоказана), варфарином (усиление гипокоагуляции; требуется контроль международного нормализованного отношения крови и уровня печеночных ферментов).

Фебуксостат является селективным ингибитором ксантиноксидазы, метаболизируется в печени и почти не экскретируется почками в отличие от аллопуринола [27]. В Российской Федерации, как и в Европе, препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг. Если в течение месяца при приеме фебуксостата в дозе 80 мг/сут уровень МК в крови не снижается до целевых значений (<360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Показано, что прием фебуксостата чаще приводит к достижению целевого уровня МК и имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с аллопуринолом. В исследованиях установлено, что лечение фебуксостатом не приводит к прогрессированию ХБП и он может назначаться при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Ранее широко обсуждалась проблема потенциальных рисков для сердечно-сосудистой системы у больных, принимавших фебуксостат и аллопуринол, вошедших в ис-

следование CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) [28]. Однако более позднее мультицентровое рандомизированное исследование FAST показало, что у пациентов, принимавших фебуксостат, не было повышенного риска сердечно-сосудистой смерти и общей смертности по сравнению с пациентами, принимавшими аллопуринол [29–31].

Известно, что ГУ и подагра связаны с различными тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые и почечные. Доказано, что высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) способствует воспалению, окислительному стрессу и дисфункции эндотелия, что, в свою очередь, может привести к атеросклеротическому поражению сосудов, ССЗ и ХБП [22]. Согласно недавно проведенным популяционным исследованиям в США и Швеции показано, что у пациентов с подагрой по сравнению с пациентами контрольной группы наиболее распространенной причиной смертности была не сердечно-сосудистая патология, а заболевания мочеполовой системы, в том числе нефрит (относительный риск (ОР) 1,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,69–2,15), ХБП (ОР 1,71; 95 % ДИ 1,65–1,76), острое почечное повреждение (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,49–1,60) и мочекаменная болезнь (ОР 1,10; 95 % ДИ 0,79–1,53) [32]. Согласно другому масштабному исследованию, проведенному в США, у 25 % госпитализированных пациентов с подагрой диагностировались нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий – в 88 % случаев, другие аритмии (трепетание предсердий, нарушения проводимости, желудочковая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, дисфункция синоатриального узла и фибрилляция желудочков) – в 12 % [33].

В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных связи подагры с неврологическими/нейропсихическими состояниями. Одни из них подтверждают снижение риска нейродегенеративных заболеваний (таких как деменция, болезнь Паркинсона) при подагре, однако связь между депрессией, тревожным расстройством и подагрой является предметом споров [34, 35].

Изучение коморбидности при подагре привело к необходимости изучения эффективности и безопасности уратснижающей терапии при сахарном диабете, ХБП, в том числе в терминальной стадии. Так, Н. Wen и соавт. изучили эффективность и безопасность применения фебуксостата в отношении функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ГУ и ХБП III стадии [36]. Всего в исследование были включены 42 пациента, которых разделили на 2 группы – основную и контрольную. Фебуксостат применялся только в основной группе. До начала лечения различий между 2 группами обнаружено не было. Через 4, 8, 12 и 24 нед после лечения уровни МК в крови, сывороточного креатинина, цистатина С, расчетной СКФ (рСКФ) в 2 группах значительно различались ( $p < 0,05$ ). Авторы

пришли к выводу, что фебуксостат может снижать уровень МК и эффективно улучшать функцию почек у пациентов с ХБП III стадии, вызванной сахарным диабетом, при его хорошей переносимости. Дополнительным эффектом применения фебуксостата в этом исследовании было отмечено снижение уровней маркеров повреждения почечных канальцев —  $\alpha$ 1-микроглобулина и  $\beta$ 2-микроглобулина в моче.

В 6-месячном открытом рандомизированном исследовании N. M. A. Mukri и соавт. оценена эффективность и безопасность фебуксостата у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ХБП III и IV стадий [37]. Авторы отметили, что в группе, получавшей фебуксостат, уровень рСКФ оставался стабильным в течение всего периода исследования по сравнению с контрольной группой, где наблюдалось значительное снижение рСКФ. Авторы пришли к выводу, что фебуксостат может сохранять СКФ у пациентов с диабетической нефропатией.

Ренопротективный эффект фебуксостата изучался K. Такака и соавт., которые провели 12-недельное проспективное, рандомизированное, открытое исследование в параллельных группах у пациентов с ГУ и ХБП III стадии [38]. Больные были рандомизированы для лечения фебуксостатом ( $n = 21$ ) или продолжения традиционной терапии аллопуринолом ( $n = 19$ ). Авторы показали, что лечение фебуксостатом приводит к значительно большему снижению уровня МК в сыворотке крови ( $-2,2$  мг/дл) по сравнению с традиционной терапией ( $-0,3$  мг/дл,  $p < 0,001$ ). Уровень креатинина в сыворотке крови и рСКФ практически не менялись в период исследования в каждой группе. Однако лечение фебуксостатом в течение 12 нед привело к снижению уровня белка, связывающего жирные кислоты печеночного типа, альбумина и  $\beta$ 2-микроглобулина в моче, тогда как в контрольной группе уровни этих маркеров не изменились. Авторы сделали вывод, что фебуксостат снижает уровень МК в сыворотке крови более эффективно, чем традиционная терапия аллопуринолом, и может оказывать ренопротекторное действие у пациентов с ГУ и ХБП.

Исследование Y. Tsuruta и соавт. посвящено оценке влияния фебуксостата на эндотелиальную дисфункцию у 53 пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе [39]. Их случайным образом распределили на 2 группы: 1) пациентов, принимавших фебуксостат (10 мг в день) в течение 4 нед, и 2) контрольную. Результаты исследования продемонстрировали, что лечение фебуксостатом привело к значительному снижению уровня МК в сыворотке крови и значительному снижению уровня липопротеинов низкой плотности по сравнению с исходным, однако существенной разницы в уровне высокочувствительного СРБ или артериального давления не наблюдалось. Авторы заключили, что фебуксостат улучшает эндотелиальную дисфункцию и снижает уровень МК

в сыворотке крови и окислительный стресс у пациентов с ГУ, находящихся на гемодиализе.

В 2019 г. опубликован метаанализ по оценке эффективности фебуксостата при подагре, который охватил 11 исследований с участием 1317 пациентов [40]. Доза фебуксостата в исследованиях, включенных в метаанализ, варьировала от 10 до 80 мг/сут. В большинстве исследований пациентам контрольной группы назначали плацебо. Эффективность и безопасность фебуксостата с аллопуринолом сравнивались в 2 исследованиях, а с бензбромароном — в одном. Эффективность фебуксостата определяли путем измерения артериального давления, сывороточного креатинина, рСКФ, высокочувствительного СРБ. Безопасность терапии в основной и контрольной группах оценивалась на основе побочных эффектов, о которых сообщалось во время лечения и последующего наблюдения. S. Kim и соавт. проанализировали 4 исследования с участием 157 человек и оценили эффект фебуксостата в сравнении с аллопуринолом [41], отмечен возможный ренопротективный эффект фебуксостата. A. Pisano и соавт. сравнили 9 исследований с участием 695 участников с/без ХБП, оценили эффект аллопуринола и фебуксостата [42]. Было показано, что ингибиторы ксантиноксидазы могут быть использованы для замедления прогрессирования ХБП, а фебуксостат кроме того обладает хорошим профилем переносимости [43]. Таким образом, метаанализ продемонстрировал превосходный эффект фебуксостата в снижении уровня МК по сравнению с пациентами контрольной группы. Не выявлено статистически значимой разницы в биомаркерах функции почек, включая СКФ и креатинин сыворотки, при сравнении пациентов, принимавших фебуксостат, с пациентами в контрольной группе. Однако после подгруппового анализа изменений СКФ в 3 исследованиях с пациентами с III и IV стадиями ХБП в группе фебуксостата наблюдался значимый ренопротекторный эффект в сравнении с контрольной группой (средневзвешенная разница 3,66; 95 % ДИ 0,76–6,55; I2: 15 %) [40].

К урикозурическим препаратам, которые препятствуют реабсорбции уратов в проксимальных канальцах и способствуют выведению уратов почками, относятся пробенецид и бензбромарон (недоступны в РФ). Доступность урикозурических препаратов в разных странах варьирует, что связано и с высокой стоимостью препаратов, и с их наличием в аптечной сети [3].

Препараты уриказы (пеглотиказа) в качестве монотерапии должны рассматриваться только у пациентов с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии неэффективны или противопоказаны [3]. Уриколитики могут быть прописаны больным с лейкемией, лимфомой, солидными злокачественными образованиями, которые получают противоопухолевое лечение (химио- и лучевую терапию), приводящее к ГУ. Препараты этой группы в России не зарегистрированы.

### Заключение

С открытием новых механизмов, касающихся вызванного кристаллами МУН воспаления, предложены новые способы лечения не только подагры, но и других системных заболеваний (включая почечные и сердечно-сосудистые), с применением ингибиторов ксантиноксидазы, в частности фебуксостата. Весьма показатель-

ным является случай колхицина, который с учетом значимых результатов лабораторных и клинических экспериментов получил недавно одобрение FDA для профилактики ССЗ, что открывает возможности комбинированного назначения фебуксостата и колхицина для лечения подагры, рецидивов приступов артрита и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(7):380–90. DOI: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Safiri S., Kolahi A.-A., Cross M. et al. Prevalence, incidence, and years lived with disability due to gout and its attributable risk factors for 195 countries and territories 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(11):1916–27. DOI: 10.1002/art.41404
- Подагра. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018 г. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/подагра-рекомендации-рф/15096>  
Gout. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. (In Russ.). Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/подагра-рекомендации-рф/15096>
- Amiri F., Kolahi A.A., Nejadghaderi S.A. et al. The burden of gout and its attributable risk factors in the Middle East and North Africa Region, 1990 to 2019. *J Rheumatol* 2023;50(1):107–16. DOI: 10.3899/jrheum.220425
- Jatuworapruk K., De Vera R., Estrella A.M. et al. The APLAR Gout Registry: a multinational collaboration to better understand people with gout in the Asia-Pacific. *Int J Rheum Dis* 2023;26(8):1432–4. DOI: 10.1111/1756-185X.14765
- Bardin T., Ducrot Y.M., Nguyen Q. et al. Early-onset gout and rare deficient variants of the lactate dehydrogenase D gene. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(12):3978–83. DOI: 10.1093/rheumatology/kead118
- Orji O.C., López-Domínguez M.B., Sandoval-Plata G. et al. Upregulated expression of FFAR2 and SOC3 genes is associated with gout. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(1):977–83. DOI: 10.1093/rheumatology/keac360
- Fernández-Torres J., Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Nava G.A. et al. Relationship between rs4349859 and rs116488202 polymorphisms close to MHC1 region and serum urate levels in patients with gout. *Mol Biol Rep* 2023;50(5):4367–74. DOI: 10.1007/s11033-023-08359-8
- Zhang L., Zhang W., Xiao C. et al. Using human genetics to understand the epidemiological association between obesity, serum urate and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(10):3280–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kead054
- Popov D., Jain L., Alhilali M. et al. Monosodium urate crystals alter the circadian clock in macrophages leading to loss of NLRP3 inflammasome repression: Implications for timing of the gout flare. *FASEB J* 2023;37(6):e22940. DOI: 10.1096/fj.202202035R
- Fujita Y., Yago T., Matsumoto H. et al. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) potentiates uric acid-induced IL-1 $\beta$  production. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):128. DOI: 10.1186/s13075-021-02508-9
- Li X., Wan A., Liu Y. et al. P2X7R mediates the synergistic effect of ATP and MSU crystals to induce acute gouty arthritis. *Oxid Med Cell Longev* 2023;2023:3317307. DOI: 10.1155/2023/3317307
- Lan Z., Chen L., Feng J. et al. Mechanosensitive TRPV4 is required for crystal-induced inflammation. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1604–14. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220295
- Sydenham T. *Tractatus de podagra et hydrope*. Londini: Typis R.N. impensis Gualt. Kettlby, 1683.
- Choi H.K., Niu J., Neogi T. et al. Nocturnal risk of gout attacks. *Arthritis Rheum* 2015;67(2):555–62. DOI: 10.1002/art.38917
- Wang S., Lin Y., Yuan X. et al. REV-ERBa integrates colon clock with experimental colitis through regulation of NF- $\kappa$ B/NLRP3 axis. *Nat Commun* 2018;9(1):4246. DOI: 10.1038/s41467-018-06568-5
- Cobo I., Cheng A., Murillo-Saich J. et al. Monosodium urate crystals regulate a unique JNK-dependent macrophage metabolic and inflammatory response. *Cell Rep* 2022;38(10):110489. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110489
- Jeong J.H., Choi S.J., Ahn S.M. et al. Neutrophil extracellular trap clearance by synovial macrophages in gout. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):88. DOI: 10.1186/s13075-021-02472-4
- Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1789–98. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208237
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. Системные гипертензии 2022;19(1):5–22. DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2022; 19(1):5–22. (In Russ.). DOI: 10.38109/2075-082X-2022-1-5-22
- Kannuthurai V., Gaffo A. Management of patients with gout and kidney disease: a review of available therapies and common missteps. *Kidney360* 2023;4(9):e1332–40. DOI: 10.34067/kid.000000000000221
- Punzi L., Scanu A., Galozzi P. et al. One year in review 2020: gout. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(5):807–21. PMID: 33034561.
- Vrachatis D.A., Papatheanasiou K.A., Giotaki S.G. et al. Repurposing colchicine's journey in view of drug-to-drug interactions. A review. *Toxicol Rep* 2021;8:1389–93. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.07.009
- U.S. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease. *Agepha Pharma US*. June 20, 2023. Available at: <https://us.agephapharma.com/blog/2023/06/20/us-fda-approves-first-anti-inflammatory-drug-for-cardiovascular-disease/>
- Schlesinger N., Pillinger M.H., Simon L.S., Lipsky P.E. Interleukin-1 $\beta$  inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther* 2023;25(1):128. DOI: 10.1186/s13075-023-03098-4
- Инструкция по применению препарата аллопуринол. Электр. ресурс: 2000–2024. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952?ysclid=m1y4hvoo3g206410581>  
Instructions for use of the drug allopurinol. (In Russ.). Electronic resource: 2000–2024. The Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/allopurinol-3952?ysclid=m1y4hvoo3g206410581>

27. Инструкция по применению препарата фебуксостат. Электр. ресурс: 2000–2024. Регистр лекарственных средств России. Доступно по: <https://www.rlsnet.ru/drugs/febuksostat-66731?ysclid=m1y4jmqyf3671691151>  
Instructions for use of the drug febuxostat. (In Russ.). Electronic resource: 2000–2024. The Register of Medicines of Russia. Available at: <https://www.rlsnet.ru/drugs/febuksostat-66731?ysclid=m1y4jmqyf3671691151>
28. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200–10. DOI: 10.1056/nejmoa1710895
29. Choi H.K., Neogi T., Stamp L.K. et al. Reassessing the cardiovascular safety of febuxostat: implications of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):721–4. DOI: 10.1002/art.41638
30. Mackenzie I.S., Ford J., Nuki G. et al. Longterm cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020;396(10264):1745–57. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32234-0
31. Жилиев Е.В., Жилиев Е.Г., Клименко А.А. Проблема выбора уратснижающего препарата при подагре. *РМЖ* 2023;7:16–20. Доступно по: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema\\_vybora\\_uratsnighayuschego\\_preparata\\_pri\\_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_vybora_uratsnighayuschego_preparata_pri_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322)  
Zhilyaev E.V., Zhilyaev E.G., Klimenko A.A. The problem of choosing a urate-lowering drug for gout. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2023;7:16–20. (In Russ.). Available at: [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema\\_vybora\\_uratsnighayuschego\\_preparata\\_pri\\_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Problema_vybora_uratsnighayuschego_preparata_pri_podagre/?ysclid=m3mv00rksu233324322)
32. Helget L.N., England B.R., Roul P. et al. Cause-specific mortality in patients with gout in the US Veterans Health Administration: a matched cohort study. *Arthritis Care Res* 2023;75(4):808–16. DOI: 10.1002/acr.24881
33. Mhanna M., Jabri A., Omar Y.A. et al. The burden of cardiac arrhythmias in gout: a national representative database study. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(1):101437. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101437
34. Kim J.H., Yim D., Choi I.A. et al. Impact of clinical association between gout and dementia: a nationwide populationbased cohort study in Korea. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(5):1088–94. DOI: 10.1002/acr.24959
35. Howren A., Sayre E.C., Choi H.K. et al. Onset of depression and anxiety among patients with gout after diagnosis: a population-based incident cohort study. *BMC Rheumatol* 2022;6(1):56. DOI: 10.1186/s41927-022-00288-6
36. Wen H., Yongling Z., Shuying Z. et al. Effect of febuxostat on renal function in patients from South China with CKD3 diabetic nephropathy. *J Bras Nefrol* 2020;42(4):393–9. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0091
37. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R. et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: a 6-months open-label, randomized controlled trial. *EXCLI J* 2018;17:563–75. DOI: 10.17179/excli2018-1256
38. Tanaka K., Nakayama M., Kanno M. et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(6):1044–53. DOI: 10.1007/s10157-015-1095-1
39. Tsuruta Y., Kikuchi K., Tsuruta Y. et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: a randomized controlled study. *Hemodial Int* 2015;19:514–20. DOI: 10.1111/hdi.12313
40. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(29):e16311. DOI: 10.1097/MD.000000000016311
41. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract* 2017;36(3):274–81. DOI: 10.23876/j.krep.2017.36.3.274
42. Pisano A., Cernaro V., Gembillo G. et al. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2283. DOI: 10.3390/ijms18112283
43. Garcia-Valladares I., Khan T., Espinoza L.R. Efficacy and safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and Gout. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011;3(5):245–53. DOI: 10.1177/1759720X11416405

**Вклад авторов**

А.А. Клименко: дизайн статьи, написание текста;  
Н.А. Шостак: редактирование статьи, утверждение финального варианта статьи;  
Д.А. Андрияшкина: анализ литературы для статьи;  
А.А. Кондрашов: поиск и анализ литературы для статьи.

**Authors' contributions**

A.A. Klimenko: article design, text writing;  
N.A. Shostak: editing of the article, approval of the final version of the article;  
D.A. Andriyashkina: literature analysis for the article;  
A.A. Kondrashov: literature search and analysis for the article.

**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>  
Д.А. Андрияшкина / D.A. Andriyashkina: <https://orcid.org/000-0001-8266-6022>  
А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/000-0001-9152-3234>

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

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

**Статья поступила:** 08.10.2024. **Принята к публикации:** 14.11.2024. **Опубликована онлайн:** 29.11.2024.

**Article submitted:** 08.10.2024. **Accepted for publication:** 14.11.2024. **Published online:** 29.11.2024.

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

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

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице должен располагаться список цитируемой литературы.

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.