

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (4) • 2024

Клиническая значимость анализа экспрессии длинных некодирующих РНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC методом полимеразной цепной реакции при немелкоклеточном раке легкого

Разработка и валидация анкеты для выявления факторов риска суставного синдрома и связанных с ним состояний с использованием визуализации – АРТРОВИЗ

Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолюция совета экспертов)

Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование

Гиперваскуляризация слоев матки при атипичной плацентации: сравнение данных магнитно-резонансной томографии с патоморфологией сосудов

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 4 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)
Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Ковалева О.В., Подлесная П.А., Кудинова Е.С.,
Мочальникова В.В., Кушлинский Н.Е., Грачев А.Н.

**Клиническая значимость анализа экспрессии
длинных некодирующих РНК PSMB8-AS1,
MBNL1-AS1 и OLMALINC методом полимеразной
цепной реакции при немелкоклеточном
раке легкого** 189

Кулабухова П.В., Низяева Н.В., Милованов А.П.,
Артемьева К.А., Мхитаров В.А., Быченко В.Г.

**Гиперваскуляризация слоев матки при атипичной
плацентации: сравнение данных магнитно-
резонансной томографии с патоморфологией
сосудов** 197

Ермолаева А.С., Фадеев В.В.

**Эффективность таблетированных форм
глюкокортикоидов в зависимости от стартовой
дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным
тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное
рандомизированное исследование** 213

Георгинова О.А., Савина А.Д., Краснова Т.Н.,
Габбасова Л.А., Армаганов А.Г.

**Разработка и валидация анкеты
для выявления факторов риска суставного
синдрома и связанных с ним состояний
с использованием визуализации –
АРТРОВИЗ** 226

Обзор

Минушкин О.Н., Хлынова О.В., Ситкин С.И.,
Яковенко Э.П., Кравчук Ю.А., Селиверстов П.В.,
Белоусова Е.А.

**Современные возможности повышения
эффективности терапии синдрома раздраженного
кишечника с использованием мультитаргетного
препарата алверина цитрата и симетикона
(резюльция совета экспертов)** 241

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, K1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 4 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*O.V. Kovaleva, P.A. Podlesnaya, E.S. Kudinova,
V.V. Mochalnikova, N.E. Kushlinskii, A.N. Gratchev*

Clinical significance of analysis of long non-coding RNA PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC expression by polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer 189

*P.V. Kulabukhova, N.V. Nizyaeva, A.P. Milovanov,
K.A. Artemyeva, V.A. Mkhitarov, V.G. Bychenko*

Uterine layers hypervascularization in atypical placentation: the comparison of magnetic resonance imaging with vascular pathomorphology 197

A.S. Ermolaeva, V.V. Fadeev

Efficacy of tablet glucocorticoids depending on their starting dose in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a prospective randomized study 213

*O.A. Georjina, A.D. Savina, T.N. Krasnova,
L.A. Gabbasova, A.G. Armaganov*

Development and validation of an image-based questionnaire ARTROVIS to identify risk factors for the articular syndrome and related conditions 226

Review

*O.N. Minushkin, O.V. Khlynova, S.I. Sitkin,
E.P. Yakovenko, Y.A. Kravchuk, P.V. Seliverstov,
E.A. Belousova*

The potential for improving the efficacy of treatment for irritable bowel syndrome with a multi-target drug alverine citrate plus simethicone: The Expert Panel Statement 241

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.alclinmed.ru



Оригинальная статья

Клиническая значимость анализа экспрессии длинных некодирующих РНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC методом полимеразной цепной реакции при немелкоклеточном раке легкого

Ковалева О.В.¹ • Подлесная П.А.¹ • Кудинова Е.С.¹ • Мочальникова В.В.¹ • Кушлинский Н.Е.¹ • Грачев А.Н.¹

Ковалева Ольга Владимировна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории регуляции клеточных и вирусных онкогенов¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>.
✉ 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Подлесная Полина Алексеевна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории биологии стромальных клеток опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5546>.
E-mail: polina.pod@yandex.ru

Кудинова Екатерина Сергеевна – и.о. начальника отдела производства медицинских изделий для диагностики *in vitro*¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4532-8597>. E-mail: e.kudinova@ronc.ru

Мочальникова Валерия Васильевна – канд. мед. наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5275-7134>.
E-mail: mochalnikova70@yandex.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель клиничко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1490-8418>.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Грачев Алексей Николаевич – д-р биол. наук, заведующий лабораторией биологии стромальных клеток опухолей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>. E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Обоснование. Длинные некодирующие РНК (днРНК) влияют на свойства опухолевых клеток при развитии и прогрессии злокачественных новообразований легкого, однако их диагностическая и прогностическая значимость не определена. Ранее мы показали, что при приобретении клетками немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) более злокачественного фенотипа (под влиянием цитотоксической активности макрофагов) по сравнению с исходными клеточными линиями изменяется экспрессия ряда днРНК, в частности PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC. **Цель** – сравнительный анализ экспрессии днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC в образцах опухолевой и условно нормальной ткани легкого, а также оценка клинической значимости этих днРНК.

Материал и методы. Исследованы операционные образцы опухолевой и условно нормальной ткани, полученной от 16 пациентов с верифицированным диагнозом НМРЛ. Уровень экспрессии генов днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC оценивали при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для анализа отдаленных результатов лечения и клинической значимости исследуемых генов больных разделили на 2 группы сравнения в зависимости от относительного уровня экспрессии днРНК выше или ниже медианы.

Результаты. Экспрессия днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC значимо снижена в опухолевой ткани легкого по сравнению с условной нормой ($p = 0,0034$; $p = 0,002$ и $p = 0,0172$ соответственно). При анализе ассоциации экспрессии данных днРНК с клиничко-морфологическими характеристиками, такими как стадия заболевания, размер опухоли, наличие регионарных

и отдаленных метастазов, закономерностей не установлено. Экспрессия днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC не была значимым прогностическим фактором ($p = 0,364$; $p = 0,759$ и $p = 0,184$ соответственно). Однако в случае высокой экспрессии OLMALINC и PSMB8-AS1 медиана выживаемости составила 47 месяцев, тогда как в случае низкой экспрессии не была достигнута за период наблюдения. Экспрессия днРНК PSMB8-AS1 в опухолях НМРЛ значимо положительно коррелировала с экспрессией днРНК OLMALINC ($r = 0,680$; $p = 0,007$), что может указывать на их функциональную связь или наличие общих механизмов регуляции.

Заключение. В опухолях НМРЛ наблюдается aberrантная экспрессия днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC. Более детальное изучение их экспрессии в различных типах клеток и регуляторной роли позволит валидировать новые терапевтические мишени НМРЛ, а также разработать альтернативные методы терапии.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, немелкоклеточный рак легкого, маркер, прогноз

Для цитирования: Ковалева ОВ, Подлесная ПА, Кудинова ЕС, Мочальникова ВВ, Кушлинский НЕ, Грачев АН. Клиническая значимость анализа экспрессии длинных некодирующих РНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC методом полимеразной цепной реакции при немелкоклеточном раке легкого. Альманах клинической медицины. 2024;52(4): 189–196. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-024

Поступила 26.02.2024; доработана 13.08.2024; принята к публикации 30.09.2024; опубликована онлайн 10.10.2024

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация



Рак легкого характеризуется тенденцией роста заболеваемости и удерживает лидирующую позицию в мире по смертности среди всех онкологических заболеваний [1]. Одно из активно разрабатываемых направлений медицины – персонализированные методы диагностики и лечения с использованием новых маркеров, в частности некодирующих РНК. Их наиболее сложный тип – длинные некодирующие РНК (днРНК), имеющие длину более 200 нуклеотидов. Считается, что среди всех некодирующих РНК именно днРНК обладают наибольшим потенциалом кодирования пептидов [2]. По структуре днРНК схожи с матричными РНК (мРНК): многие из них сплайсированы, кэпированы и полиаденилированы. Трехмерная структура днРНК быстро меняется, благодаря чему данные молекулы могут выполнять множество биологических функций [3]. Так, днРНК способны регулировать экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Находясь в ядре, днРНК регулируют экспрессию генов посредством ремоделирования хроматина, регуляции транскрипции и альтернативного сплайсинга мРНК. В цитоплазме днРНК влияют на трансляцию и стабильность мРНК путем связывания с 5'UTR или 3'UTR мРНК, стимулируя или подавляя экспрессию генов соответственно [4].

После открытия роли днРНК MALAT1 (англ. metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) в метастазировании немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) интерес к днРНК в контексте онкогенеза резко возрос [5]. За последние 2 десятилетия описано большое количество днРНК, участвующих в биологии опухолевой клетки. Показано как проонкогенное, так и онкосупрессорное действие днРНК. Установлено, что днРНК играют важную роль в регуляции клеточного цикла, процессов пролиферации, миграции и дифференцировки злокачественных клеток. Появляются данные о потенциале днРНК в качестве диагностических и прогностических маркеров онкологических заболеваний [6]. Согласно результатам недавних исследований, днРНК посредством регуляции основных сигнальных путей принимают участие в развитии резистентности опухолевых клеток к различным методам лечения [7]. В частности, днРНК CCAT2 и MACC1-AS1 способствуют опухолевой прогрессии в случае колоректального, а lncARSR – почечно-клеточного рака [8–10].

Ранее мы показали, что с развитием устойчивости опухолевых клеток НМРЛ к цитотоксическому действию макрофагов и приобретением ими

более злокачественного фенотипа по сравнению с исходными клеточными линиями наблюдается статистически значимая aberrantная экспрессия таких днРНК, как PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC [11]. Имеющиеся в литературе данные о роли этих днРНК в онкогенезе крайне ограничены и фрагментарны. Клиническая значимость днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC при НМРЛ еще не определена.

Цель – сравнительный анализ экспрессии днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC в образцах опухолевой и условно нормальной ткани легкого, а также оценка клинической значимости этих днРНК.

Материал и методы

В исследование включены 16 пациентов, прошедших лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) в период с 2011 по 2016 г., с верифицированным диагнозом НМРЛ. Все операционные образцы были парными, то есть представляли собой гистологически верифицированную ткань опухоли и образец условно нормальной ткани легкого того же пациента, расположенной максимально удаленно от опухоли. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 09/2018 от 28.09.2018).

Весь материал прошел гистологическую верификацию в отделе патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и охарактеризован в соответствии с TNM-классификацией (англ. tumor, nodus, metastasis – опухоль, узел, метастаз) (табл. 1). В исследование включили образцы опухолей 2 основных гистологических типов НМРЛ: аденокарциномы (n = 4) и плоскоклеточного рака легкого (n = 12).

Тотальную РНК из клеток выделяли при помощи набора RNeasy kit (QIAGEN, США) с применением реагента Trizol по стандартному протоколу. Для получения кодирующей ДНК проводили реакцию обратной транскрипции, используя набор RevertAid RT Kit (Thermo Scientific, США). Уровень экспрессии исследуемых генов оценивали при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Последовательности праймеров отражены в табл. 2. Амплификацию проб осуществляли с помощью амплификатора CFX96 Touch (BioRad, США). Применяли следующую программу



ПЦР: 95 °С 5 минут, 40 циклов 95 °С 10 секунд, 60 °С 30 секунд, 72 °С 30 секунд. Все реакции проводили в 3 независимых биологических повторах. В дальнейшем анализе использовали усредненные данные 3 технических повторов для каждой точки. Полученные данные анализировали с помощью программы Bio-Rad CFX Manager. В качестве референсного гена использовали ген «домашнего хозяйства» *GAPDH*. Относительный уровень экспрессии генов, определяемый через кратность изменения (fold change, FC), вычисляли с помощью метода $\Delta\Delta Ct$, где $\Delta Ct = Ct$ (ген интереса) – Ct (*GAPDH*), $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ (образец) – ΔCt (контроль), а $FC = 2^{-(\Delta\Delta Ct)}$.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием GraphPad Prism v. 10. Статистически значимое различие наблюдаемых частот признаков в изучаемых группах определяли с помощью точного критерия Фишера. Анализ информативности диагностического метода посредством оценки его чувствительности и специфичности выполняли с помощью построения ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) и вычисления площади под ними (англ. area under the curve, AUC). Корреляционный анализ осуществляли посредством определения коэффициента корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили путем построения кривых дожития по методу Каплана – Мейера. Период наблюдения составил временной интервал с момента операции до смерти пациента или его последнего визита к врачу. Для анализа отдаленных результатов лечения и клинической значимости исследуемых генов больных разделили на 2 группы в зависимости от относительного уровня экспрессии днРНК выше или ниже медианы. Значимость различий сравнивали при помощи логарифмического рангового критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики немелкоклеточного рака легкого (N = 16)

Характеристика	Число случаев, абс. (%)
Гистология:	
аденокарцинома	4 (25)
плоскоклеточный рак	12 (75)
Локализация:	
центральная	4 (25)
периферическая	12 (75)
Стадия:	
I–IIIA	11 (69)
IIIB–IV	5 (31)
Размер опухоли (T):	
T1–T2	6 (38)
T3–T4	10 (62)
Регионарные метастазы (N):	
N0–N1	8 (50)
N2	8 (50)
Отдаленные метастазы (M):	
M0	13 (81)
M+	3 (19)
Дифференцировка опухоли (G):	
G1–G2	8 (50)
G3	8 (50)

Таблица 2. Нуклеотидные последовательности использованных праймеров

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер	Температура отжига, °С
<i>PSMB8-AS1</i>	5' GGAAAGACATCGGACCGTCA 3'	5' TGGGAAACGTTGGTGTCTT 3'	60
<i>MBNL1-AS1</i>	5' CTCCTCCGCTTCTTCTACCGAC 3'	5' TTGGTGCATTTTAAGGCGGC 3'	60
<i>OLMALINC</i>	5' CCTGTTGTGCGCCTCACTCC 3'	5' AGGCCTGACACTCCTATCCG 3'	60
<i>GAPDH</i>	5' TCGGAGTCAACGGATTTGGT 3'	5' TCCCGTCTCAGCCTTGACG 3'	60

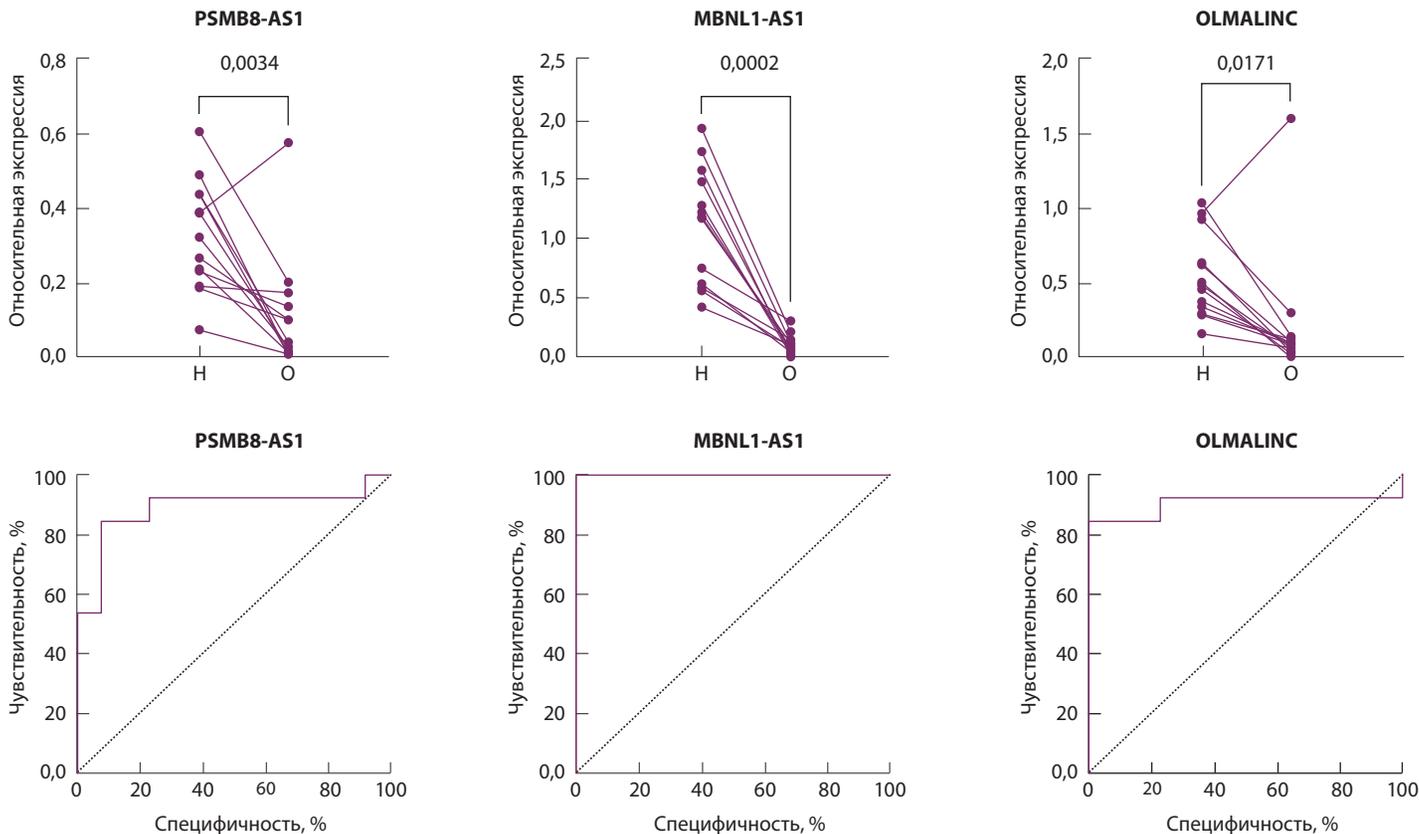


Рис. 1. Сравнительный анализ экспрессии (верхний ряд) и ROC-анализ (нижний ряд) PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC в условно нормальной и опухолевой ткани легкого и ее диагностическая значимость; Н – условно нормальная ткань легкого, О – ткань опухоли легкого

Результаты

Экспрессия днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC была значимо снижена в опухолевой ткани легкого по сравнению с условной нормой ($p = 0,0034$; $p = 0,0002$; $p = 0,0171$ соответственно) (рис. 1). Результаты ROC-анализа показали значимую

роль оценки экспрессии изучаемых днРНК в диагностике НМРЛ: для PSMB8-AS1 AUC составила 0,887 ($p = 0,0008$), для MBNL1-AS1 – 1,0 ($p < 0,0001$), для OLMALINC – 0,905 ($p = 0,0004$) (см. рис. 1).

При анализе клинической значимости экспрессии днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC

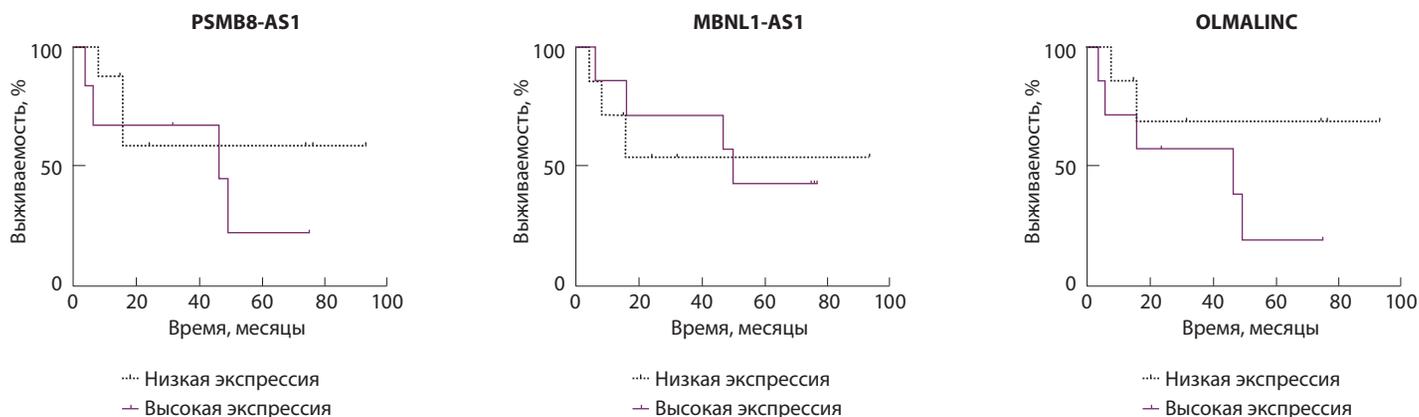


Рис. 2. Прогностическая значимость экспрессии PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC при немелкоклеточном раке легкого



не установлено ассоциаций с клинико-морфологическими характеристиками НМРЛ (табл. 3). Следует отметить, что высокая экспрессия днРНК PSMB8-AS1 и OLMALINC была характерна для опухолей центральной локализации по сравнению с периферической.

Как видно на рис. 2, экспрессия днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC не была значимым прогностическим фактором. Тем не менее в случае высокой экспрессии OLMALINC и PSMB8-AS1 медиана выживаемости составила 47 месяцев, тогда как в случае низкой экспрессии не была достигнута за весь период наблюдения.

Экспрессия PSMB8-AS1 в опухолях НМРЛ значимо положительно коррелировала с экспрессией OLMALINC ($r = 0,680$; $p = 0,007$). Значимых корреляций между экспрессией остальных днРНК не обнаружено.

Обсуждение

Настоящее исследование посвящено анализу экспрессии и клинической значимости днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC при НМРЛ. На первом этапе мы оценили диагностическую значимость экспрессии данных днРНК и обнаружили, что их экспрессия значительно снижена

Таблица 3. Ассоциация экспрессии PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC с клинико-морфологическими характеристиками немелкоклеточного рака легкого (N = 16)

Характеристика	Экспрессия PSMB8-AS1			Экспрессия MBNL1-AS1			Экспрессия OLMALINC		
	низкая	высокая	p	низкая	высокая	p	низкая	высокая	p
Гистология:			0,569			0,569			0,569
аденокарцинома	1	3		1	3		1	3	
плоскоклеточный рак	7	5		7	5		7	5	
Локализация:			0,077			0,569			0,077
центральная	0	4		1	3		0	4	
периферическая	8	4		7	5		8	4	
Стадия:			> 0,999			> 0,999			> 0,999
I–IIIA	3	2		2	3		2	3	
IIIB–IV	5	6		6	5		6	5	
Размер опухоли:			> 0,999			0,608			> 0,999
T1–T2	3	3		2	4		3	3	
T3–T4	5	5		6	4		5	5	
Регионарные метастазы:			0,619			> 0,999			> 0,999
N0–N1	3	5		4	4		4	4	
N2	5	3		4	4		4	4	
Отдаленные метастазы:			> 0,999			0,200			> 0,999
M0	6	7		8	5		6	7	
M+	2	1		0	3		2	1	
Дифференцировка опухоли:			0,619			0,619			> 0,999
G1/2	5	3		3	5		4	4	
G3	3	5		5	3		4	4	



в опухолевой ткани по сравнению с условной нормой. Из данных литературы известно, что PSMB8-AS1 выполняет проонкогенные функции в случае глиобластом [12], рака поджелудочной железы [13], колоректального рака [14] и острого миелоидного лейкоза [15], а также обладает диагностическим и прогностическим потенциалом для онкологических заболеваний данных локализаций. На модели рака поджелудочной железы показано, что днРНК PSMB8-AS1 значительно стимулирует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток [13]. Установлен механизм, посредством которого осуществляется это влияние, а именно: PSMB8-AS1 непосредственно связывается с микроРНК miR-382-3p, мишенью которой служит STAT1 [13]. Особо отметим, что экспрессия днРНК PSMB8-AS1 характерна не только для опухолевых клеток, но и для клеток миелоидного происхождения, в частности макрофагов провоспалительного фенотипа, полученных под воздействием липополисахарида [16]. Как известно, макрофаги составляют доминирующую популяцию клеток стромы опухолей, в частности опухолей легкого. В проведенном нами исследовании наблюдалось снижение экспрессии днРНК PSMB8-AS1, что может свидетельствовать также об уменьшении количества провоспалительных макрофагов в опухоли или изменении их фенотипа.

Для MBNL1-AS1, напротив, описаны противоопухолевые свойства при некоторых типах опухолей: колоректальном раке, раке желудка [17] и молочной железы [18]. Показано также снижение ее экспрессии в опухолевой ткани предстательной железы [19] и легкого [20, 21], что согласуется с полученными нами результатами и предполагает ее опухолюсупрессорную функцию.

Роль днРНК OLMALINC в онкогенезе практически не описана в научной литературе. OLMALINC ассоциирована с созреванием олигодендроцитов, и подавление ее экспрессии приводит к нарушению экспрессии большинства генов, вовлеченных в данный процесс [22]. Показано, что экспрессия днРНК OLMALINC может выступать

прогностическим маркером в случае остеосаркомы [23, 24]. Так, высокая экспрессия OLMALINC коррелирует с количеством опухолю-инфильтрирующих активированных тучных клеток и CD4⁺-Т-лимфоцитов. Однако стоит отметить, что в зависимости от типа опухоли соотношение популяций иммунных клеток опухолевой стромы может оказывать различное влияние на прогрессию заболевания [23, 25].

На заключительном этапе работы мы оценили прогностическую значимость исследованных днРНК. Оказалось, что экспрессия PSMB8-AS1 и OLMALINC свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания. Из литературы известно, что высокая экспрессия PSMB8-AS1 ассоциирована с худшим прогнозом пациентов с раком поджелудочной железы [13] и колоректальным раком [14], а экспрессия днРНК OLMALINC служит неблагоприятным прогностическим фактором при остеосаркомах [23], что согласуется с нашими результатами, полученными на образцах НМРЛ. Для днРНК MBNL1-AS1 показано, что ее низкая экспрессия может выступать неблагоприятным прогностическим маркером рака молочной железы [18], однако в нашем исследовании, проведенном на образцах НМРЛ, такой закономерности не выявлено.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что днРНК PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 и OLMALINC aberrантно экспрессируются в опухолях НМРЛ и демонстрируют как диагностическую, так и прогностическую значимость при этой патологии. Данное исследование имеет ряд ограничений, основное из которых – небольшой размер изучаемой выборки, что не позволяет на данный момент сделать однозначные выводы о возможности практической реализации работы. Однако не вызывает сомнений, что полученные результаты обладают определенной фундаментальной значимостью и будут способствовать разработке новых эффективных стратегий лечения НМРЛ. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Н.Е. Кушлинский – концепция и дизайн исследования, редактирование итогового варианта текста рукописи; О.В. Ковалева, А.Н. Грачев – анализ

результатов молекулярно-биологических исследований и литературы, написание текста; П.А. Подлесная, Е.С. Кудинова – выполнение молекулярно-биологических исследований, математический анализ данных; В.В. Мочальникова – гистологическое исследование удаленных опухолей, анализ историй болезни, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1–24. doi: 10.1016/j.ccm.2019.10.001.
- Dragomir MP, Manyam GC, Ott LF, Berland L, Knutsen E, Ivan C, Lipovich L, Broom BM, Calin GA. FuncPEP: A database of functional peptides encoded by non-coding RNAs. *Noncoding RNA.* 2020;6(4):41. doi: 10.3390/ncrna6040041.
- Fabbri M, Girnita L, Varani G, Calin GA. Decrypting noncoding RNA interactions, structures, and functional networks. *Genome Res.* 2019;29(9):1377–1388. doi: 10.1101/gr.247239.118.
- Sebastian-delaCruz M, Gonzalez-Moro I, Olazagoitia-Garmendia A, Castellanos-Rubio A, Santin I. The role of lncRNAs in gene expression regulation through mRNA stabilization. *Noncoding RNA.* 2021;7(1):3. doi: 10.3390/ncrna7010003.
- Ji P, Diederichs S, Wang W, Boing S, Metzger R, Schneider PM, Tidow N, Brandt B, Buerger H, Bulk E, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003;22(39):1031–1041. doi: 10.1038/sj.onc.1206928.
- Ковалева ОВ, Подлесная ПА, Петренко АА, Кушлинский НЕ, Грачев АН. Новые длинные некодирующие РНК в онкогенезе рака легкого. *Молекулярная медицина.* 2023;(5):3–11. doi: 10.29296/24999490-2023-05-01.
- Kovaleva OV, Podlesnaya PA, Petrenko AA, Kushlinskii NE, Gratchev AN. Novel long non-coding RNAs in lung cancer oncogenesis. *Molecular Medicine.* 2023;(5):3–11. Russian. doi: 10.29296/24999490-2023-05-01.
- Chen B, Dragomir MP, Yang C, Li Q, Horst D, Calin GA. Targeting non-coding RNAs to overcome cancer therapy resistance. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):121. doi: 10.1038/s41392-022-00975-3.
- Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafa R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Negoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res.* 2013;23(9):1446–1461. doi: 10.1101/gr.152942.112.
- Chen B, Dragomir MP, Fabris L, Bayraktar R, Knutsen E, Liu X, Tang C, Li Y, Shimura T, Ivkovic TC, De Los Santos MC, Anfossi S, Shimizu M, Shah MY, Ling H, Shen P, Multani AS, Pardini B, Burks JK, Katayama H, Reineke LC, Huo L, Syed M, Song S, Ferracin M, Oki E, Fromm B, Ivan C, Bhuvaneshwar K, Gusev Y, Mimori K, Menter D, Sen S, Matsuyama T, Uetake H, Vasilescu C, Kopetz S, Parker-Thornburg J, Taguchi A, Hanash SM, Girnita L, Slaby O, Goel A, Varani G, Gagea M, Li C, Ajani JA, Calin GA. The long noncoding RNA CCAT2 induces chromosomal instability through BOP1-AURKB signaling. *Gastroenterology.* 2020;159(6):1146–1162.e33. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.018.
- Qu L, Ding J, Chen C, Wu ZJ, Liu B, Gao Y, Chen W, Liu F, Sun W, Li XF, Wang X, Wang Y, Xu ZY, Gao L, Yang Q, Xu B, Li YM, Fang ZY, Xu ZP, Bao Y, Wu DS, Miao X, Sun HY, Sun YH, Wang HY, Wang LH. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell.* 2016;29(5):153–168. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.004.
- Kovaleva OV, Podlesnaya PA, Vasileva MV, Kopnin PB, Balkin AS, Plotnikov AO, Kushlinskii NE, Gratchev AN. Transcriptome of lung cancer cells resistant to the cytotoxic activity of macrophages. *Dokl Biochem Biophys.* 2022;507(1):112–117. doi: 10.1134/S160767292205009X.
- Maimaiti A, Tuerhong M, Wang Y, Aisha M, Jiang L, Wang X, Mahemuti Y, Aili Y, Feng Z, Kasimu M. An innovative prognostic model based on autophagy-related long noncoding RNA signature for low-grade glioma. *Mol Cell Biochem.* 2022;477(5):1417–1438. doi: 10.1007/s11010-022-04368-6.
- Zhang H, Zhu C, He Z, Chen S, Li L, Sun C. LncRNA PSMB8-AS1 contributes to pancreatic cancer progression via modulating miR-382-3p/STAT1/PD-L1 axis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):179. doi: 10.1186/s13046-020-01687-8.
- Zhao F, Wang M, Zhang Y, Su R, He C, Gao X, Zan Y, Zhang S, Ma Y. lncRNA PSMB8-AS1 promotes colorectal cancer progression through sponging miR-1299 to upregulate ADAMT5. *Neoplasma.* 2022;69(5):1138–1153. doi: 10.4149/neo_2022_220111N42.
- Zhu Y, He J, Li Z, Yang W. Cuproptosis-related lncRNA signature for prognostic prediction in patients with acute myeloid leukemia. *BMC Bioinformatics.* 2023;24(1):17. doi: 10.1186/s12859-023-05148-9.
- Servaas NH, Mariotti B, van der Kroef M, Wichers CGK, Pandit A, Bazzoni F, Radstake T, Rossato M. Characterization of long non-coding RNAs in systemic sclerosis monocytes: A potential role for PSMB8-AS1 in altered cytokine secretion. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4365. doi: 10.3390/ijms22094365.
- Zhang Q, Wu Y, Chen J, Tan F, Mou J, Du Z, Cai Y, Wang B, Yuan C. The regulatory role of both MBNL1 and MBNL1-AS1 in several common cancers. *Curr Pharm Des.* 2022;28(7):181–185. doi: 10.2174/1381612827666210830110732.
- Jin Y, Xu L, Zhao B, Bao W, Ye Y, Tong Y, Sun Q, Liu J. Tumour-suppressing functions of the lncRNA MBNL1-AS1/miR-889-3p/KLF9 axis in human breast cancer cells. *Cell Cycle.* 2022;21(9):108–120. doi: 10.1080/15384101.2022.2034254.
- Liu J, Niraj M, Wang H, Zhang W, Wang R, Kadirer A, Li W, Yao X. Down-regulation of lncRNA MBNL1-AS1 promotes tumor stem cell-like characteristics and prostate cancer progression through miR-221-3p/CDKN1B/C-myc axis. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5783. doi: 10.3390/cancers14235783.
- Cao G, Tan B, Wei S, Shen W, Wang X, Chu Y, Rong T, Gao C. Down-regulation of MBNL1-AS1 contributes to tumorigenesis of NSCLC via sponging miR-135a-5p. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:109856. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109856.
- Li JY, Luo ZQ. LCAL1 enhances lung cancer survival via inhibiting AMPK-related antitumor functions. *Mol Cell Biochem.* 2019;457(1–2):11–20. doi: 10.1007/s11010-019-03507-w.
- Mills JD, Kavanagh T, Kim WS, Chen BJ, Waters PD, Halliday GM, Janitz M. High expression of long intervening non-coding RNA OLMALINC in the human cortical white matter is associated with regulation of oligodendrocyte maturation. *Mol Brain.* 2015;8:2. doi: 10.1186/s13041-014-0091-9.
- He Y, Zhou H, Xu H, You H, Cheng H. Construction of an immune-related lncRNA signature that predicts prognosis and immune microenvironment in osteosarcoma patients. *Front Oncol.* 2022;12:769202. doi: 10.3389/fonc.2022.769202.
- Zhang J, Ding R, Wu T, Jia J, Cheng X. Autophagy-related genes and long noncoding RNAs signatures as predictive biomarkers for osteosarcoma survival. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:705291. doi: 10.3389/fcell.2021.705291.
- Liu H, Zong C, Sun J, Li H, Qin G, Wang X, Zhu J, Yang Y, Xue Q, Liu X. Bioinformatics analysis of lncRNAs in the occurrence and development of osteosarcoma. *Transl Pediatr.* 2022;11(7):1182–1198. doi: 10.21037/tp-22-253.



Clinical significance of analysis of long non-coding RNA PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC expression by polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer

O.V. Kovaleva¹ • P.A. Podlesnaya¹ • E.S. Kudinova¹ • V.V. Mochalnikova¹ • N.E. Kushlinskii¹ • A.N. Gratchev¹

Rationale: Long non-coding RNAs (lncRNAs) influence tumor cell properties during the onset and progression of lung malignancies; however, their diagnostic and prognostic significance has not been determined. We have previously shown that when non-small cell lung cancer (NSCLC) cells acquire a more malignant phenotype (under the influence of macrophagal cytotoxic activity) compared to the original cell lines, the expression of several lncRNAs, in particular PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC, is altered compared to the original cell lines.

Aim: A comparative analysis of lncRNAs PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC expression in tissue samples from lung tumors and conditionally normal areas of the lungs and an assessment of the lncRNAs clinical significance.

Methods: We have analyzed surgical samples of the tumor and conditionally normal tissue from 16 patients with a verified diagnosis of NSCLC. The expression level of lncRNAs PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 and OLMALINC was assessed by real-time polymerase chain reaction. To analyze the long-term treatment results and clinical significance of the studied genes, the patients were divided into two comparison groups depending on the relative level of lncRNAs expression (above or below the median).

Results: The expression of lncRNAs PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 and OLMALINC in the lung tumor tissue was significantly reduced compared to the conditionally normal tissues ($p = 0.0034$; $p = 0.002$ and $p = 0.0172$, respectively). Analysis of the association between the expression of these lncRNAs with clinical and morphological characteristics, such as disease stage, tumor size, presence of regional and distant metastases was unable to iden-

tify any regular patterns. The expression of lncRNAs PSMB8-AS1, MBNL1-AS1 and OLMALINC was not a significant prognostic factor ($p = 0.364$; $p = 0.759$ and $p = 0.184$, respectively). However in the case of high OLMALINC and PSMB8-AS1 expression, median survival was 47 months, while in the case of their low expression, median survival was not achieved during the follow-up. The expression of lncRNA PSMB8-AS1 in NSCLC tumors positively correlated with the expression of lncRNA OLMALINC ($r = 0.680$, $p = 0.007$), which may indicate their functional interplay or the presence of common regulatory mechanisms.

Conclusion: The NSCLC tumors demonstrated aberrant expression of PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC lncRNAs. A more detailed study of their expression in various cell types and their regulatory role would allow for validation of new therapeutic targets in NSCLC, as well as for development of alternative therapies.

Key words: long non-coding RNAs, non-small cell lung cancer, marker, prognosis

For citation: Kovaleva OV, Podlesnaya PA, Kudinova ES, Mochalnikova VV, Kushlinskii NE, Gratchev AN. Clinical significance of analysis of long non-coding RNA PSMB8-AS1, MBNL1-AS1, and OLMALINC expression by polymerase chain reaction in non-small cell lung cancer Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(4): 189–196. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-024

Received 26 February 2024; revised 13 August 2024; accepted 30 September 2024; published online 10 October 2024

Olga V. Kovaleva – Doctor of Biol. Sci., Senior Research Fellow, Laboratory of Regulation of Cellular and Viral Oncogenes¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>.
✉ Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115522, Russian Federation. E-mail: ovkovaleva@gmail.com

Polina A. Podlesnaya – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Tumor Stromal Cells Biology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5546>.
E-mail: polina.pod@yandex.ru

Ekaterina S. Kudinova – Deputy Head of the Department of Production of Medical Devices for in vitro diagnostics¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4532-8597>.
E-mail: e.kudinova@ronc.ru

Valeria V. Mochalnikova – MD, PhD, Pathologist, Pathology Department of the Tumor Morphological and Molecular Genetic Diagnostics Division¹; ORCID: 0000-0001-5275-7134.
E-mail: mochalnikova70@yandex.ru

Nikolay E. Kushlinskii – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Scientific Director of Clinical Diagnostic Laboratory, Consultative and Diagnostic Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>.
E-mail: biochimia@yandex.ru

Alexey N. Gratchev – Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Tumor Stromal Cells Biology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>.
E-mail: alexei.gratchev@gmail.com

Funding

The study was supported by the Russian Science Foundation № 22-15-00291, <https://rscf.ru/project/22-15-00291>.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

N.E. Kushlinskii, the study concept and design, editing the final version of the manuscript; O.V. Kovaleva, A.N. Gratchev, analysis of the results of molecular biological research and current literature, text writing; P.A. Podlesnaya, E.S. Kudinova, molecular biological studies, statistical data analysis; V.V. Mochalnikova, histological examination of the tumor samples, analysis of patient case histories, text editing. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Гиперваскуляризация слоев матки при атипичной плацентации: сравнение данных магнитно-резонансной томографии с патоморфологией сосудов

Кулабухова П.В.¹ • Низяева Н.В.^{1,2} • Милованов А.П.² • Артемьева К.А.² • Мхитаров В.А.² • Быченко В.Г.¹

Обоснование. Каждая пятая женщина в мире родоразрешается методом кесарева сечения, что сопряжено с высокой частотой предлежания и патологии прикрепления плаценты к стенке матки. Степень приращения плаценты (*placenta accreta spectrum*, PAS) коррелирует с объемом кровопотери, что может быть обусловлено особенностями васкуляризации. До настоящего времени не проводилось исследований, посвященных диагностической ценности магнитно-резонансных (МР) критериев гиперваскуляризации стенки матки и их соотношению с предполагаемыми степенями приращения плаценты согласно классификации PAS по FIGO (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация акушеров и гинекологов). Не изучали также локализацию и строение стенок патологических сосудов современными патоморфологическими методами.

Цель – разработать классификацию вариантов гиперваскуляризации стенки матки в зависимости от глубины инвазии плаценты с использованием метода магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные медицинской документации 66 пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с подозрением на приращение плаценты по данным ультразвукового исследования. Для уточнения степени и локализации приращения плаценты всем пациенткам выполнена МРТ на сроке беременности от 24 до 32 недель. Всем пациенткам проводилась патоморфологическая верификация

степени приращения плаценты; детальное патоморфологическое исследование выполнено дополнительно у 30 (45,5%) пациенток. Глубина инвазии плаценты классифицирована с использованием системы MAPI-RADS (англ. Morbidly Adherent Placenta Imaging Reporting and Data System – система унифицированного подхода к интерпретации МРТ при диагностике патологического прикрепления плаценты). Данные МРТ сопоставлены с определенной интраоперационно степенью приращения плаценты (PAS по FIGO), коррелировавшей со степенью тяжести интраоперационной кровопотери. На заключительном этапе исследования проводилось сопоставление данных МРТ и данных патоморфологического исследования с определением степени васкуляризации и оценкой визуальной картины патологических сосудов маточно-плацентарной области.

Результаты. Нами предложена классификация МР-признаков гиперваскуляризации нижнего маточного сегмента, имеющая корреляцию с глубиной приращения плаценты.

Tun 1. Единичные мелкие сосуды в миометрии, артерии среднего калибра в проекции серозной оболочки матки (вариант нормы в III триместре беременности).

Tun 2. Многочисленные мелкие сливающиеся сосуды, преимущественно в маточно-плацентарной области, ретроплацентарные гематомы (характерно для *pl. accreta*, PAS 1 по FIGO).

Tun 3. Внутриматочная гиперваскуляризация с дефицитом толщины миометрия, преимущественно сосуды срединного слоя (характерно для *pl. increta*, PAS 2 по FIGO).

Tun 4. Истончение нижнего сегмента матки вследствие значительного выбухания плаценты при наличии извитых анастомозирующих сосудов крупного калибра – более 4 мм (характерно для *pl. increta*, PAS 2 по FIGO, а также *pl. percreta* до серозного слоя, PAS 3a по FIGO).

Tun 5. Наличие гиперваскуляризации за пределами матки по ее поверхности, в клетчатке параметрия: на границе с мочевым пузырем, перешейком матки, в том числе с признаками фиброза и спаек с задней стенкой мочевого пузыря (характерно для *pl. percreta* различных степеней – PAS 3b, 3c по FIGO).

Заключение. Предложенная классификация гиперваскуляризации стенки матки в соответствии со степенями приращения плаценты (PAS по FIGO) может быть полезна для практического применения врачами-рентгенологами.

Ключевые слова: приращение плаценты, *placenta accreta*, *placenta increta*, *placenta percreta*, PAS, MAPI-RADS, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Кулабухова ПВ, Низяева НВ, Милованов АП, Артемьева КА, Мхитаров ВА, Быченко ВГ. Гиперваскуляризация слоев матки при атипичной плацентации: сравнение данных магнитно-резонансной томографии с патоморфологией сосудов. Альманах клинической медицины. 2024;52(4): 197–212. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-020

Поступила 14.05.2024; доработана 24.07.2024; принята к публикации 15.08.2024; опубликована онлайн 02.09.2024



Во всем мире отмечается устойчивая тенденция роста числа операций кесарева сечения (КС). Анализ данных по 154 странам за период с 1990 по 2018 г. с совокупным охватом 94,5% всех родившихся живыми на планете показал, что с помощью КС были родоразрешены 21,1% женщин [1]. По прогнозам, к 2030 г. доля КС возрастет до 28,5% (38 млн); в Европе каждая четвертая беременность будет завершаться КС [1]. Именно оперативный способ родоразрешения считается основной причиной увеличения частоты предлежания и патологии прикрепления плаценты к стенке матки. Так, у пациенток, перенесших от 1 до 5 КС, риск данной патологии составляет 3, 11, 40, 61 и 67% соответственно [2]. Частота приращений плаценты увеличивается с 10 на 1000 родов после единичной операции КС до 28 на 1000 родов после 3 и более операций КС, выполненных у 1 пациентки [3–5].

В соответствии с терминологией, используемой в Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра, патологическая плантация различных степеней проникновения ворсин хориона (плаценты) в стенку матки (код заболевания О43.2) обозначается как спектр приращения плаценты (*placenta accreta spectrum*, PAS). Тяжесть оперативного вмешательства и, соответственно, объем интраоперационной кровопотери прямо коррелируют с глубиной проникновения ворсин. В качестве причинных факторов обсуждаются варианты строения сосудов и типы васкуляризации, а также наличие коллатерализации кровотока при глубоких вариантах инвазии плаценты. В диагностических целях для метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) неоднократно предпринимались попытки систематизации кровоснабжения плаценты, стенки матки и органов малого таза [6]. В числе общих признаков МРТ, описываемых при разных степенях приращения плаценты, упоминается так называемое сочетание выпячивания плаценты за пределы контура матки с наличием необычной картины множества извитых анастомозирующих друг с другом сосудов в стенке матки и по ее поверхности [7, 8]. Эти признаки обнаруживаются и подтверждаются методом ультразвукового исследования (УЗИ) [9].

Вместе с тем опубликованы единичные работы, в которых сопоставлены картина МРТ и интраоперационные данные с описанием

Кулабухова Полина Владимировна – врач-рентгенолог, мл. науч. сотр. отделения лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-3669>
✉ 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация. E-mail: kulpol@mail.ru

Низяева Наталия Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией патологии репродукции²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>. E-mail: niziaeva@gmail.com

Милованов Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаборатории патологии репродукции²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru

Артемьева Ксения Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологии репродукции²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>. E-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

Мхитаров Владимир Аршакович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммуноморфологии воспаления²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>. E-mail: mkhitarov@mail.ru

Быченко Владимир Геннадьевич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>. E-mail: v_bychenko@oparina4.ru

гиперваскуляризации стенки матки при приращении плаценты. Наблюдались множественные анастомозы основных питающих артериальных и венозных сосудов между маткой и окружающими органами, при этом сосуды имели различное строение в зависимости не только от глубины, но и от локализации зоны инвазии. Высказано предположение, что это обусловлено анатомическими особенностями кровоснабжения нижнего сегмента матки, перешейка и параметрия [10].

Несмотря на то что в экспертном консенсусе SAR/ESUR (англ. Society of Abdominal Radiology / European Society of Urogenital Radiology – Общество абдоминальной радиологии / Европейское общество урогенитальной радиологии) гиперваскуляризация стенки матки признана одним из значимых признаков приращения плаценты [11], до настоящего времени не проводилось исследований, посвященных диагностической ценности магнитно-резонансных (МР) критериев гиперваскуляризации стенки матки и их соотношению с предполагаемыми степенями приращения плаценты согласно классификации PAS по FIGO (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics – Международная федерация акушеров и гинекологов). Не изучали также локализацию и строение стенок патологических сосудов современными патоморфологическими методами. В этой связи целью нашего исследования была разработка классификации вариантов гиперваскуляризации стенки матки в зависимости от глубины инвазии плаценты с использованием метода МРТ.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы данные 66 беременных в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – 31,6 года), у которых по данным УЗИ был предположен диагноз приращения плаценты. Пациентки были обследованы и родоразрешены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России) в период с 2022 по 2023 г. Диагноз приращения плаценты был морфологически верифицирован.

Критерии включения: одноплодная беременность, срок от 24 недель, подозрение на приращение плаценты по данным УЗИ и МРТ, родоразрешение

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация



в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и последующая морфологическая верификация диагноза, соответствие интраоперационной глубины инвазии плаценты степеням приращения, определенным с помощью МРТ.

Критерии исключения: начавшаяся родовая деятельность или кровотечение, преэклампсия, многоплодная беременность, инфекционные заболевания матери и обострения хронических заболеваний, родоразрешение в другом лечебном учреждении, общие противопоказания к выполнению МРТ, верифицированная патология свертывания крови, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, несоответствие предполагаемой степени приращения плаценты по данным МРТ и интраоперационной картины.

МРТ выполняли с целью детализации зоны и степени приращения плаценты на сроке беременности от 24 до 32 недель (средний срок – 28,3 недели). МРТ проведена в отделении лучевой диагностики на МР-томографах GE Signa 1.5T (General Electric, США) и Toshiba Vantage Titan 1.5T (Toshiba, Япония) в режимах T1-взвешенного изображения (ВИ), T2ВИ, T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (T2FS), FIESTA в сагиттальной, фронтальной и аксиальной плоскостях относительно полости таза; толщина срезов – от 3 до 6 мм. Вростание плаценты классифицировали с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России балльной системы MAPI-RADS (англ. Morbidly Adherent Placenta Imaging Reporting and Data System – система унифицированного подхода к интерпретации МРТ при диагностике патологического прикрепления плаценты) [12], предполагающей 5 степеней (grade – gr) приращения плаценты: gr 1 – отсутствие вростания (аналог нормы); gr 2 – частичное плотное прикрепление плаценты; gr 3 (*pl. accreta*, PAS 1 по FIGO) – поверхностное приращение к миометрию; gr 4 (*pl. increta*, PAS 2 по FIGO) – прорастание мышечного слоя; gr 5 (*pl. percreta*, PAS 3 по FIGO) – прорастание за пределы серозного покрова матки и в смежные органы. Данные МРТ были сопоставлены с интраоперационно определяемой степенью инвазии плаценты, а также с данными об интраоперационной кровопотере, полученными из медицинской документации.

Во всех 66 наблюдениях выполнена патоморфологическая верификация степени приращения плаценты. Из них в 30 случаях проведено углубленное патоморфологическое исследование в Научно-исследовательском институте морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии

имени академика Б.В. Петровского». Изучали удаленный материал (иссеченный фрагмент миометрия в области вростания как этап подготовки к метропластике), при вырезке производили не менее 10 кусочков маточно-плацентарной области, включая фрагменты соседнего миометрия и истонченного нижнего маточного сегмента. После стандартной проводки готовили срезы, депарафинизировали их и окрашивали гематоксилином и эозином, азокармином по Маллори (для оценки мышечных и соединительнотканых элементов), фуксином (эластические волокна). На дополнительных срезах применяли иммунопероксидазную технологию с использованием иммуномаркеров на эндотелий сосудов (CD34) и инвазивные клетки (цитокератин 8). С учетом задач исследования давали описательную характеристику сосудов стенки матки. На заключительном этапе исследования осуществляли сопоставление визуальной картины сосудов, обнаруженных при МРТ, с патоморфологической картиной с анализом особенностей строения сосудов и их локализации. Был выполнен анализ различных вариантов васкуляризации плацентарной площадки в зависимости от глубины приращения плаценты (gr 2, gr 3, gr4, gr5) в соответствии с классификацией MAPI-RADS [12].

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России» (протокол № 4 от 04.04.2022). Пациентки подписали информированное согласие на публикацию своих данных и МР-изображений.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные представляли с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 3 и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Для сравнения процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности применяли критерий хи-квадрат Пирсона. При проверке статистических гипотез нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице обобщены результаты МРТ, выполненной у 66 беременных с приращением плаценты. Диагноз плотного прикрепления плаценты (*pl. adherenta*) без приращения к стенке матки предположен у 7 (10,6%) пациенток, поверхностного приращения к миометрию (*pl. accreta*) – у 17 (25,8%), врастания плаценты в миометрий (*pl. increta*) – у 24 (36,4%). Диагноз прорастания плаценты сквозь стенку матки по типу *pl. percreta* по данным МРТ предположен у 18 (27,3%) пациенток, в их число вошли пациентки с распространением плаценты до серозного покрова матки в области истонченного сегмента (21,2%), а также случаи распространения плаценты за ее пределы (по данным МРТ). В 9 случаях наблюдалось вовлечение задней стенки мочевого пузыря, в 2 – вовлечение перешейка матки и выраженный спаечный процесс в переднем параметрии.

С целью определения точности предполагаемой при МРТ степени приращения плаценты (gr 1–5) в соответствии с системой MAPI-RADS выполнено сравнение каждой группы с полученными интраоперационными данными (рис. 1). В нашем исследовании глубина инвазии плаценты, определявшаяся акушерами-гинекологами интраоперационно, коррелировала с объемом интраоперационной

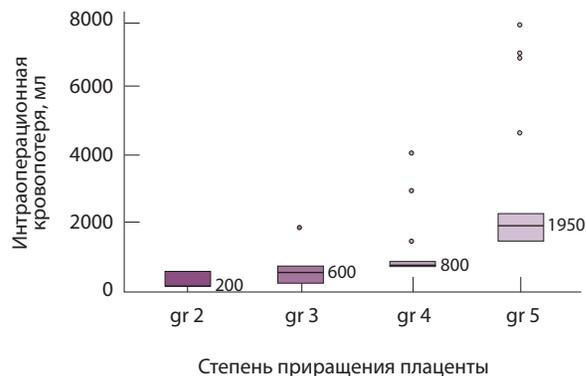


Рис. 1. Объем интраоперационной кровопотери в зависимости от степени приращения плаценты в соответствии с grade MAPI-RADS; $p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса); значения p для апостериорных попарных сравнений (критерий Данна с поправкой Холма): $p_{gr2-gr4} = 0,003$, $p_{gr2-gr5} < 0,001$, $p_{gr3-gr4} = 0,018$, $p_{gr3-gr5} < 0,001$, $p_{gr4-gr5} = 0,016$

кровопотери. Подчеркнем, что пациентки, имевшие патологию свертывания крови либо сочетанную патологию, которая может повышать риски массивного кровотечения, не были включены в исследование. Медиана объема кровопотери у пациенток с плотным прикреплением плаценты (gr 2 по MAPI-RADS) составила 200 мл [200; 600];

Распределение пациенток в соответствии с предполагаемой степенью приращения плаценты и вовлечением смежных органов по данным магнитно-резонансной томографии

Характеристика / PAS по FIGO	Количество пациентов (N = 66)		95% ДИ
	абс.	%	
Grade MAPI-RADS*:			
gr 2 (плотное прикрепление)	7	10,6	4,4–20,6
gr 3 (<i>pl. accreta</i>) / PAS 1	17	25,8	15,8–38,0
gr 4 (<i>pl. increta</i>) / PAS 2	24	36,4	24,9–49,1
gr 5 (<i>pl. percreta</i>) / PAS 3	18	27,3	17,0–39,6
Распространение плаценты на соседние органы:			
нет	41	62,1	49,3–73,8
прорастание до серозной оболочки / PAS 3a	14	21,2	12,1–33,0
вовлечение стенки мочевого пузыря / PAS 3b	9	13,6	6,4–24,3
вовлечение перешейка матки, спаечный процесс в переднем параметрии / PAS 3c	2	3,0	0,4–10,5

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) – Международная федерация акушеров и гинекологов; MAPI-RADS (Morbidly Adherent Placenta Imaging Reporting and Data System) – система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике патологического прикрепления плаценты; PAS (placenta accreta spectrum) – степень приращения плаценты; ДИ – доверительный интервал

* Степени приращения плаценты (grade – gr) в соответствии с классификацией MAPI-RADS [12] и их соотнесение с глубиной инвазии плаценты по классификации PAS (FIGO)

у пациенток с *pl. accreta* (gr 3 / PAS 1) – 600 мл [250; 750]; у пациенток с *pl. increta* (gr 4 / PAS 2) – 800 мл [750; 900]; у пациенток с *pl. percreta* (gr 5 / PAS 3a, 3b, 3c) – 1950 мл [1500; 2300] ($p < 0,001$, критерий Краскела – Уоллиса).

Детальному патоморфологическому исследованию с прицельным изучением маточно-плацентарной области подвергли удаленный хирургическим путем материал 30 (45,5%) пациенток: у 3 из них по данным МРТ диагностировано плотное приращение, у 10 – *pl. accreta*, у 3 – *pl. increta* и у 14 – *pl. percreta*. Мы сопоставили данные гистологического исследования и МРТ-картину. Получены следующие результаты патоморфологического исследования: отсутствие патологического приращения плаценты установлено у 6 (20%) пациенток, *pl. accreta* – у 9 (30%), *pl. increta* – у 13 (43,3%), *pl. percreta* – только у 2 (6,7%) пациенток. *Pl. percreta* представляла собой спайки и сращения между поверхностью матки и задней стенкой мочевого пузыря на фоне истонченного маточного сегмента. Признаков прорастания и выхода плаценты за пределы маточной стенки и в другие органы по данным гистологического исследования не отмечалось ни в одном случае.

При детальном патоморфологическом исследовании сосудов ретроплацентарной области мы выделили 5 вариантов строения сосудов. Подробная таблица с описанием частот встречаемости различных вариантов строения сосудов вынесена в приложение.

Сосуды 1-го типа. Единичные сосуды в миометрии и пограничных отделах в маточно-плацентарной области (рис. 2).

В смежных участках строение стенки матки было представлено миометрием с разной ориентацией мышечных пучков и тонкими соединительнотканными прослойками. Сосудистая система состояла из синусоидов – тонких полостей в срединном слое миометрия, а также преимущественно мелких артерий в составе серозной оболочки. Только единичные из них визуализировались на МРТ, так как данным методом ввиду технических особенностей невозможно визуализировать самые мелкие сосуды и серозную оболочку матки из-за ее малой толщины. Тем не менее это важно для сравнения картины нормы с последующей гиперваскуляризацией при различных степенях PAS.

Анализ частоты встречаемости сосудов 1-го типа в зависимости от степени приращения плаценты показал, что данный тип сосудов не всегда обнаруживался в каждом из возможных вариантов приращения плаценты, в том числе при плотном

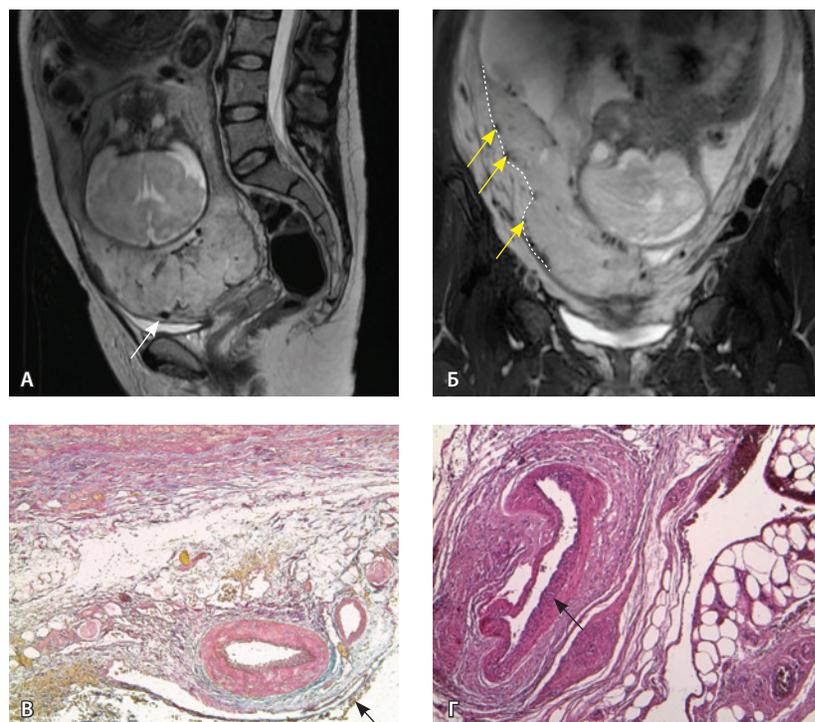


Рис. 2. Беременность 32 недели, центральное предлежание плаценты без признаков приращения. На магнитно-резонансных томограммах в режиме Т2-взвешенного изображения (Т2ВИ) в сагиттальной плоскости (А) и Т2ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани во фронтальной плоскости (Б) видны мелкие ретроплацентарные сосуды, расположенные на границе плаценты и рубца на матке от кесарева сечения (белая стрелка) либо плацентария и миометрия (желтые стрелки; плацентарная площадка указана белой пунктирной линией). Фото микропрепарата: В – визуализируются мелкие артерии и вены в составе серозной оболочки, стрелкой указан слой мезотелия (окраска азокармином по Маллори; $\times 50$); Г – маточно-плацентарный сегмент, стрелкой указан сосуд в толще миометрия на границе с плацентой (окрашивание гематоксилином и эозином; $\times 50$)



Рис. 3. Частота встречаемости сосудов 1-го типа при различной глубине приращения плаценты (grade MAPI-RADS)

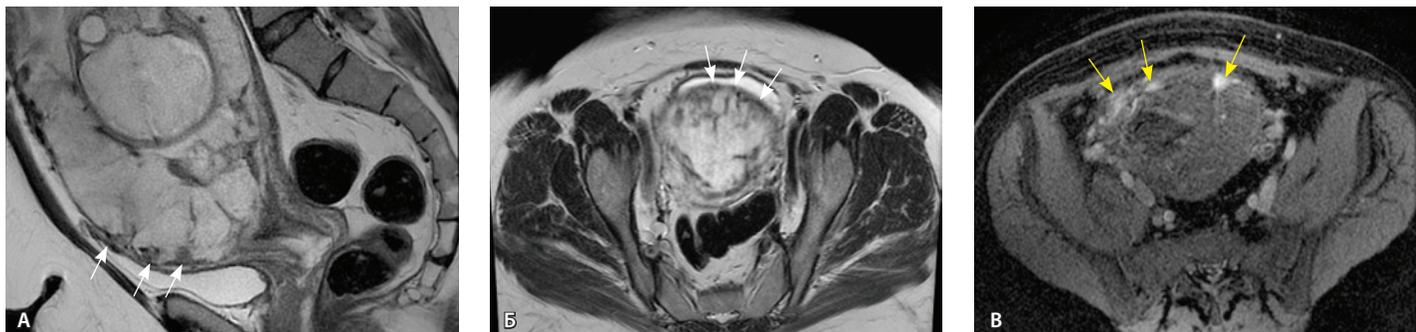


Рис. 4. Беременность 32 недели, *pl. accreta*, PAS 1 по FIGO. На магнитно-резонансных томограммах в режиме T2-взвешенного изображения в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) плоскостях видны сосуды на границе маточно-плацентарной области, сливающиеся между собой (белые стрелки), без выраженного дефицита толщины миометрия и рубца от кесарева сечения, без признаков выбухания стенки матки. На T1-взвешенном изображении в режиме подавления сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости (В) выявляется наличие участков повышенного сигнала (желтые стрелки) на границе маточно-плацентарной области, что соответствует геморрагическому компоненту в подострой/хронической стадии (ретроплацентарные гематомы) либо белковому содержимому (фибриноид)

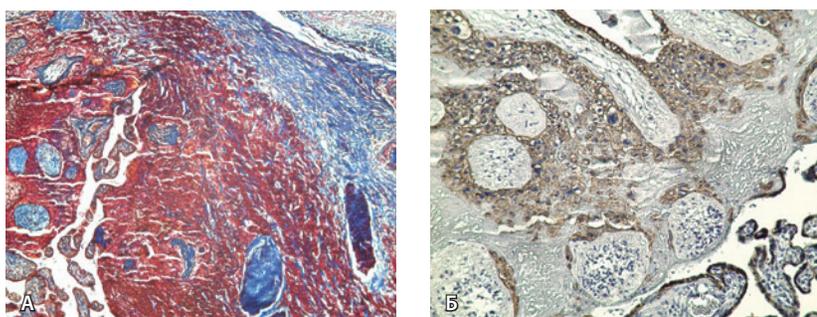


Рис. 5. Сосуды 2-го типа при гиперваскуляризации стенки матки при патологической инвазии: А – организованная ретрохориальная гематома в маточно-плацентарной области, в ее составе много инволютивных якорных ворсин (окраска по Маллори; $\times 100$); Б – в составе гематомы видна пролиферация цитотрофобласта (иммуногистохимическое исследование, маркер цитокератин 8; $\times 100$)

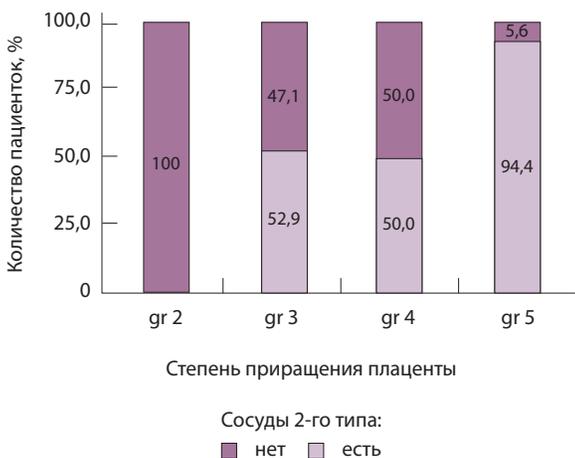


Рис. 6. Частота встречаемости сосудов 2-го типа при различной глубине приращения плаценты (grade MAPI-RADS)

прикреплении без приращения (рис. 3). При сравнении процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности с помощью критерия хи-квадрат Пирсона получены статистически значимые различия между группами gr 2, gr 3, gr 4, gr 5 ($p = 0,019$).

Сосуды 2-го типа. Единичные сливающиеся сосудистые полости в маточно-плацентарной области, мелкие ретроплацентарные гематомы, участки с белковым содержимым по МР-сигналу в зоне контакта ворсин со стенкой матки (рис. 4).

Непосредственное сравнение МР-картины с операционным материалом подтвердило, что полости с геморрагическим компонентом соответствовали ретрохориальным гематомам различной давности, чаще подострой и хронической стадий, которые состояли из гемолизированных эритроцитов, нитей фибрина сетчатого строения, а также замурованных атрофичных ворсин (рис. 5). Следовательно, констатация на МРТ фиксированных геморрагических полостей в маточно-плацентарной области отражает не гиперваскуляризацию стенки матки, а наличие ретрохориальных гематом в подострой/хронической стадии, что следует учитывать в клинической практике.

Как видно на рис. 6, сосуды 2-го типа не встречались в норме и при плотном прикреплении плаценты (gr 2), с одинаковой частотой наблюдались при *pl. accreta* (gr 3) и *pl. increta* (gr 4) и были обнаружены у 94,4% пациенток с *pl. percreta* (gr 5) ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

Сосуды 3-го типа. Внутриматочная гиперваскуляризация с дефицитом толщины миометрия, преимущественно сосуды срединного слоя, аналог *pl. increta* PAS 2, гестационная перестройка радиальных артерий (рис. 7).

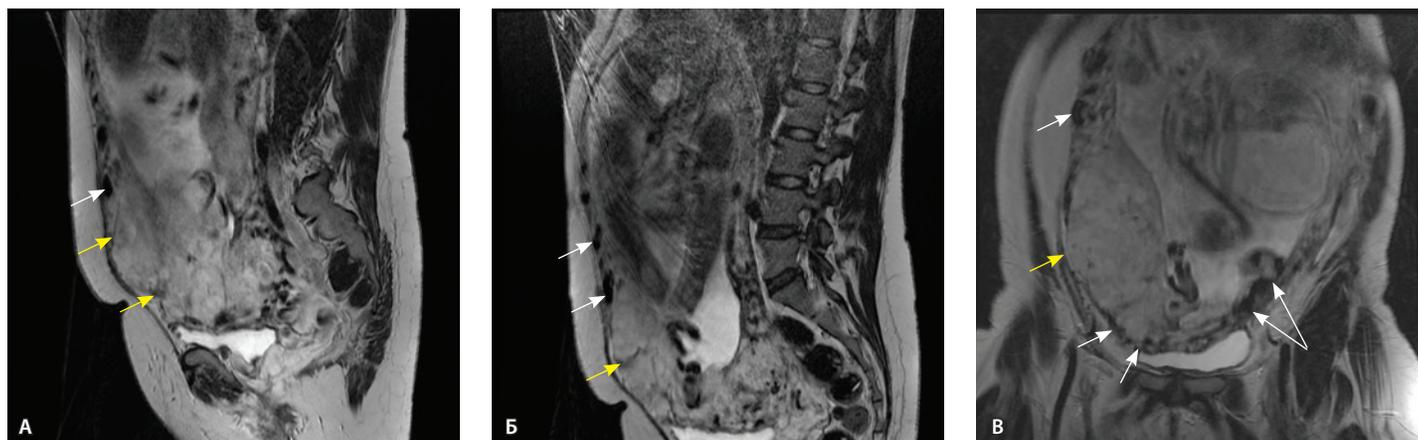


Рис. 7. Беременность 34 недели, *pl. increta*, PAS 2 по FIGO. На магнитно-резонансных томограммах в режиме T2-взвешенного изображения в сагиттальной (А, Б) и фронтальной (В) плоскостях определяется внутриматочная гиперваскуляризация с наличием многочисленных сливающихся сосудов в толще стенки матки, в области плацентарной площадки (белые стрелки); в нижнем маточном сегменте – выраженное истончение стенки матки, рубца от кесарева сечения с формированием маточной грыжи (желтые стрелки)

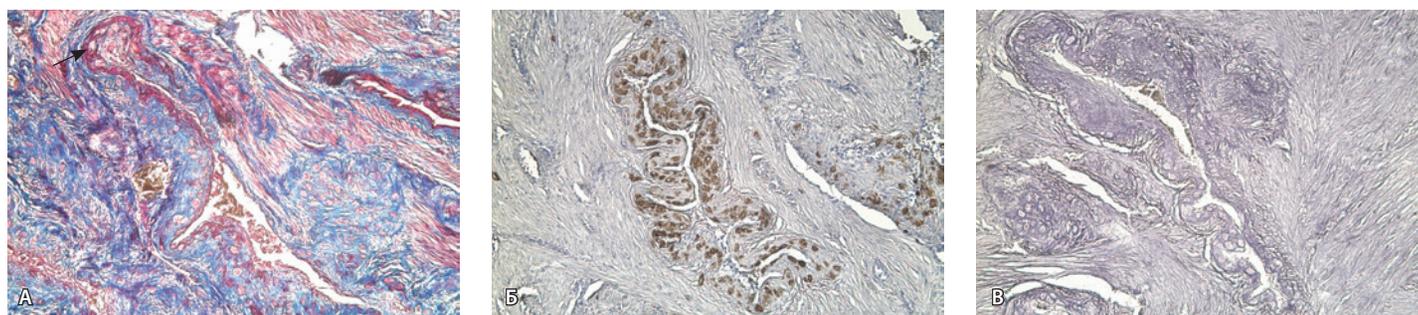


Рис. 8. Сосуды 3-го типа при гиперваскуляризации стенки матки при патологической инвазии. Внутриматочная гиперваскуляризация с дефицитом толщины миометрия, наличием рубцовой ткани, недостаточная гестационная перестройка радиальных артерий (аналог *pl. increta*, PAS 2 по FIGO). **А** – неполная гестационная перестройка радиальной артерии в составе миометрия (окраска по Маллори; $\times 50$); в верхней части просвета артерии виден слой фибриноида, замещающего эндотелий, такой же фрагмент – в нижней части артерии (стрелка); **Б** – серийный срез той же радиальной артерии с визуализацией инвазирующего цитотрофобласта (маркер цитокератин 8; $\times 50$); **В** – серийный срез той же радиальной артерии, при окраске на выявление эластических волокон видна полная дезорганизация эластического каркаса вместо нормальных внутренней и внешней эластических мембран, результат действия инвазирующего цитотрофобласта (окраска по Вейгерту; $\times 50$)

При *pl. increta* наличие патологических сосудов на изображениях МРТ связано с неполной гестационной перестройкой радиальных артерий, расположенных в срединном слое миометрия. Так, при окраске по Маллори они определяются как сжатые комплексы артерий среднего калибра, с частичным замещением внутренних слоев стенки матки, темно-красными фрагментами плодного фибриноида. На серийных срезах видно, что в этой артерии присутствует достаточное количество инвазивного цитотрофобласта (маркер цитокератин 8), но предыдущий срез подтверждает замещение мышечной оболочки фиброзной тканью как в стенке радиальной артерии, так и в периартериальном пространстве (рис. 8).

При анализе частоты встречаемости сосудов 3-го типа в зависимости от степени приращения

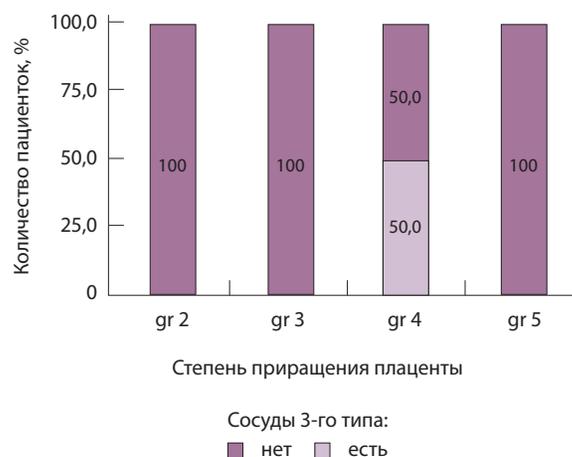


Рис. 9. Частота встречаемости сосудов 3-го типа при различной глубине приращения плаценты (grade MAPI-RADS)

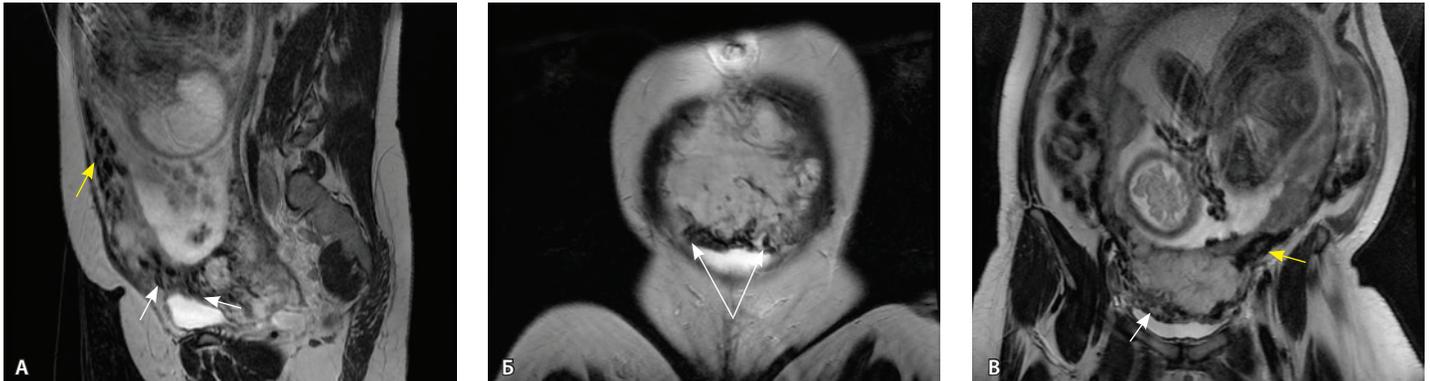


Рис. 10. Беременность 33 недели, *pl. percreta*, PAS 3a по FIGO. На магнитно-резонансных томограммах в режиме T2-взвешенного изображения в сагиттальной (А) и фронтальной (Б, В) плоскостях определяется внутриматочная гиперваскуляризация (желтые стрелки) и гиперваскуляризация в области выражено истонченного нижнего маточного сегмента, с наличием многочисленных анастомозирующих сосудов по поверхности матки (белые стрелки); стенка матки в данной области представлена ретроплацентарными сосудами

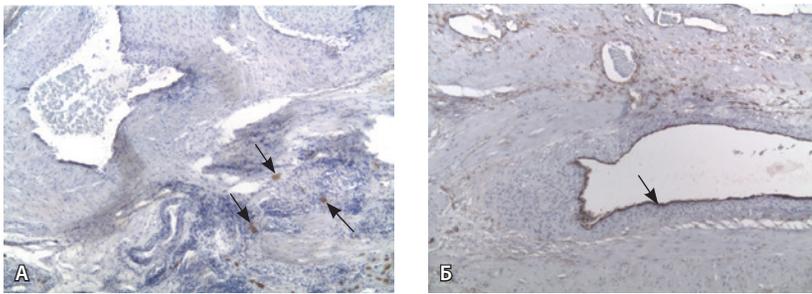


Рис. 11. Сосуды 4-го типа при гиперваскуляризации стенки матки при патологической инвазии: А – крупный сосуд в составе серозной оболочки матки: справа видны единичные цитотрофобластические клетки (стрелки), не достигающие стенки артерии (иммуногистохимическое исследование, маркер цитокератин 8; $\times 50$); Б – крупные сосуды в составе серозной оболочки: наличие внутреннего слоя эндотелиоцитов (иммуногистохимическое исследование, маркер CD34; $\times 50$)

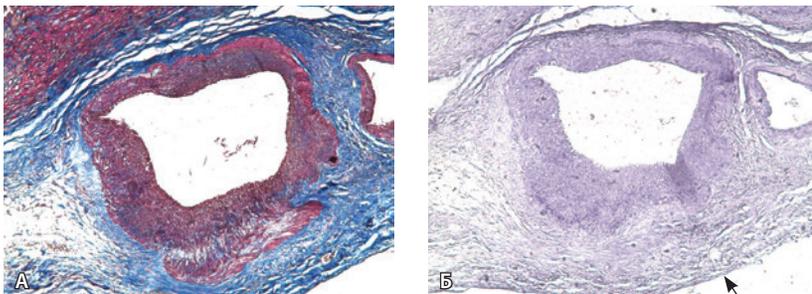


Рис. 12. Истончение миометрия; в составе серозной оболочки видна крупная артерия, окруженная плотной соединительной тканью. А – сосуды в составе серозной оболочки (окраска по Маллори; $\times 200$), не дифференцированная на мышечные оболочки стенка артерии, справа – вена, оба сосуда покрыты фиброзной оболочкой, внизу виден слой мезотелия в составе серозной оболочки; Б – серийный срез тех же сосудов при окраске на выявление эластических волокон, сосуд с соединительнотканной муфтой (окраска по Вейгерту; $\times 50$): определяется полная дезорганизация эластичного материала в стенке; стрелкой указан мезотелий (аналог *pl. increta*, PAS 2 по FIGO)

плаценты (рис. 9) отмечается преобладание данного типа сосудов при глубоких вариантах инвазии плаценты – *pl. increta* (gr 4), *pl. percreta* (gr 5) – и отсутствие их при плотном прикреплении плаценты (gr 2) и поверхностном приращении (*pl. accreta*, gr 3) ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

Сосуды 4-го типа. Наличие крупных извитых анастомозирующих сосудов, преимущественно по поверхности матки (в составе серозной оболочки матки) в сочетании с выраженным истончением нижнего сегмента матки (рис. 10).

Главным отличием крупных сосудов в составе серозной оболочки является то, что морфологически они находятся в пределах стенки матки. Об этом свидетельствует наличие в операционном материале тонкого поверхностного слоя мезотелия, отделяющего матку от брюшной полости (рис. 11). Его невозможно визуализировать методом МРТ из-за особенностей метода и толщины получаемых срезов.

На микропрепаратах васкуляризация серозной оболочки представлена множеством крупных сосудов, идущих в разных направлениях и анастомозирующих друг с другом. Возможно, имеются артериовенозные соустья. На серийных срезах также видно, что в стенках артерий трудно различимы два слоя миоцитов (продольный и поперечный). Со стороны адвентиции они окружены толстым «фуэляром» из грубоволокнистой голубой ткани (при окраске по Маллори). Она проникает в стенку артерий, замещая мышечный слой (рис. 12).

Эластический каркас представлен сетью тонких волокон, без концентрации на внутреннюю и внешнюю мембраны. Однако маркер CD34 констатирует сохранение эндотелия, что

свидетельствует о том, что по артериям циркулирует кровь, не сворачиваясь (рис. 13).

Анализ частоты встречаемости сосудов 4-го типа при различных степенях приращения плаценты (рис. 14) показал: при плотном прикреплении плаценты (gr 2) и поверхностном приращении (gr 3) сосуды данного типа не выявлены, при *pl. increta* (gr 4) частота встречаемости незначительная – 16,7%, а при глубокой инвазии плаценты (*pl. percreta*, gr 5) сосуды этого типа преобладают ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

Сосуды 5-го типа. Наличие гиперваскуляризации за пределами матки по данным МРТ, на границе с мочевым пузырем с вовлечением его стенки, сосуды в области перешейка матки, параметрия, в том числе в сочетании с признаками фиброза, наличием рубцово-спаечных изменений и др. Можно предположить, что сосуды 5-го типа являются аналогом *pl. percreta* PAS 3b, 3c (рис. 15).

Данный вариант в патоморфологической картине наиболее сложен для оценки ввиду того, что такие структуры, как параметрий, перешеек матки, стенка мочевого пузыря, обычно не предоставляются в виде макропрепаратов, поэтому визуальные методы, в частности МРТ, могут с большей точностью оценить вовлеченность смежных структур. На микропрепаратах данный вариант инвазии плаценты сочетается с рубцово-спаечными изменениями задней стенки мочевого пузыря с нижним маточным сегментом (рис. 16).

Как видно на рис. 17, сосуды 5-го типа встречались только при глубокой инвазии плаценты по типу *pl. percreta* (gr 5) ($p < 0,001$, хи-квадрат Пирсона).

В результате выполненного анализа нами предложена классификация МР-признаков с учетом

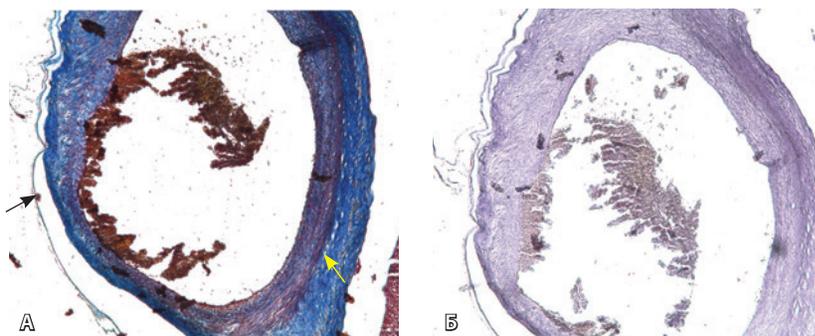


Рис. 13. Самые крупные сосуды в пределах серозной оболочки стенки матки: А, Б – серийные срезы артерии; $\times 50$. При окраске по Маллори (А) видна тонкая полоска мезотелия (черная стрелка), слабо дифференцированная мышечная стенка артерии, вокруг нее – плотная коллагеновая оболочка (желтая стрелка), в просвете определяются тромботические массы. При окраске по Вейгерту (Б) наблюдается полная потеря внутренней и внешней эластических мембран

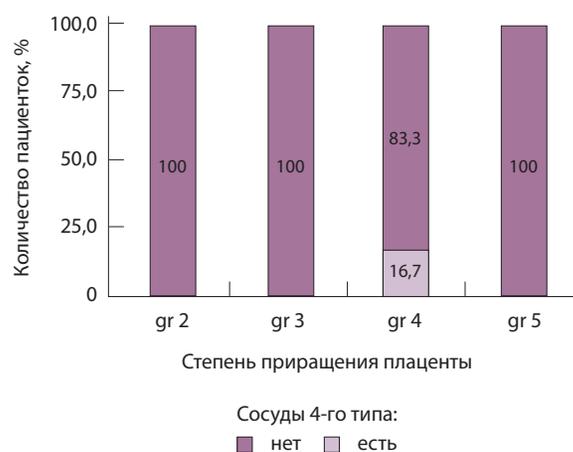


Рис. 14. Частота встречаемости сосудов 4-го типа при различной глубине приращения плаценты (grade MAPI-RADS)

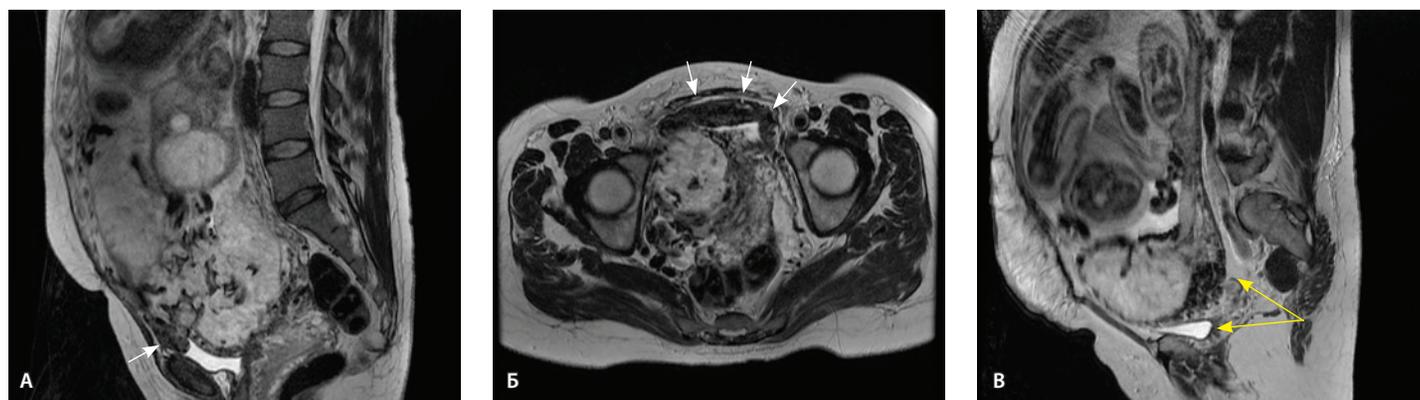


Рис. 15. Беременность 34 недели, *pl. percreta*, PAS 3b по FIGO (А, Б), PAS 3c по FIGO (Б). На магнитно-резонансных томограммах в режиме T2-взвешенного изображения в сагиттальной (А, Б) и аксиальной (Б) плоскостях определяется гиперваскуляризация в области выражено истонченного нижнего маточного сегмента с распространением сосудов на заднюю стенку мочевого пузыря в области дна (белые стрелки), в область перешейка матки (желтые стрелки)

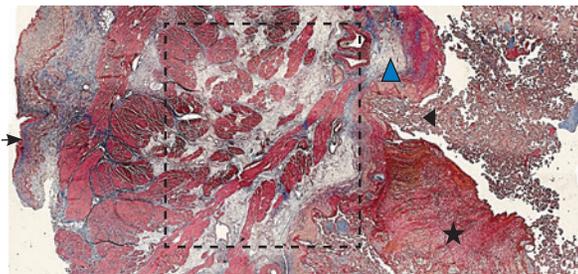


Рис. 16. Гистологическое исследование маточно-плацентарного сегмента при *pl. percreta*, определенной по данным магнитно-резонансной томографии. Окраска пикрофуксином по Маллори (красный цвет – мышечные волокна, голубой – соединительная ткань). Стенка мочевого пузыря плотно сращена с истонченным маточным сегментом, характеризуется наличием кровеносных сосудов (синяя стрелка). Фиброз задней стенки мочевого пузыря, разобщенные мышечные пучки, замурованные в соединительную ткань (поле отмечено пунктиром). Инвазия ворсин плаценты в бухты миометрия (помечена черным треугольником). Слизистая мочевого пузыря показана стрелкой. Ретроплацентарная гематома помечена звездочкой. Коллаж из 12 фото при увеличении $\times 100$

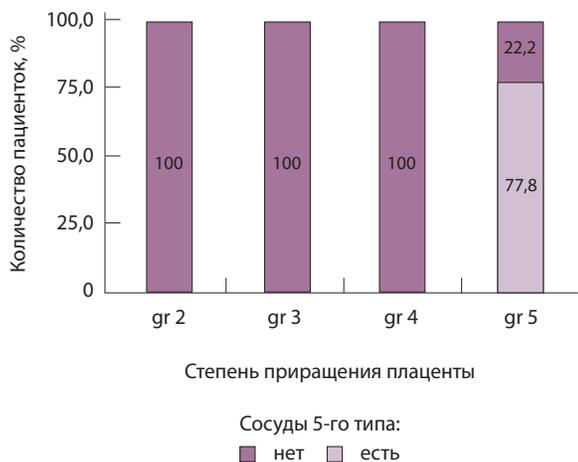


Рис. 17. Частота встречаемости сосудов 5-го типа при различной глубине приращения плаценты (grade MAPI-RADS)

вариантов гиперваскуляризации по слоям стенки матки, а также особенностей строения артериальных сосудов в зависимости от глубины инвазии плаценты.

Тип 1. Единичные мелкие сосуды в миометрии, артерии среднего калибра в проекции серозной оболочки матки (аналог нормы в III триместре беременности).

Тип 2. Многочисленные мелкие сливающиеся сосуды, преимущественно в маточно-плацентарной области (место взаимодействия терминальных ворсин со стенкой матки), возможно обнаружение

ретроплацентарных гематом (характерно для *pl. accreta*, PAS 1 по FIGO).

Тип 3. Внутриматочная гиперваскуляризация с дефицитом толщины миометрия, наличием рубцовой ткани, недостаточная гестационная перестройка радиальных артерий (характерно для *pl. increta*, PAS 2 по FIGO).

Тип 4. Истончение нижнего сегмента матки вследствие значительного выбухания плаценты, повреждения, некроза и некробиоза миометрия, достижения ворсинами серозного покрова матки, в сочетании с наличием извитых анастомозирующих артерий калибром 3–4 мм по поверхности матки, наиболее вероятно, в составе серозной оболочки (характерно для *pl. increta*, PAS 2 по FIGO, а также *pl. percreta*, PAS 3a по FIGO).

Тип 5. Наличие гиперваскуляризации за пределами матки: на границе с мочевым пузырем, перешейком матки, параметрием, в том числе с признаками фиброза (характерно для *pl. percreta* различных степеней – PAS 3b, 3c по FIGO).

Обсуждение

Приращение плаценты обычно ассоциировано с наличием у женщины рубца на матке после КС, что можно считать ятрогенным фактором [13, 14]. При *pl. accreta* (PAS 1) наблюдается прикрепление одиночных ворсин к пограничному слою плодного фибриноида без проникновения их вглубь миометрия при небольшом объеме рубцовой ткани. При *pl. increta* (PAS 2), которая встречается чаще остальных патологических видов инвазии плаценты, происходит проникновение ворсин с фибриноидом в пределах нижней трети миометрия с увеличением объема рубцовой ткани. Частое проявление PAS 2 – резкое истончение нижнего сегмента матки вследствие значительного выбухания плаценты в сторону истонченной стенки матки, проникновение ворсин почти до серозной оболочки с полным замещением миометрия тонкой полоской рубцовой ткани. В настоящее время эта патология в практике акушеров-гинекологов обозначается как PAS 3a (*pl. percreta* с распространением плаценты на всю толщу стенки матки до серозного слоя). Для прорастания плаценты по типу PAS 3b, 3c в соответствии с клинической классификацией (FIGO) характерно также развитие ангиогенеза в виде гиперваскуляризации, выраженного фиброза и спаек с окружающими тканями, чаще всего с мочевым пузырем. Наиболее опасными считаются случаи *pl. percreta* с наличием фиброза и сосудистой сети, вовлекающей перешеек матки, шейку матки, а также заднюю стенку мочевого пузыря и параметрий.



Гипердиагностика этих состояний при использовании лучевых методов, по-видимому, объясняется ограниченным разрешением аппарата МРТ и невозможностью изучения объектов менее 1 мм, что создает визуальную иллюзию выхода ворсин плаценты за пределы контура матки. Кроме того, во время беременности стенка матки растягивается и в норме ее толщина составляет 1–2 мм. При наличии рубца на матке после ранее проведенного КС толщина стенки может составлять до 1 мм. Наряду с этим патоморфологическое исследование сосудов параметрия, а также сосудов малого таза в целом ограничено или невозможно, что затрудняет как оценку риска массивного кровотечения, так и уточнение акушерской тактики. Как следствие, в нашем наблюдении под *pl. percreta* понимали истончение маточного сегмента в сочетании со спаечным процессом в переднем параметрии.

Представляется важным учитывать особенности строения стенки матки и ее кровоснабжения в III триместре беременности при приращении плаценты. При *pl. accreta* внутренняя поверхность матки образована пограничным слоем фибриноида, к которому прилежат ворсины плаценты. В случае *pl. increta* ворсины проникают в миометрий, состоящий из разнонаправленных пучков миоцитов, которые образуют основной компонент нижнего сегмента матки. Со стороны брюшной полости стенка матки представлена серозной оболочкой в виде тонкого слоя мезотелия. Сосудистая система матки подвергается значительным гестационным изменениям в конце беременности. Так, рядом со слоем фибриноида располагаются многочисленные широкие устья спиральных артерий со стенками, замещенными фибриноидом. В нижней трети миометрия определяются более крупные радиальные артерии – основной объект второй волны цитотрофобластической инвазии. В конце III триместра беременности они полностью или частично замещены фибриноидом. Спиральные артерии и радиальные артерии образуют маточно-плацентарный контур в составе серозной оболочки матки, по которому артериальная кровь поступает из выше расположенной сети аркуатных артерий и ветвей двух маточных артерий. Венозная система транспортирует артериализированную в межворсинчатом пространстве плаценты кровь через венозные синусоиды миометрия в сопутствующие коллекторы на поверхности матки, а затем в нижнюю полую вену, составляя плацентарно-венозный контур. В этом случае помимо сосудов из бассейна маточных артерий определяются коллатерали из более мелких артерий полости таза. В клинической практике именно такие случаи

сопровождались массивной кровопотерей, достигавшей в нашем исследовании 7900 мл. На данный момент не установлено, что более значимо с точки зрения риска массивной кровопотери – наличие многочисленных мелких сосудов или широких сосудов с ригидными стенками либо сочетание данных изменений с фиброзом [13, 14].

Этими данными была обусловлена цель настоящего исследования – классифицировать степени васкуляризации стенки матки и нижнего маточного сегмента при различных степенях PAS с помощью МРТ. Метод позволяет получать четкие топографо-анатомические изображения стенки матки, плаценты и маточно-плацентарной области, проводить дифференциальную диагностику различных степеней приращения плаценты, которые в настоящем исследовании подтверждались интраоперационными данными. Нами были установлены статистически значимые межгрупповые различия в объеме интраоперационной кровопотери при различных степенях приращения плаценты, с пропорциональным увеличением глубины инвазии ($p < 0,001$, критерий Краскела – Уоллиса). Мы также впервые представили визуальную картину гиперваскуляризации, включая патоморфологические изображения. Ранее многими авторами были предприняты попытки оценить степень и локализацию зоны гиперваскуляризации. В частности, С. Bourgioti и соавт., проанализировав данные МРТ 160 пациенток, придали ведущее значение диаметру сосудов, визуализируемых в плаценте и ретроплацентарной области (2 мм и более). Имелось интраоперационное подтверждение PAS. Следует упомянуть, что оценку сосудов проводили на удаленных тканях, то есть сосуды были в спавшемся состоянии. При *pl. percreta* и интраоперационной кровопотере более 2000 мл авторы фиксировали наличие сосудов диаметром 3 мм и более [15]. Однако в данной работе не проводили морфологическую оценку особенностей строения стенки сосуда. В консенсусном заявлении SAR/ESUR также отмечено, что патологическая перестройка сосудов в области плацентарного ложа с наличием расширенных сосудов, анастомозирующих между собой, по ходу серозной оболочки матки, стенки мочевого пузыря является важным признаком приращения плаценты. Вместе с тем генез этих сосудов изучен недостаточно, и ряд авторов считает, что возможны особенности строения сосудов с их патологической перестройкой в истонченном нижнем маточном сегменте в области рубца от КС [16]. В исследовании Е.Д. Вышедкевич и соавт. изучена локализация патологических сосудов и выделена внутриматочная (ретроплацентарная,

интрамуральная, субсерозная) и внематочная гиперваскуляризация (параметральная и парацервикальная васкуляризация, зона маточно-яичникового анастомоза). По мнению авторов, признак патологической перестройки сосудов в области плацентарной площадки обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в сравнении с остальными признаками приращения плаценты [6]. В то же время в работе [6] не проанализирована встречаемость того или иного варианта гиперваскуляризации при различных степенях приращения плаценты. Кроме того, это исследование было ориентировано на другую клиническую задачу – оценку особенностей сосудистой системы малого таза в целом для планирования способов остановки интраоперационного кровотечения.

Нами проведен анализ визуальной картины МРТ и патоморфологических данных с оценкой гиперваскуляризации в рамках PAS по слоям стенки матки (что представляется наиболее близким к основному клиническому и патоморфологическому подходу) с определением глубины проникновения ворсин плаценты, а также для уточнения локализации маточных сосудов с расширенными просветами. Сосуды, расположенные на наружной поверхности матки, лучше визуализируются посредством инструментальных методов. Предложено 5 вариантов строения сосудов при различных степенях приращения плаценты, установлены существенные статистические различия, демонстрирующие корреляцию степени приращения плаценты с преобладанием определенного типа сосудов в маточно-плацентарной области.

Сосуды 1-го типа обнаруживались в смежных участках маточно-плацентарной области, на границе плаценты и стенки матки (миометрия либо рубца от КС) и визуализировались в виде тонких синусоидов, полостей в срединном слое миометрия, а также преимущественно мелких артерий до 3 мм в составе серозной оболочки. На МРТ ряд этих сосудов не визуализировался ввиду их малого диаметра и определялись лишь единичные из них, попадавшие в зону сканирования. Данный тип сосудов встречался во всех группах, в том числе при отсутствии приращения плаценты с ее плотным прикреплением к стенке матки, что говорит об их неспецифичности и может являться аналогом нормы.

Сосуды 2-го типа не встречались в норме и при плотном прикреплении плаценты, что говорит об их специфичности для приращения плаценты. Данные сосуды выявлялись при *pl. accreta* (52,9%), *pl. increta* (50%) и *pl. percreta* (94,4%). Они представляли собой сливающиеся сосудистые

полости в маточно-плацентарной области, мелкие ретрохориальные (ретроплацентарные) гематомы, участки с белковым содержимым, что, по данным патоморфологического исследования, может соответствовать увеличению количества плодного фибриноида. Считается, что именно фибриноид служит дополнительным фактором, способствующим инвазии трофобласта и активному ангиогенезу в стенке матки [16]. Учитывая, что данный тип сосудов встречался чаще остальных вариантов сосудов в группе пациенток с *pl. accreta*, полагаем, что он является патогномичным для данной глубины врастания плаценты. В то же время при глубокой инвазии по типу *pl. increta* и *pl. percreta* характерно сочетание данного типа сосудов с сосудами, описанными ниже.

Сосуды 3-го типа встречались только при глубоких вариантах инвазии плаценты – *pl. increta* (50%) и *pl. percreta* до серозного слоя матки (100%) (PAS 2, PAS 3a по FIGO) – и характеризовались сочетанием внутриматочной гиперваскуляризации с дефицитом толщины миометрия. По данным патоморфологического исследования, это были преимущественно сосуды срединного слоя с гестационной перестройкой радиальных артерий. При патоморфологическом исследовании в таких артериях обнаруживают инвазивный цитотрофобласт, а также замещение мышечной оболочки сосуда фиброзной тканью, характерен также фиброз по контуру стенки сосуда.

Сосуды 4-го типа встречались как при *pl. increta* (16,7%) (PAS 2 по FIGO), так и при *pl. percreta* (100%) в пределах серозного слоя матки (PAS 3a по FIGO). Обнаружено наличие крупных извитых анастомозирующих сосудов, преимущественно по поверхности матки, в сочетании с выраженным истончением рубца от КС. Главное отличие сосудов этого типа – локализация в пределах серозного слоя матки, с наличием тонкого поверхностного слоя мезотелия на микропрепаратах по их поверхности. Этот феномен можно объяснить тем, что в случае прикрепления трофобласта и затем плаценты к рубцу от КС при прогрессировании беременности плацента оказывает паракринное влияние в том числе посредством факторов ангиогенеза, в результате чего нельзя исключить рост сосудов из бассейнов маточных артерий с целью обеспечения трофической функции матки и сохранения беременности. Указанный патогенетический механизм также подтверждают описанные в литературе случаи брюшинной беременности [17]. Кроме того, нельзя исключить, что локальная ишемия стенки матки в области врастания может способствовать



увеличению ангиогенеза и васкулогенеза. При выполнении МРТ невозможно достоверно визуализировать серозный слой матки из-за его малой толщины, поэтому создается впечатление о локализации сосудов за пределами стенки матки. По данным патоморфологического исследования, для этого типа характерно наличие крупных сосудов, анастомозирующих друг с другом. В стенках артерий трудно различимы 2 слоя миоцитов, по наружной поверхности сосуды окружены толстым «футляром» из грубоволокнистой соединительной ткани, которая проникает в стенку артерий и замещает мышечный слой. Эластический каркас представлен сетью тонких волокон, без концентрации на внутреннюю и внешнюю мембраны. Генез возникновения таких сосудов до конца не изучен. В ряде исследований, посвященных беременности, расположенной в проекции рубца от КС, отмечается наличие артериовенозных соустьев по типу мальформации в данной области даже на ранних сроках беременности, которые, возможно, продолжают функционировать и на более поздних сроках и становятся еще более полнокровными [18–20].

Сосуды 5-го типа определялись только у пациенток с *pl. percreta* (77,8%) по данным МРТ (PAS 3b, 3c по FIGO). Визуальная картина была обусловлена наличием гиперваскуляризации по поверхности матки в том числе на границе с мочевым пузырем, перешейком матки и параметрием. Нередко подобные изменения сочетались с признаками фиброза. При патоморфологическом исследовании в этой группе пациенток признаком *pl. percreta* считался рубцово-спаечный процесс с задней стенкой мочевого пузыря, в том числе в сочетании с сосудами 4-го типа, что было обнаружено всего у 2 пациенток. В то же время в литературе *pl. percreta* описана как редкое проникновение ворсин за пределы серозной оболочки матки в соседние органы (заднюю стенку мочевого пузыря, перешеек матки, параметрий), подтвержденное патоморфологически, хотя представленные случаи достаточно дискуссионны и не имеют четкого патоморфологического подтверждения [21, 22]. В нашем исследовании не удалось обнаружить ворсины хориона за пределами матки в смежных органах ни в одном из наблюдений. По нашему мнению, истонченный нижний маточный сегмент вместе с различного рода гиперваскуляризацией серозной оболочки матки не может быть единственным достоверным признаком *pl. percreta*, так как в составе стенки определяется атрофичный миометрий с рубцовой тканью и серозная оболочка матки оказывается неповрежденной. При этом такие структуры, как параметрий,

перешеек матки, стенка мочевого пузыря, обычно не предоставляются для исследования в виде макрорефератов, а в процессе операции удаляется лишь часть стенки матки. Ввиду этого сосуды на наружной поверхности матки лучше визуализируются при инструментальных методах исследования, а не при гистологическом исследовании. В ходе оперативного лечения сосуды могут быть повреждены, также они спадаются, меняется их кровенаполнение, поэтому картина МРТ может существенно отличаться от патоморфологической. Тем не менее проведенный нами анализ сосудов стенки матки показал четкую корреляцию между увеличением диаметра и количества сосудов как в миометрии, так и в составе серозного покрова матки с увеличением степени приращения плаценты. Ряд патоморфологов по-прежнему считает *pl. percreta* мифом. Но в клинической практике и в практике врачей-рентгенологов на основании МР-признаков данный вариант приращения выделяется и занимает важное место. Для наиболее точной диагностики данные патоморфологического исследования, визуальных методов диагностики, в частности МРТ, интраоперационная картина должны быть оценены не по отдельности, а в совокупности [23].

Заключение

В результате сопоставления данных МРТ и патоморфологической картины при различных степенях приращения плаценты получены статистически значимые различия в строении и локализации патологических сосудов. Предложена классификация гиперваскуляризации. Установлено, что основной отличительной особенностью *pl. percreta* от *pl. increta* является наличие по данным МРТ большого количества различных патологических сосудов в зоне приращения, в том числе с формированием сливных зон неангиогенеза, с наличием коллатералей и формированием в параметрии сосудистых шунтов с вовлечением перешейка и шейки матки, задней стенки мочевого пузыря, параметрия. Для *pl. percreta* характерно также наличие сосудов большого диаметра в пределах серозного покрова матки и в толще миометрия, локализованных, по данным патоморфологического исследования, в составе серозной оболочки. Такие сосуды имеют атипичное строение: слабо дифференцированную мышечную стенку и полную потерю внутренней и внешней эластических мембран, наличие вокруг сосуда плотной коллагеновой оболочки, что делает его стенки ригидными, чем можно объяснить тяжелые интраоперационные кровотечения в этой группе пациенток. ©



Анализ наличия сосудов различного вида в зависимости от степени приращения плаценты (grade) в соответствии с классификацией MAPI-RADS

Тип сосудов	Сосуды выявлены	Grade MAPI-RADS				Значение p
		gr 2 (плотное приращение)	gr 3 (PAS 1)	gr 4 (PAS 2)	gr 5 (PAS 3a, 3b, 3c)	
Сосуды 1-го типа	нет	5 (71,4)	7 (41,2)	3 (12,5)	6 (33,3)	p = 0,019 p _{gr 2 - gr 4} = 0,010
	да	2 (28,6)	10 (58,8)	21 (87,5)	12 (66,7)	
Сосуды 2-го типа	нет	7 (100,0)	8 (47,1)	12 (50,0)	1 (5,6)	p < 0,001 p _{gr 2 - gr 3} = 0,045 p _{gr 2 - gr 4} = 0,045 p _{gr 2 - gr 5} < 0,001 p _{gr 3 - gr 5} = 0,020 p _{gr 4 - gr 5} = 0,010
	да	0 (0,0)	9 (52,9)	12 (50,0)	17 (94,4)	
Сосуды 3-го типа	нет	7 (100,0)	17 (100,0)	12 (50,0)	0 (0,0)	p < 0,001 p _{gr 2 - gr 4} = 0,034 p _{gr 2 - gr 5} < 0,001 p _{gr 3 - gr 4} = 0,002 p _{gr 3 - gr 5} < 0,001 p _{gr 4 - gr 5} = 0,002
	да	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (50,0)	18 (100,0)	
Сосуды 4-го типа	нет	7 (100,0)	17 (100,0)	20 (83,3)	0 (0,0)	p < 0,001 p _{gr 2 - gr 5} < 0,001 p _{gr 3 - gr 5} < 0,001 p _{gr 4 - gr 5} < 0,001
	да	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (16,7)	18 (100,0)	
Сосуды 5-го типа	нет	7 (100,0)	17 (100,0)	24 (100,0)	4 (22,2)	p < 0,001 p _{gr 2 - gr 5} = 0,002 p _{gr 3 - gr 5} < 0,001 p _{gr 4 - gr 5} < 0,001
	да	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (77,8)	

MAPI-RADS (Morbidly Adherent Placenta Imaging Reporting and Data System) – система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике патологического приращения плаценты; PAS (*placenta accreta spectrum*) – степень приращения плаценты

Данные представлены в виде абсолютного числа сосудов и их доли от общего числа в группе (%). p – значение p для критерия хи-квадрат для полной таблицы сопряженности (2 × 4), p_{gr 2 - gr 3} – значения p для апостериорных попарных сравнений (таблицы 2 × 2)

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

П.В. Кулабухова – проведение магнитно-резонансной томографии, написание протоколов и заключений,

обнаружение критериев вращающейся плаценты, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; В.Г. Быченко – концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Н.В. Низяева – проведение патоморфологического исследования, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.П. Милованов – проведение патоморфологического исследования

полученного материала, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; К.А. Артемьева, В.А. Мхитаров – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health*. 2021;6(6):e005671. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005671.
- Jauniaux E, Grønbeck L, Bunce C, Langhoff-Roos J, Collins SL. Epidemiology of placenta previa accreta: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(11):e031193. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031193.
- De Mucio B, Serruya S, Alemán A, Castellano G, Sosa CG. A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(3):281–291. doi: 10.1002/ijgo.12948.



4. Jauniaux E, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: a need for more research on its aetio-pathogenesis. *BJOG*. 2018;125(11):1449–1450. doi: 10.1111/1471-0528.15194.
5. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti GM, Martinelli P. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):457–460. doi: 10.1111/aogs.12080.
6. Вышедкевич ЕД, Семенова ЕС, Машченко ИА, Тиллоев ТА, Медеников АА, Шефер АС, Труфанов ГЕ. Методические аспекты разработки топографо-анатомической сегментации матки во II и III триместрах беременности методом магнитно-резонансной томографии. *Трансляционная медицина*. 2021;8(1):51–59. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-51-59.
7. Vyshedkevich ED, Semenova ES, Mashchenko IA, Tilloev TA, Medenikov AA, Shefer AS, Trufanov GE. [Methodological aspects of the development of topographic-anatomical segmentation of the uterus in the second and third trimesters of pregnancy on MRI.] *Translational Medicine*. 2021;8(1):51–59. Russian. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-51-59.
7. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(1):20–24. doi: 10.1002/ijgo.12761.
8. Chen E, Mar WA, Horowitz JM, Allen A, Jha P, Cantrell DR, Cai K. Texture analysis of placental MRI: can it aid in the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum? *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(9):3175–3184. doi: 10.1007/s00261-019-02104-1.
9. Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(1):28–35. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00018.x.
10. Palacios-Jaraquemada JM, D'Antonio F, Buca D, Fiorillo A, Larraza P. Systematic review on near miss cases of placenta accreta spectrum disorders: correlation with invasion topography, prenatal imaging, and surgical outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(19):3377–3384. doi: 10.1080/14767058.2019.1570494.
11. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, Katzman PJ, Jacques SM, Jauniaux E, Khong TY, Metlay LA, Poder L, Qureshi F, Rabban JT 3rd, Roberts DJ, Shainker S, Heller DS. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: Recommendations from an expert panel. *Mod Pathol*. 2020;33(12):2382–2396. doi: 10.1038/s41379-020-0569-1.
12. Учваткина ПВ, Быченко ВГ, Кулабухова ЕА, Лужина ИА, Шмаков РГ. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике патологического прикрепления плаценты "MAPI-RADS" (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system). *REJR*. 2021;11(1):174–190. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-174-190.
- Uchevatkina PV, Bychenko VG, Kulabukhova EA, Luzhina IA, Shmakov RG. [System of a unified approach to interpretation of magnetic resonance tomography in diagnostics of pathological placental attachment "MAPI-RADS" (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system).] *REJR*. 2021;11(1):174–190. Russian. doi: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-174-190.
13. Милованов АП, Аксененко ВА, Лукашевич АА, Фокина ТВ, Степанова ИИ, Тихонова НБ. Ведущая роль рубцов после кесарева сечения в патогенезе предлежания плаценты с вросшими ворсинками. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(1):10–18. doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18.
- Milovanov AP, Aksenenko VA, Lukashevich AA, Fokina TV, Stepanova II, Tikhonova NB. [The leading role of scars after the caesarian section in the pathogenesis of placenta previa accreta.] *Clinical and Experimental Morphology*. Russian. 2019;8(1):10–18. doi: 10.31088/2226-5988-2019-29-1-10-18.
14. Милованов А.П., Низяева Н.В., Фокина Т.В., Тихонова Н.Б., Куликов И.А., Шмаков Р.Г. Клинико-морфологическая характеристика спектра атипичной плацентации в матке. *Архив патологии*. 2023;85(2):13–20. doi: 10.17116/patol20238502113.
- Milovanov AP, Nizyaeva NV, Fokina TV, Tikhonova NB, Kulikov IA, Shmakov RG. [Clinical and morphological characteristics of the atypical placentation spectrum in the uterus.] *Russian Arkh Patol*. 2023;85(2):13–20. Russian. doi: 10.17116/patol20238502113
15. Bourgioti C, Konstantinidou AE, Zafeiropoulou K, Antoniou A, Fotopoulos S, Theodora M, Daskalakis G, Nikolaidou ME, Tzavara C, Letsika A, Martzoukos EA, Mouloupoulos LA. Intraplacentar fetal vessel diameter may help predict for placental invasiveness in pregnant women at high risk for placenta accreta spectrum disorders. *Radiology*. 2021;298(2):403–412. doi: 10.1148/radiol.2020200273.
16. Jha P, Pöder L, Bourgioti C, Bharwani N, Lewis S, Kamath A, Nougaret S, Soyer P, Weston M, Castillo RP, Kido A, Forstner R, Masselli G. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2604–2615. doi: 10.1007/s00330-019-06617-7.
17. Куликов ИА, Низяева НВ, Сухачёва ТВ, Серов РА, Тихонова НБ, Фокина ТВ, Милованов АП, Белоусова ТН, Милютина ЕР, Михалева ЛМ. Сравнительная морфологическая характеристика маточно-плацентарной области при аномальном прикреплении плаценты. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):68–79. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8.
- Kulikov IA, Nizyaeva NV, Sukhacheva TV, Serov RA, Tikhonova NB, Fokina TV, Milovanov AP, Belousova TN, Milyutina EP, Mikhaleva LM. [Comparative morphological characteristics of the uteroplacental area in abnormal placentation.] *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(4):68–79. Russian. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.8.
18. Демидов ВН, Саркисов СЭ, Демидов А.В. Брюшная беременность – клиника, диагностика, исходы. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:94–99.
- Demidov VN, Sarkisov SE, Demidov AV. [Abdominal pregnancy: Clinical picture, diagnosis, outcomes.] *Obstetrics and Gynecology*. 2014;12:94–99. Russian.
19. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovács S. Cesarean scar pregnancies: Experience of 60 cases. *J Ultrasound Med*. 2015;34(4):601–610. doi: 10.7863/ultra.34.4.601.
20. Баринаева ИВ, Кондриков НИ, Волощук ИН, Чечнева МА, Щукина НА, Петрухин ВА. Особенности патогенеза вставания плаценты в рубец после кесарева сечения. *Архив патологии*. 2018;80(2):18–23. doi: 10.17116/patol201880218-23.
- Barinova IV, Kondrikov NI, Voloshchuk IN, Chechneva MA, Shchukina NA, Petrukhin VA. [Features of the pathogenesis of the placenta growing in the scar after cesarean section.] *Arkh Patol*. 2018;80(2):18–23. Russian. doi: 10.17116/patol201880218-23.
21. Shafqat G, Khan A, Basharat S. Uterine arteriovenous malformation complicating a scar ectopic pregnancy. *Radiol Case Rep*. 2022;17(5):1670–1673. doi: 10.1016/j.radcr.2022.02.063.
22. Abbas F, Talati J, Wasti S, Akram S, Ghaffar S, Qureshi R. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage. *J Urol*. 2000;164(4):1270–1274. doi: 10.1016/S0022-5347(05)67153-4.
23. Palacios-Jaraquemada JM, Bruno CH, Martín E. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(4):392–397. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01527.x.



Uterine layers hypervascularization in atypical placentation: the comparison of magnetic resonance imaging with vascular pathomorphology

P.V. Kulabukhova¹ • N.V. Nizyaeva^{1,2} • A.P. Milovanov² •
K.A. Artemyeva² • V.A. Mkhitarov² • V.G. Bychenko¹

Rationale: One in five women worldwide delivers through cesarean section, which is associated to a high rate of placenta previa and abnormal placenta attachment to the uterine wall. The grade of placenta accreta spectrum (PAS) correlates with blood loss volume, which could be related to vascularization characteristics. Up to now, there have been no studies on the diagnostic value of magnetic resonance criteria for hypervascularization of the uterine wall and their correlation with an assumed grade of PAS according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. Also, abnormal vessels location and their wall structure have not been studied with state-of-the-art pathomorphological methods.

Aim: To develop a classification for various types of the uterine wall hypervascularization depending on the depth of placental invasion assessed by magnetic resonance imaging (MRI).

Methods: We retrospectively analyzed medical files of 66 patients aged 18 to 45 years, who were assumed to have PAS based on their sonography results. To clarify the extent and localization of the placental invasion, all patients had MRI performed at 24 to 32 weeks of gestation. In all patients, the PAS grade was verified pathologically; in 30 of them (45,5%), a detailed pathological examination was additionally performed. The PAS grades were classified according to Morbidly Adherent Placenta Imaging Reporting and Data System (MAPI-RADS). The MRI data were correlated with the PAS (FIGO) grade estimated from intraoperative data and with intraoperative blood loss. At the final study step, the MRI data was correlated with abnormal pathomorphology, with the assessment of the degree of vascularization and the visual picture of abnormal uteroplacental vasculature.

Results: We have proposed a classification of MRI signs of hypervascularization in the lower uterine segment correlating with the depth of placenta accreta.

Type 1. Single small vessels in the myometrium, medium caliber arteries in the projection of the uterine serosa (normal variation for the 3rd trimester of gestation).

Type 2. Numerous small confluent vessels, mainly in the uteroplacental region, and retroplacental hematomas (typical for placenta accreta, or FIGO PAS 1).

Type 3. Intrauterine hypervascularization with a deficient myometrium thickness, predominantly vessels of the middle layer (typical for placenta accreta, or FIGO PAS 2).

Type 4. Thinning of the lower uterine segment due to significant bulging of the placenta in the presence of curved anastomosing vessels of vast caliber over 4 mm (typical for placenta accreta – FIGO PAS 2, as well as placenta percreta – FIGO PAS 3a).

Type 5. Hypervascularization outside the uterus, over its surface and in the parametrial tissues: at the border with the bladder, uterine isthmus, including signs of fibrosis and growing into the posterior bladder wall (typical for various grades of placenta percreta – FIGO PAS 3b, 3c).

Conclusion: The proposed classification of uterine wall hypervascularization in accordance with the grades of placenta accreta spectrum (FIGO PAS) could be useful for its practical implementation by radiologists.

Key words: placenta accreta, placenta increta, placenta percreta, invasive placenta, PAS, MAPI-RADS, magnetic resonance imaging

For citation: Kulabukhova PV, Nizyaeva NV, Milovanov AP, Artemyeva KA, Mkhitarov VA, Bychenko VG. Uterine layers hypervascularization in atypical placentation: the comparison of magnetic resonance imaging with vascular pathomorphology. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(4):197–212. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-020

Received 14 May 2024; revised 24 July 2024; accepted 15 August 2024; published online 2 September 2024

Polina V. Kulabukhova – Radiologist, Junior Research Fellow, Radiology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0363-3669>
✉ Ul. Akademika Oparina 4, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: kulpola@mail.ru

Natalia V. Nizyaeva – MD, PhD, Head of the Laboratory of Reproduction Pathology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>. E-mail: niziaeva@gmail.com

Andrey P. Milovanov – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Laboratory of Reproduction Pathology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8804-0258>. E-mail: a_p_milovanov@mail.ru

Ksenia A. Artemyeva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Reproduction Pathology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>. E-mail: artemyeva_ksenia@mail.ru

Vladimir A. Mkhitarov – PhD (in Biol.), Leading Research Fellow, Laboratory of Reproduction Pathology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4427-1991>. E-mail: mkhitarov@mail.ru

Vladimir G. Bychenko – MD, PhD, Radiologist, Head of Radiology Department¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1459-4124>. E-mail: v_bychenko@oparina4.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

P.V. Kulabukhova, magnetic resonance imaging procedures, protocol and resumes writing, identification of criteria for placenta invasion, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; V.G. Bychenko, the paper concept and design, text edition, approval of the final version of the manuscript; N.V. Nizyaeva, pathological studies, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; A.P. Milovanov, pathological studies, text editing, approval of the final version of the manuscript; K.A. Artemyeva, V.A. Mkhitarov, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; ul. Akademika Oparina 4, Moscow, 117997, Russian Federation

²A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology of B.V. Petrovsky National Research Centre of Surgery; ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russian Federation



Оригинальная статья

Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование

Ермолаева А.С.¹ • Фадеев В.В.¹

Обоснование. Глюкокортикоиды – фармакотерапия первой линии при амиодарон-индуцированном деструктивном тиреоидите. Несмотря на наличие клинических рекомендаций, не выработан единый подход к ведению пациентов (показания к назначению, стартовая доза, продолжительность терапии и алгоритм отмены). Нерешенными остаются вопросы дозозависимого эффекта глюкокортикоидов, верификации факторов отсроченного ответа на терапию, прогнозирования тяжести и длительности тиреотоксикоза.

Цель – оценить эффективность различных вариантов терапии таблетированными глюкокортикоидами у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа.

Материал и методы. В рамках проспективного интервенционного рандомизированного открытого контролируемого исследования проведено сравнение эффективности терапии двумя стартовыми дозами преднизолона: 30 ($n = 22$) и 60 ($n = 22$) мг/сут. Группы были сопоставимы по гендерному составу (преобладание мужчин в пропорции 2:1), возрасту, антропометрическим данным и основным клинико-лабораторным характеристикам. После достижения эутиреоза оценку функционального состояния щитовидной железы осуществляли: при снижении дозы преднизолона дважды (через 1 и 2 месяца), после отмены преднизолона – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Период наблюдения составил

15–24 месяца. Эффективность терапии оценивали по времени достижения эутиреоза, длительности тиреотоксикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов; проводили поиск предикторов отсроченного ответа на терапию, тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза.

Результаты. Между группами не выявлено статистически значимых различий по времени достижения эутиреоза (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859), длительности тиреотоксикоза (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813), частоте повторных волн деструкции ($p = 0,721$) и рецидивов ($p = 0,464$). В течение 30 дней терапии ремиссия достигнута у 11/22 (50,0%) пациентов группы активного контроля (30 мг преднизолона) и у 12/22 (54,5%) пациентов группы приема 60 мг преднизолона. Отсроченный ответ (> 60 дней) определялся наличием повторных волн деструкции (отношение шансов 34,7, 95% доверительный интервал 3,7–321,8; $R^2 = 0,430$; $p = 0,002$). Высокий риск тяжелого течения тиреотоксикоза прогнозировался при возрасте ≤ 54 лет (AUC 0,749 \pm 0,095, 95% доверительный интервал 0,562–0,936; $p = 0,038$; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%). Длительность тиреотоксикоза зависела от индекса массы тела ($B = -7,4$, $R = 0,481$, $R^2 = 0,0231$; $p = 0,024$) и кумулятивной дозы амиодарона ($B = 0,4$, $R = 0,472$, $R^2 = 0,223$; $p = 0,026$). Сочетание нескольких нежелательных явлений у одного пациента (гипергликемия, инфекционный процесс,

проксимальная миопатия, изменение внешности, образование гематом) и их тяжелые проявления чаще наблюдались у пациентов, получавших стартовую дозу преднизолона 60 мг/сут ($p = 0,014$).

Заключение. Применение высоких доз глюкокортикоидов сопряжено с большей тяжестью побочных эффектов в сравнении с приемом низких доз и не способствует значимому ускорению ремиссии тиреотоксикоза. Потенциальными факторами неблагоприятного клинического течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа являются возраст, индекс массы тела, кумулятивная доза амиодарона.

Ключевые слова: амиодарон, щитовидная железа, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа, глюкокортикоиды, предикторы, нежелательные явления

Для цитирования: Ермолаева АС, Фадеев ВВ. Эффективность таблетированных форм глюкокортикоидов в зависимости от стартовой дозы у пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2-го типа: проспективное рандомизированное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(4):213–225. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-018

Поступила 10.07.2024; доработана 25.07.2024; принята к публикации 31.07.2024; опубликована онлайн 21.08.2024



Нарушения ритма сердца – одна из причин смерти и инвалидизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди жизнеугрожающих аритмий ведущая роль принадлежит фибрилляции предсердий, частота которой составляет от 2 до 4%. По прогнозам, ожидается дальнейший рост распространенности аритмий, связанный с увеличением продолжительности жизни населения и активизацией поиска недиагностированных форм [1–3].

Амиодарон – широко применяемый эффективный антиаритмический препарат с высоким профилем безопасности. Благодаря своей фармакологической уникальности и многогранности действия амиодарон удерживает лидирующую позицию в лечении пациентов со структурной патологией сердца, дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофической кардиомиопатией, имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором [4–7]. Однако препарат обладает широким спектром экстракардиальных нежелательных реакций, развитие которых нередко диктует необходимость междисциплинарного подхода к ведению пациентов [8, 9].

К одним из таких осложнений относится амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ), патогенетический тип которого определяет выбор адекватной терапевтической тактики. АМИТ 1-го типа (АМИТ1) – йод-индуцированный гипертиреоз, возникающий в основном у пациентов с латентной патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, функциональная автономия). АМИТ 2-го типа (АМИТ2) – деструктивный тиреоидит, характеризующийся внезапностью развития, отсутствием специфических предикторов, сложностью дифференциальной диагностики и обеспечения эффективного лечения. Возможно сочетание патогенетических механизмов АМИТ1 и АМИТ2 – смешанная/неопределенная форма АМИТ [10, 11]. Диагностическими критериями АМИТ2 являются отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, низкий захват технеция-99м-пертехнетата ($^{99m}\text{TcO}_4$) или технетрила (^{99m}Tc -sestaMIBI) по результатам сцинтиграфии, как правило, низкий уровень антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [12–14].

Таблетированные глюкокортикоиды (ГК) – препараты первой линии при умеренном и тяжелом течении АМИТ2. Вариабельность дозы, эквивалентной преднизолону, составляет 20–80 мг/сут. Обычно применяется средняя доза – 30–40 мг/сут в течение 8–12 недель с постепенным снижением

Ермолаева Александра Сергеевна – врач-эндокринолог эндокринологического терапевтического отделения № 2 Университетской клинической больницы № 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>
✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Фадеев Валентин Викторович – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>. E-mail: walfad@mail.ru

после нормализации уровня тиреоидных гормонов. Несмотря на наличие клинических рекомендаций [10, 11, 13], у специалистов отсутствует единое мнение о тактике ведения пациентов. Часто практикуется одновременное назначение ГК и тиреостатических препаратов, хотя при истинном АМИТ2 это патогенетически не обосновано [15, 16]. У пациентов с тяжелой кардиальной патологией, нарастанием дисфункции левого желудочка для предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов необходимо быстрое восстановление эутиреоза, которое не всегда достижимо с помощью медикаментозной терапии. Отсроченный ответ наблюдается в $1/3$ случаев [17, 18].

Возможность прогнозировать тяжесть и длительность АМИТ2, терапевтический ответ определяет выбор оптимальной и безопасной тактики ведения пациента. Для практической медицины представляет интерес информация о дозозависимом эффекте таблетированных форм ГК при АМИТ2. Исследований, посвященных изучению этого вопроса, не проводилось. Данные об эффективности применения высоких доз парентеральных форм ГК противоречивы, ограничены единичными исследованиями на малых выборках [19, 20]. Прогностические факторы длительности тиреотоксикоза на фоне терапии таблетированными ГК отражены в единственном проспективном исследовании F. Bogazzi и соавт., в котором быстрое достижение эутиреоза (в течение ≤ 30 дней) регистрировали при знании свободного тироксина (свТ4) менее 50 пг/мл и объеме щитовидной железы менее 12 мл/м² [21]. Однако мы эту зависимость не подтвердили в рамках ретроспективного исследования [22].

Цель настоящей работы – оценить эффективность терапии разными стартовыми дозами преднизолона у пациентов с АМИТ2.

Материал и методы

Дизайн исследования

В проспективное интервенционное рандомизированное открытое контролируемое исследование включено 44 пациента с АМИТ2. С помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел сформированы 2 группы по 22 человека, получивших лечение преднизолоном в разных стартовых дозах: 30 мг/сут (активный контроль) и 60 мг/сут (основная группа). После достижения эутиреоза оценку функционального состояния щитовидной железы (определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свТ4 и свободного трийодтиронина (свТ3)) осуществляли: при снижении дозы преднизолона

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



дважды (через 1 и 2 месяца), после отмены преднизолона – через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Критерии соответствия

Критериями включения были возраст 18–85 лет, манифестный тиреотоксикоз, отсутствие гиперваскуляризации при доплерографии, сниженный захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по данным скintiграфии щитовидной железы, низкий уровень АТ-рТТГ, прием амиодарона не менее 1 месяца или его отмена не более чем за 12 месяцев до развития АмИТ2. Критерии невключения: прием ГК, ангиография с использованием йодсодержащего контрастного вещества в течение последних 6 месяцев, прием препаратов лития, интерферона, интерлейкина-2, моноклональных антител, ингибиторов протеинкиназ, беременность и период лактации, выраженная почечная и печеночная недостаточность, психические расстройства.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники эндокринологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Продолжительность исследования

Участники исследования проходили стационарное лечение с января 2009 по декабрь 2014 г. Период наблюдения составил 15–24 месяца.

Описание медицинского вмешательства

Клинические методы обследования включали анализ анамнестических (сердечно-сосудистая и сопутствующая патология, суточная доза, длительность приема амиодарона), антропометрических данных, оценку функционального состояния щитовидной железы: определение уровней ТТГ, свТ4, свТ3, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), АТ-рТТГ; выполнение ультразвукового исследования щитовидной железы с доплерографией, скintiграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$. Медикаментозную терапию проводили таблетированной формой преднизолона в дозах 30 и 60 мг/сут. Прием преднизолона в стартовой дозе продолжался до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов, снижение дозы осуществлялось на 5 мг каждые 7–10 дней до полной отмены. Дополнительно оценивали состояние углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин, гликемический профиль), по показаниям проводили денситометрию.

Основной исход исследования

Эффективность терапии ГК оценивали по времени достижения эутиреоза, длительности тирео-

токсикоза, частоте повторных волн деструкции и рецидивов.

Дополнительные исходы исследования

Проводился поиск потенциальных предикторов отсроченного ответа на терапию, тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза.

Методы регистрации исходов

Подтверждением АмИТ2 служили уровни ТТГ $< 0,4$ мЕд/л, свТ4 $> 23,2$ пмоль/л при уровне свТ3 в сыворотке крови в пределах референсного диапазона (3,5–6,5 пмоль/л) или выше, отсутствие усиления кровотока при доплерографии, низкий ($< 1\%$) захват $^{99m}\text{TcO}_4$ по результатам скintiграфии щитовидной железы.

Уровни ТТГ (референс 0,4–4,0 мкМЕ/мл), свТ4 (референс 11,5–23,2 пмоль/л) определяли иммунохемилюминесцентным методом (набор Immulite, США), свТ3 (референс 3,5–6,5 пмоль/л) – также иммунохемилюминесцентным методом (набор Bayer-ACS:180, ФРГ), АТ-ТПО (референс 0–60 МЕ/мл) – иммуноферментным методом (набор «Хема-Медика», Россия), АТ-рТТГ (референс 0–1 МЕ/л) – радиорецепторным методом (набор CIS Bio International, Франция). Уровень глюкозы плазмы натощак (референс 4,0–6,0 ммоль/л) измеряли глюкозофосфатным методом с помощью анализатора Synchron Clinical System CX9 (Beckman, США), уровень гликированного гемоглобина (референс $\leq 6,0$ ммоль/л) – с использованием жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выполняли на аппарате Voluson 730 Pro (General Electric, США), скintiграфию щитовидной железы с $^{99m}\text{TcO}_4$ – с помощью вращающейся гамма-камеры GE 400T (General Electric, США). Индивидуальный 10-летний риск низкотравматичного перелома оценивали с использованием алгоритма FRAX (англ. fracture risk assessment tool – инструмент оценки риска перелома). При необходимости проводили денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости рентгеновским костным денситометром LUNAR iDXA (GE HealthCare, Россия).

Ремиссия АмИТ2 подразумевала достижение эутиреоза – нормализации сывороточных уровней свТ4, свТ3 с последующим восстановлением референсного значения ТТГ $> 0,4$ мЕд/л. Повторная волна деструкции регистрировалась при повышении уровня тиреоидных гормонов после предшествующей лабораторно подтвержденной тенденции к их снижению на фоне приема неизменной



стартовой дозы преднизолона. Рецидивом считалось превышение референсного уровня тиреоидных гормонов на фоне снижения дозы преднизолона или после его отмены.

Этическая экспертиза

Протокол исследования и форма информированного согласия одобрены на заседании комитета по этике при ассоциации медфармвузов при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 10-08 от 11.12.2008). Письменное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Проверку количественных данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка и по величине асимметрии и эксцесса. Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде медианы, интерквартильного диапазона (Me [Q1; Q3]), для категориальных – в процентах. Значимость различий между группами для количественных данных определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивали с помощью критерия Фридмана. Анализ номинальных данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки связи переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки влияния факторов на выживаемость (время достижения эутиреоза на фоне терапии ГК, длительность тиреотоксикоза) применяли метод Каплана – Мейера с использованием логрангового критерия Мантела – Кокса. Построение прогностических моделей производили методом парной линейной регрессии, бинарной логистической регрессии с последующим ROC-анализом (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлен при помощи пакета статистических программ SPSS v. 26 (SPSS, США).

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 44 пациента с АмИТ2: 29 мужчин (65,9%) и 15 женщин (34,1%). В обеих группах отмечалось преобладание мужчин в соотношении 2:1. Выраженная декомпенсация сердечно-сосудистой патологии наблюдалась

у 11/44 (25%) больных. Немедикаментозное восстановление сердечного ритма в анамнезе проводилось 12 (27,3%) пациентам: электрическая кардиоверсия – 6 (13,6%), радиочастотная абляция – 3 (6,8%), имплантация искусственного водителя ритма – 3 (6,8%). Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, имеющимся сердечно-сосудистым и сопутствующим заболеваниям (табл. 1). Не отмечалось статистически значимых различий между группами по суточной, кумулятивной дозе и длительности приема амиодарона (минимальный интервал составил 8 недель, у 2 пациентов максимальный интервал был 304 и 314 недель). В 13/44 (29,5%) случаев терапия амиодароном была завершена до развития тиреотоксикоза, после подтверждения АмИТ2 прием препарата был сохранен у 2/44 (4,5%) пациентов.

Основные результаты исследования

Статистически значимое снижение уровней свободных фракций тиреоидных гормонов через 1 месяц терапии преднизолоном наблюдалось в обеих группах. В группе активного контроля (30 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз был достигнут у 1 (4,5%) пациента, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}} = 0,249$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}} = 0,048$; еще через 2 недели – у 10 (45,5%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}} = 0,013$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}} = 0,013$; таким образом, в течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у 11 (50,0%) больных, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} < 0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$. В основной группе (60 мг преднизолона) через 2 недели терапии эутиреоз отмечался у 4 (18,2%) пациентов, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК2нед}} = 0,020$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК2нед}} < 0,001$; еще через 2 недели – у 8 (36,4%), $p_{\text{свТ4ГК2нед-свТ4ГК1мес}} = 1,000$, $p_{\text{свТ3ГК2нед-свТ3ГК1мес}} = 1,000$; через 1 месяц терапии (30 дней) эутиреоз был достигнут у 12 (54,5%) больных, $p_{\text{свТ4ГК-свТ4ГК1мес}} = 0,001$, $p_{\text{свТ3ГК-свТ3ГК1мес}} < 0,001$. Динамика снижения уровня тиреоидных гормонов отражена на рис. 1 и 2. Более быстрый темп снижения уровня свТ3 в первые 2 недели терапии зарегистрирован в группе приема 60 мг преднизолона ($p = 0,034$).

Время достижения эутиреоза в группах было сопоставлено с помощью кривых Каплана – Мейера (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859). Медиана срока достижения эутиреоза у пациентов, получавших 30 мг преднизолона, составила $30,0 \pm 3,2$ (95% доверительный интервал (ДИ) 23,7–36,3) дня, средний срок – $51,9 \pm 7,8$ (95% ДИ 36,7–67,2) дня; в группе 60 мг преднизолона – $28,0 \pm 6,6$ (95% ДИ 15,1–40,9) дня, средний срок – $49,7 \pm 8,8$ (95% ДИ 39,4–62,2) дня. Медиана срока в общей когорте составила $30,0 \pm 1,5$ (95% ДИ 27,1–32,9)



Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
Пол, n (%):			1,000
мужчины	15 (68,2)	14 (63,6)	
женщины	7 (31,8)	8 (36,4)	
Возраст, лет	54,5 [51,0; 62,0]	56,0 [48,0; 60,0]	0,559
НРС, n (%):			
предсердные	12 (54,5)	16 (72,7)	0,424
желудочковые	4 (18,2)	3 (13,6)	
комбинированные	6 (27,3)	3 (13,6)	
Стенокардия II, III ФК, n (%)	5 (22,7)	5 (22,7)	1,000
ХСН II, III ФК NYHA, n (%)	11 (50,0)	6 (27,3)	0,215
ФВЛЖ, %	58,0 [43,0; 65,0]	62,0 [56,0; 64,0]	0,396
ХСН _{инФВЛЖ} , n (%)	5 (22,7)	2 (9,1)	0,412
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (72,7)	15 (68,2)	1,000
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (13,6)	1 (4,5)	0,607
Инсульт, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
Миокардит, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Порок сердца, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
ИМТ, кг/м ²	26,0 [22,8; 29,2]	25,4 [24,4; 29,3]	0,963
СД2, n (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	1,000
СКФ _{СКД-ЕРИ} , мл/мин/1,73 м ²	77,8 [71,0; 92,8]	75,3 [67,9; 85,6]	0,313
10-летний абсолютный риск переломов:			
основных	5,8 [4,5; 8,7]	6,1 [5,2; 8,0]	0,698
проксимального отдела бедренной кости	0,6 [0,3; 2,3]	0,9 [0,5; 1,4]	0,989
Денситометрия, n (%):	8 (36,4)	13 (59,1)	0,227
Т-критерий в поясничных позвонках, CO	-1,8 [-2,0; -1,1]	-1,2 [-1,9; -1,0]	0,645
Т-критерий в проксимальном отделе бедренной кости, CO	-1,9 [-2,2; -1,3]	-1,1 [-1,6; -1,0]	0,104
Структурные изменения ЩЖ, n (%):			
нет	16 (72,7)	19 (86,4)	
узловой зоб	3 (13,6)	2 (9,1)	0,348
многоузловой зоб	2 (9,1)	1 (4,5)	
диффузный зоб	1 (4,5)		
Длительность приема амиодарона, недели	104,0 [65,0; 121,0]	109,0 [78,0; 156,0]	0,185
Суточная доза амиодарона, мг	200 [200; 200]	200 [200; 200]	0,463
Кумулятивная доза амиодарона, г	146,3 [91,0; 182,0]	149,0 [109,2; 242,2]	0,227
Отмена амиодарона (до/при АмИТ2), n (%)	5 (22,7) / 15 (68,2)	8 (36,4) / 14 (63,6)	0,256
Время развития АмИТ2 от начала приема амиодарона, недели	107,0 [78,0; 130,0]	121,0 [89,0; 155,0]	0,133
Время развития АмИТ2 от отмены амиодарона, недели (n = 5)	29,5 [20,5; 34,0]	40,0 [21,5; 58,0] (n = 8)	0,570



ТТГ, мкМЕ/мл	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,09]	0,358
свТ4 _{манифест} пмоль/л	37,5 [30,5; 56,6]	39,7 [32,0; 60,9]	0,963
свТ3 _{манифест} пмоль/л	8,5 [6,9; 14,2]	10,7 [8,5; 13,0]	0,630
свТ4/свТ3 _{манифест}	4,3 [3,2; 4,7]	3,85 [3,5; 4,6]	0,860
свТ4 _{макс} пмоль/л	55,9 [42,9; 71,7]	52,1 [44,8; 70,7]	0,842
свТ3 _{макс} пмоль/л	10,6 [8,4; 19,6]	12,3 [10,8; 17,3]	0,330
свТ4/свТ3 _{макс}	4,8 [3,6; 5,2]	4,1 [3,4; 4,9]	0,405
свТ4 _{ГК} пмоль/л	44,3 [33,6; 63,6]	47,0 [38,9; 60,8]	0,573
свТ3 _{ГК} пмоль/л	8,7 [8,0; 14,9]	11,3 [10,1; 15,3]	0,057
свТ4 _{ГК2нед} пмоль/л	35,1 [26,6; 44,9]	30,8 [24,9; 41,5]	0,285
свТ3 _{ГК2нед} пмоль/л	6,8 [5,4; 9,8]	5,35 [4,3; 7,1]	0,034
свТ4 _{ГК1мес} пмоль/л	23,2 [19,4; 36,2]	23,2 [16,6; 35,3]	0,385
свТ3 _{ГК1мес} пмоль/л	5,2 [4,3; 7,1]	4,95 [4,2; 6,8]	0,888
свТ4 _{↓ГК} пмоль/л	21,6 [21,0; 23,0]	22,3 [19,4; 23,0]	0,934
свТ3 _{↓ГК} пмоль/л	4,6 [4,0; 5,3]	4,5 [3,8; 5,2]	0,690
АТ-ТПО, МЕ/мл	16,5 [14,0; 28,0]	16,0 [14,0; 24,0]	0,532
АТ-рТТГ, МЕ/мл	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,8]	0,802
Объем ЩЖ, мл	21,0 [16,7; 24,7]	18,5 [14,7; 21,8]	0,240
ИЗ _{99mTcO4} %	0,1 [0,1; 0,5]	0,2 [0,1; 0,5]	0,842
ГК _{клиничАМИТ2} дни	45,0 [27,0; 61,0]	42,5 [34,0; 65,0]	0,630
ГК _{лабАМИТ2} дни	14,0 [3,5; 25,0]	14,0 [7,0; 25,0]	0,680
Эутиреоз от начала терапии ГК, дни	27,0 [9,0; 30,0]	31,5 [21,0; 76,0]	0,316
Тяжесть АМИТ2, n (%):			
легкое течение	3 (13,6)	3 (13,6)	
умеренное течение	16 (72,7)	15 (68,2)	1,000
тяжелое течение	3 (13,6)	4 (18,1)	
АМИТ2 _{клинич} дни	89,0 [78,0; 123,0]	90,5 [54,0; 120,0]	0,405
АМИТ2 _{лаб} дни	70,0 [47,0; 102,0]	58,0 [40,5; 90,0]	0,411
Клин-лаб, дни	17,0 [14,0; 30,0]	20,0 [10,0; 45,0]	0,813

NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа; АМИТ2_{клинич} – длительность тиреотоксикоза от возникновения клинической симптоматики до нормализации уровней свободного тироксина и свободного трийодтиронина; АМИТ2_{лаб} – длительность тиреотоксикоза от лабораторного подтверждения до нормализации уровней свободных фракций тиреоидных гормонов; АТ-рТТГ – антитела к рецептору тиреотропного гормона; АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; ГК – глюкокортикоиды; ГК_{клиничАМИТ2} – время от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ГК_{лабАМИТ2} – время от лабораторного подтверждения тиреотоксикоза до назначения глюкокортикоидов; ИЗ_{99mTcO4} – индекс захвата технеция-99m-пертехнетата; ИМТ – индекс массы тела; клин-лаб – интервал между появлением клинических симптомов и лабораторным подтверждением тиреотоксикоза; НРС – нарушение ритма сердца; свТ3_{ГК} – уровень свободного трийодтиронина при назначении глюкокортикоидов; свТ3_{ГК2нед} – уровень свободного трийодтиронина через 2 недели терапии; свТ3_{ГК1мес} – уровень свободного трийодтиронина через 1 месяц терапии; свТ3_{↓ГК} – уровень свободного трийодтиронина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ3_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного трийодтиронина; свТ3_{манифест} – уровень свободного трийодтиронина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4_{ГК} – уровень свободного тироксина при назначении глюкокортикоидов; свТ4_{ГК2нед} – уровень свободного тироксина через 2 недели терапии; свТ4_{ГК1мес} – уровень свободного тироксина через 1 месяц терапии; свТ4_{↓ГК} – уровень свободного тироксина при снижении дозы глюкокортикоидов; свТ4_{макс} – максимальное регистрируемое значение свободного тироксина; свТ4_{манифест} – уровень свободного тироксина при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; свТ4/свТ3_{макс} – соотношение максимальных значений свободного тироксина к свободному трийодтирону; свТ4/свТ3_{манифест} – соотношение значений свободного тироксина к свободному трийодтирону при лабораторном подтверждении тиреотоксикоза; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; СКФ_{СКД-EPI} – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек); СО – стандартное отклонение; ТТГ – тиреотропный гормон; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХСН_{иФВЛЖ} – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ЩЖ – щитовидная железа; эутиреоз от начала терапии ГК – время достижения эутиреоза от начала терапии глюкокортикоидами

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3])

* Число пациентов, которым выполнено денситометрическое исследование

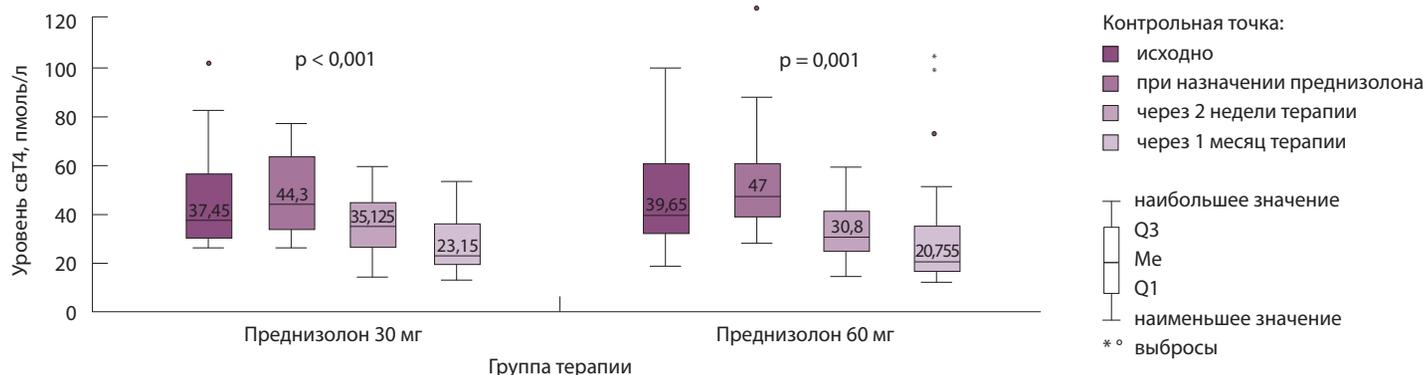


Рис. 1. Динамика уровня свободного тироксина (свТ4) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона

дня, среднее время – $50,8 \pm 5,8$ (95% ДИ 39,4–62,2) дня (рис. 3). Отсроченное достижение эутиреоза (> 30 дней приема ГК) отмечалось в обеих группах в 50% случаев: в группе 30 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 5 (22,7%) – более 90 дней, в группе 60 мг преднизолона – у 3 (13,6%) пациентов в течение 60 дней терапии, у 3 (13,6%) – 90 дней и у 4 (18,2%) – более 90 дней. Отсутствие смешанной формы АмИТ у пациентов с длительным достижением ремиссии (более 90 дней) подтверждалось результатами повторной скинтиграфии с $^{99m}\text{TcO}_4$ и оценкой уровня АТ-рТТГ в динамике.

В обеих группах терапии статистически значимых корреляционных связей между временем достижения эутиреоза и суточной, кумулятивной дозой амиодарона, длительностью его приема, уровнями свободных фракций тиреоидных гормонов при манифестации АмИТ2 не выявлено. Время достижения эутиреоза в группе 30 мг преднизолона коррелировало с временным интервалом от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза до назначения ГК ($\rho = -0,426$; $p = 0,048$). Однако зависимость не была подтверждена методом парной линейной регрессии ($p = 0,226$). При оценке зависимости времени

достижения эутиреоза от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) статистической значимости также не отмечено: логранговый критерий Мантла – Кокса 0,343. Время достижения эутиреоза в группе 60 мг преднизолона коррелировало с индексом массы тела (ИМТ) ($\rho = -0,475$; $p = 0,026$), временем назначения ГК после лабораторного подтверждения АмИТ2 ($\rho = -0,603$; $p = 0,003$) и объемом щитовидной железы ($\rho = -0,456$; $p = 0,033$). Зависимость подтверждена методом парной линейной регрессии только для ИМТ (коэффициент регрессии $B = -5$, $R = 0,472$, $R^2 = 0,223$; $p = 0,026$): увеличение массы тела на 1 кг предполагало уменьшение времени достижения эутиреоза на 5 дней. Не выявлено различия по времени достижения эутиреоза в зависимости от времени назначения ГК как внутри группы (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,283), так и между двумя группами терапии (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,155).

Статистически значимого различия по длительности АмИТ2 между группами терапии не отмечено (логранговый критерий Мантла – Кокса 0,813). Медиана длительности тиреотоксикоза в группе 30 мг преднизолона составила $88,0 \pm 5,3$

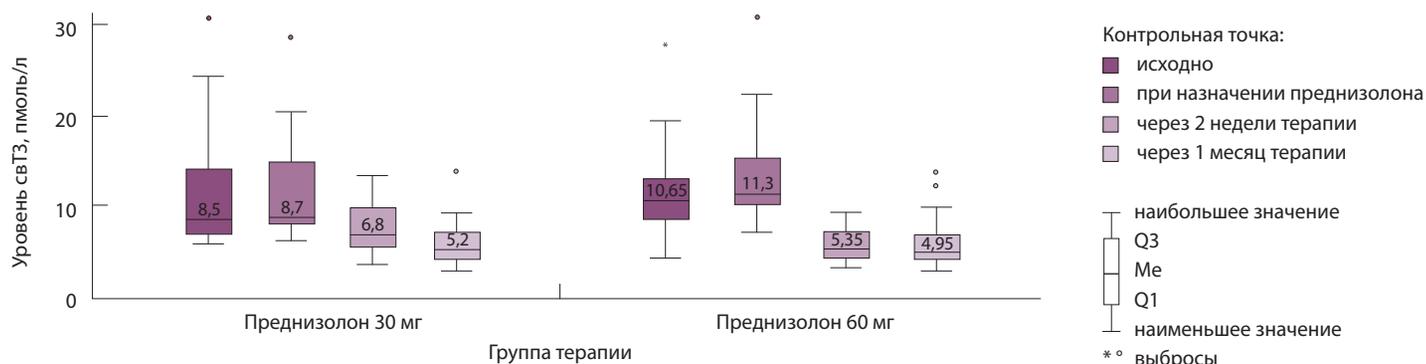


Рис. 2. Динамика уровня свободного трийодтиронина (свТ3) на фоне терапии разными стартовыми дозами преднизолона

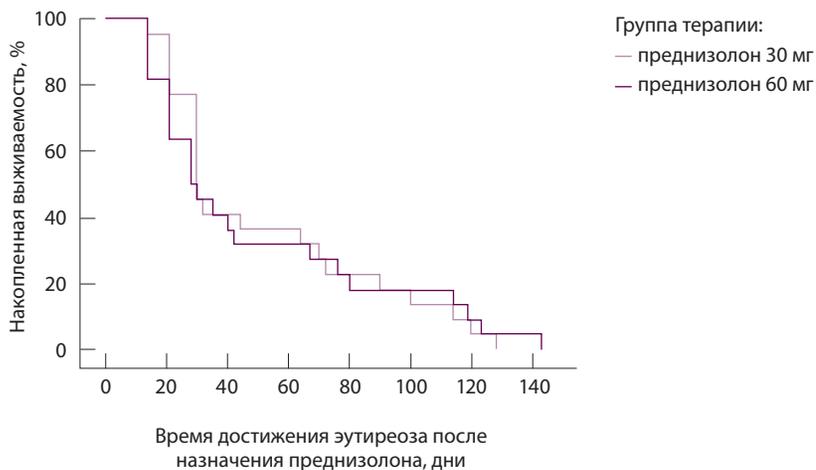


Рис. 3. Кривая Каплана – Мейера, характеризующая время достижения эутиреоза в зависимости от стартовой дозы преднизолона (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,859)

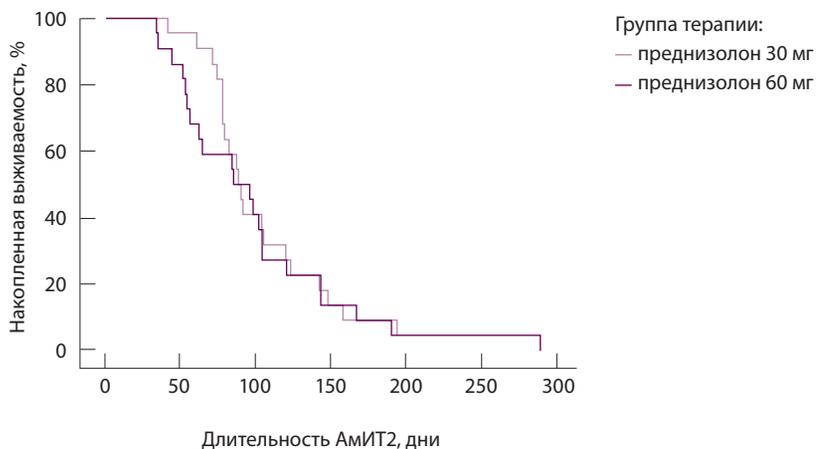


Рис. 4. Кривая Каплана – Мейера, характеризующая длительность амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа (АМИТ2) в зависимости от стартовой дозы преднизолона (логранговый критерий Мантела – Кокса 0,813)

(95% ДИ 77,7–98,3) дня, среднее время – $107,7 \pm 11,0$ (95% ДИ 86,1–129,3) дня; в группе 60 мг преднизолона – $85,0 \pm 19,9$ (95% ДИ 45,9–124,1) дня, среднее время – $99,0 \pm 12,8$ (95% ДИ 73,9–124,1) дня. Медиана длительности тиреотоксикоза в общей когорте – $88,0 \pm 6,6$ (95% ДИ 75,0–101,0) дня, среднее время – $103,3 \pm 8,4$ (95% ДИ 86,9–119,8) дня (рис. 4). В группе 30 мг преднизолона длительность АМИТ2 коррелировала с кумулятивной дозой амиодарона ($\rho = 0,499$; $p = 0,018$), временем от начала терапии амиодароном ($\rho = 0,443$; $p = 0,039$). Методом парной линейной регрессии подтверждена зависимость для кумулятивной дозы амиодарона (коэффициент регрессии

$B = 0,4$, $R = 0,472$, $R^2 = 0,223$; $p = 0,026$). В группе 60 мг преднизолона корреляция длительности АМИТ2 установлена с ИМТ ($\rho = -0,451$; $p = 0,035$), временем назначения ГК после возникновения клинической симптоматики ($\rho = 0,647$; $p = 0,001$). Зависимость подтверждена линейным регрессионным анализом: для ИМТ коэффициент регрессии $B = -7,4$, $R = 0,481$, $R^2 = 0,0231$; $p = 0,024$; для времени назначения ГК коэффициент регрессии $B = 1,3$, $R = 0,779$, $R^2 = 0,606$; $p < 0,001$. Различий по длительности АМИТ2 в зависимости от времени назначения ГК (менее или более 30 дней от возникновения клинической симптоматики тиреотоксикоза) как внутри каждой группы, так и между группами не отмечено: логранговый критерий Мантела – Кокса 0,408, 0,419 и 0,817 соответственно.

Повторные волны деструкции регистрировали у 10/44 (22,7%) пациентов. Рецидивы АМИТ2 возникли у 8/44 (18,2%) пациентов. В 2/8 (25%) случаев сохранялась принимаемая доза ГК, проводилось более медленное ее снижение до отмены, в 4/8 (50%) случаев осуществлялся возврат к стартовой дозе ГК и в 2/8 (25%) терапия ГК не возобновлялась (табл. 2).

Дополнительные результаты исследования Поиск факторов риска отсроченного достижения эутиреоза проводился в подгруппах: до 30 дней включительно и более 30 дней, до 60 дней включительно и более 60 дней, до 90 дней включительно и более 90 дней. Статистически значимых различий по клинико-демографическим данным между пациентами внутри каждой подгруппы не выявлено. Единственным предиктором было наличие повторных волн деструкции: при достижении эутиреоза более 60 дней (отношение шансов (ОШ) 34,7, 95% ДИ 3,7–321,8; $R^2 = 0,430$; $p = 0,002$), более 90 дней (ОШ 37,3, 95% ДИ 5,2–267,0; $R^2 = 0,507$; $p < 0,001$). Поиск факторов длительного течения АМИТ2 (более 90 дней) значимых результатов не дал.

Тяжесть тиреотоксикоза условно оценивалась по максимальным значениям свободных фракций тиреоидных гормонов. У 6 (13,6%) пациентов наблюдалось легкое течение АМИТ2 (свТ4 < 40 пмоль/л, свТ3 < 10 пмоль/л), у 31 (70,5%) – средней тяжести (свТ4 40–80 пмоль/л, свТ3 10–20 пмоль/л), у 7/44 (15,9%) – тяжелое (свТ4 > 80 пмоль/л, свТ3 > 20 пмоль/л). Подгруппы тяжелого и нетяжелого течения различались по возрасту ($p = 0,038$) и объему щитовидной железы ($p = 0,020$). При оценке предикторов статистически значимым был только возраст (ОШ 0,912, 95% ДИ 0,831–1,000, $p = 0,049$). Пороговое значение определено с помощью метода ROC-кривых: у пациентов в возрасте ≤ 54 лет

**Таблица 2.** Особенности клинического течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
ПВД, n (%)	4 (18,2)	6 (27,3)	0,721
ПВД от начала клинической симптоматики АМИТ2, дни	96,0 [84,5; 110,0]	81,0 [48,0; 128,0]	0,762
ПВД от назначения ГК, дни	53,5 [46,5; 69,5]	33,0 [21,0; 45,0]	0,038
свТ4 _{максПВД} пмоль/л	40,9 [36,8; 48,9]	48,3 [46,6; 77,9]	0,229
свТ3 _{максПВД} пмоль/л	8,3 [7,2; 9,2]	9,2 [7,1; 13,8]	0,730
Рецидив, n (%):			
на фоне снижения ГК	1 (4,5)	4 (18,2)	0,464
после отмены ГК	2 (9,0)	1 (4,5)	
Время от снижения дозы ГК, дни	27	61,0 [45,0; 78,5]	0,400
Доза ГК при рецидиве, мг	10	5,0 [5,0; 10,0]	1,000
Время от отмены ГК, дни	42,5 [21; 64]	75	0,667
свТ4 _{максРецидив} пмоль/л	32,3 [24,7; 36,2]	47,5 [29,6; 50,6]	0,262
свТ3 _{максРецидив} пмоль/л	5,4 [5,0; 6,2]	6,8 [5,9; 13,5]	0,250
Длительность рецидива, дни	39,0 [27,0; 49,5]	14,0 [14,0; 35,0]	0,250

АМИТ2 – амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа; ГК – глюкокортикоиды; ПВД – повторная волна деструкции; свТ3_{максПВД} – максимальное значение свободного трийодтиронина при повторной волне деструкции; свТ3_{максРецидив} – максимальное значение свободного трийодтиронина при рецидиве тиреотоксикоза; свТ4_{максПВД} – максимальное значение свободного тироксина при повторной волне деструкции; свТ4_{максРецидив} – максимальное значение свободного тироксина при рецидиве тиреотоксикоза. Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%), медианы и верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3])

прогнозировался высокий риск тяжелого течения АМИТ2 (AUC (англ. area under curve, площадь под кривой) $0,749 \pm 0,095$ (95% ДИ 0,562–0,936); $p = 0,038$; чувствительность 71,4%, специфичность 62,2%) (рис. 5).

Нежелательные явления

Значимых различий по частоте клинических проявлений гиперкортицизма между группами терапии не установлено (табл. 3). Однако при большей дозе ГК чаще встречалось наличие нескольких побочных эффектов у одного пациента и тяжесть их проявления была более выраженной. Инфекционные осложнения терапии ГК наблюдались только в группе 60 мг преднизолона: у 2/22 (9,1%) пациентов отмечался кандидоз (слизистой полости рта, уrogenитальный), проводилась антимикотическая терапия; у 1/22 (4,5%) пациента развился острый дивертикулит, осложненный формированием межкишечных абсцессов, потребовавший хирургического вмешательства, назначения антибактериальной терапии; у 1/22 (4,5%) – бурсит локтевого сустава, проводились вскрытие, дренирование, антибактериальная терапия. Исходно показания для антирезорбтивной терапии были у 12/44 (27,3%) пациентов. Все пациенты получали терапию препаратами кальция

и витамина D. Низкотравматичные переломы позвонков на фоне терапии ГК зарегистрированы у 2/44 (4,5%) пациентов через 2 месяца терапии ГК, проводилось консервативное лечение. Негативных сердечно-сосудистых исходов не было.

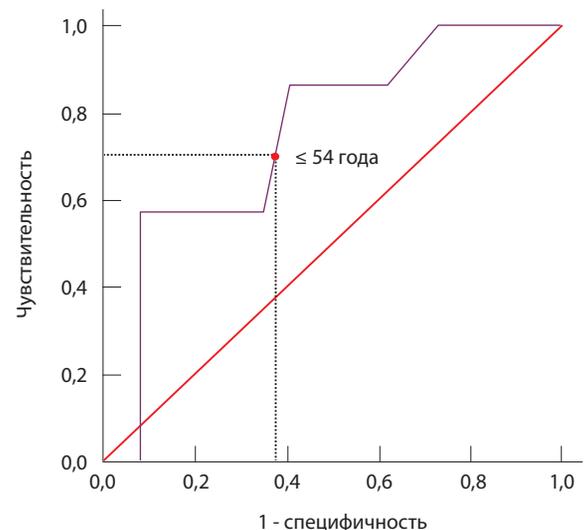


Рис. 5. ROC-кривая вероятности тяжелого течения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 2-го типа в зависимости от возраста

**Таблица 3.** Побочные эффекты терапии глюкокортикоидами

Параметр	Группа терапии		Значение p
	преднизолон 30 мг (n = 22)	преднизолон 60 мг (n = 22)	
Число пациентов, n (%)	14 (63,6)	16 (72,7)	0,747
Гипергликемия, n (%):			
нарушение толерантности к глюкозе	3 (13,6)	6 (27,3)	0,457
сахарный диабет	2 (9,1)	7 (31,8)	0,132
Проксимальная миопатия, n (%)	9 (40,9)	14 (63,6)	0,227
Перелом, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Инфекционный процесс, n (%)	–	4 (18,52)	0,108
Легкое образование гематом, n (%)	3 (13,6)	4 (18,2)	1,000
Акне, n (%)	1 (4,5)	1 (4,5)	1,000
Изменение внешности, n (%)	2 (9,1)	6 (27,3)	0,240
Сочетание побочных явлений, n (%)	5 (22,7)	14 (63,6)	0,014

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и их доли от общего числа в группе (%)

Обсуждение

В представленном исследовании впервые проведена оценка эффективности и безопасности терапии АмИТ2 разными стартовыми дозами таблетированной формы преднизолона. Двукратное увеличение дозы преднизолона не способствовало быстрому достижению эутиреоза и сокращению длительности тиреотоксикоза, не оказывало влияния на частоту повторных волн деструкции и рецидивов. Среди потенциальных прогностических факторов тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза выделены возраст, ИМТ и кумулятивная доза амиодарона.

Оценки дозозависимого эффекта таблетированных ГК при лечении АмИТ2 не проводилось. Что касается опубликованных к настоящему времени работ других исследователей, то F. Bogazzi и соавт. использовали среднюю стартовую дозу преднизолона – 0,5 мг/кг массы тела (40 [30; 40] мг/сут) [21, 23, 24], M. Isaacs и соавт. – 40 [35; 50] мг/сут [25], и она была хаотична распределена в выборках. Отмечен более ранний подход к снижению дозы ГК: на 0,1 мг/кг каждые 7–15 дней, полная отмена препарата – после достижения эутиреоза [21, 23, 24]. В исследованиях отсутствует описание частоты побочных эффектов ГК, возникновения повторных волн деструкции. Прогностические факторы времени достижения эутиреоза на фоне терапии ГК (зависимость от уровня свТ4 и объема щитовидной железы) отражены в единственном проспективном анализе F. Bogazzi и соавт. [21].

В данной работе особенностью полученной в результате рандомизации выборки была достаточная однородность групп по составу и основным клинико-лабораторным характеристикам, что позволило

более полно и точно провести сравнительный анализ эффективности терапии. Разницы между группами по времени достижения эутиреоза выявлено не было. В течение 1 месяца (30 дней) терапии эутиреоз был достигнут у половины пациентов: в группе 30 мг преднизолона – плавно с большей частотой на 3-й и 4-й неделе, в группе 60 мг – на 2-й и 3-й неделе с большей скоростью конверсии свТ3 в первые 2 недели. Медиана времени достижения эутиреоза 30,0 [21,0; 74,0] дня сопоставима с результатами проведенного ранее ретроспективного исследования (27–51 день) [22] и данными других исследователей (28–40 дней) [21, 24, 26, 27]. Значимость возраста как предиктора терапевтического ответа, выявленную в ретроспективной части работы [22], на данном этапе подтвердить не удалось, прогностическая значимость получена только для ИМТ. Вероятно, это обусловлено меньшими значениями возраста пациентов и вариабельности в выборке. Различий по длительности тиреотоксикоза между группами также не обнаружено. Медиана 89,0 [67,5; 121,5] дня сопоставима с результатами ретроспективной части нашего исследования (78–102,5 дня) [22] и работ других исследователей [21, 25, 28]: 35–180 дней. Установлена статистическая значимость ИМТ и кумулятивной дозы амиодарона как факторов, влияющих на длительность АмИТ2, возраста младше 54 лет – как предиктора тяжелого течения тиреотоксикоза. Так же, как и в ретроспективной части работы [22], взаимосвязь уровня свТ4 и объема щитовидной железы с ответом на медикаментозную терапию не подтверждена.

Ограничения настоящего исследования связаны с небольшим объемом выборки, необходимостью повышения диагностической эффективности полученных прогностических моделей.



Заключение

Ведение пациентов с АМИТ2, подверженных высокому риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, остается сложной клинической задачей. В настоящее время в качестве оптимального варианта терапии следует рассматривать применение средних доз ГК (не более 30 мг/сут). Среди предикторов неблагоприятного клинического течения АМИТ2 потенциальное значение имеют возраст и ИМТ (обратная зависимость), а также кумулятивная доза амиодарона (прямая зависимость): более молодой возраст, меньший ИМТ и большая накопленная доза амиодарона сопряжены

с большим риском тяжелого и длительного течения тиреотоксикоза, отсроченного ответа на терапию преднизолоном. Полученные данные создают основу для разработки персонализированного подхода к ведению данной категории пациентов. Возможность прогнозировать краткосрочность терапевтического ответа, длительность тиреотоксикоза, скорость прогрессирования имеющегося сердечно-сосудистого заболевания, частоту и тяжесть проявлений побочных эффектов терапии играет важную роль при выборе оптимальной тактики ведения пациента. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Ермолаева А.С. – сбор и обработка материала, формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, написание текста статьи; Фадеев В.В. – научное

руководство исследованием, редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что им надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за консультативное сопровождение пациентов д-ру мед. наук, профессору кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Благовой Ольге Владимировне.

Список литературы / References

1. Гетман СИ. Распространенность нарушения ритма сердца и проводимости среди обратившихся за медицинской помощью к кардиологу на амбулаторном этапе. Кардиология. 2018;58(6):20–28. doi: 10.18087/cardio.2018.6.10130.
2. Getman SI. [Characteristics of disturbances of heart rhythm and conduction among patients attending consultation of a cardiologist at ambulatory stage]. Kardiologiya. 2018;58(6):20–28. Russian. doi: 10.18087/cardio.2018.6.10130.
3. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217–221. doi: 10.1177/1747493019897870.
4. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ, Давтян КВ, Драпкина ОМ, Кропачева ЕС, Кучинская ЕА, Лайович ЛЮ, Миронов НЮ, Мишина ИЕ, Панченко ЕП, Ревишвили АШ, Рзаев ФГ, Татарский БА, Уцумуева МД, Шахматова ОО, Шлевков НБ, Шпектор АВ, Андреев ДА, Артюхина ЕА, Барбараш ОЛ, Галявич АС, Дупляков ДВ, Зенин СА, Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Новикова НА, Попов СВ, Филатов АГ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
5. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV, Davtyan KV, Drapkina OM, Kropacheva ES, Kuchinskaya EA, Lajovich LYu, Mironov NYu, Mishina IE, Panchenko EP, Revishvili AS, Rzaev FG, Tatarsky BA, Utsumueva MD, Shakhmatova OO, Shlevkov NB, Shpektor AV, Andreev DA, Artyukhina EA, Barbarash OL, Galyavich AS, Duplyakov DV, Zenin SA, Lebedev DS, Mikhailov EN, Novikova NA, Popov SV, Filatov AG, Shlyakhto EV, Shubik YuV. [2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter]. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
6. Ермолаева АС, Бякина ОА, Сыч ЮП, Копылов ФЮ, Фадеев ВВ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2-го типа: предикторы и варианты терапии. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):156–165. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.
7. Ermolaeva AS, Biakina OA, Sytch JP, Kopylov PYu, Fadeev VV. [Amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: predictors and treatment options]. Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(2):156–165. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-018.
8. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, Неминуций НМ, Голухова ЕЗ, Бабочкин ВЕ, Березницкая ВВ, Васичкина ЕС, Гарькина СВ, Голицын СП, Давтян КВ, Дупляков ДВ, Заклязьминская ЕВ, Зенин СА, Иваницкий ЭА, Ильдарова РА, Колятова ВН, Костарева АА, Кучинская ЕА, Лайович (Нестеренко) ЛЮ, Лебедева ВК, Любимцева ТА, Макаров ЛМ, Мамчур СЕ, Медведев ММ, Миронов НЮ, Митрофанова ЛБ, Попов СВ, Ревишвили АШ, Рзаев ФГ, Романов АВ, Татарский РБ, Термососов СА, Уцумуева МД, Харлап МС, Царегородцев ДА, Школьникова МА, Шлевков НБ, Шляхто ЕВ, Шубик ЮВ, Яшин СМ. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
9. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, Golukhova EZ, Babokin VE, Bereznitskaya VV, Vasichkina ES, Garkina SV, Golitsyn SP, Davtyan KV, Duplyakov DV, Zaklyazminskaya EV, Zenin SA, Ivanitsky EA, Ildarova RA, Komolyatova VN, Kostareva AA, Kuchinskaya EA, Lajovich (Nesterenko) LYu, Lebedeva VK, Lyubimtseva TA, Makarov LM, Mamchur SE, Medvedev MM, Mironov NYu, Mitrofanova LB, Popov SV, Revishvili AS, Rzaev FG, Romanov AB, Tatarsky RB, Termosesov SA, Utsumueva MD, Kharlap MS, Tsaregorodtsev DA, Shkolnikova MA, Shlevkov NB, Shlyakhto EV, Shubik YuV, Yashin SM. [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death.

- 2020 Clinical guidelines]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4600. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4600.
6. Mujović N, Dobrev D, Marinković M, Russo V, Potpara TS. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacol Res*. 2020;151:104521. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Menger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraal A, Volterrani M; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
8. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(5):285–295. doi: 10.1016/j.tcm.2018.09.005.
9. Лебедев ДС, Михайлов ЕН, ред. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца. М.: Российское кардиологическое общество; 2021. 116 с. Lebedev DS, Mikhailov EN, editors. *The Algorithms for the management of patients with heart arrhythmias*. Moscow: Russian Society of Cardiology; 2021. 116 p. Russian.
10. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7(2):55–66. doi: 10.1159/000486957.
11. Гринева ЕН, Цой УА, Каронова ТЛ, Андрейченко ТВ, Богданова ГА, Ванушко ВЭ, Далматова АБ, Данилов ИН, Иваниха ЕВ, Лебедев ДС, Малахова ТВ, Михайлов ЕН, Рыжкова ДВ, Татарский БА, Трошина ЕА, Фадеев ВВ. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению амиодарон-индуцированной дисфункции щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2020;16(2):12–24. doi: 10.14341/ket12693. Grineva EN, Tsoy UA, Karonova TL, Andreychenko TV, Bogdanova GA, Vanushko VE, Dalmatova AB, Danilov IN, Ivanikha EV, Lebedev DS, Malakhova TV, Mikhaylov EN, Ryzhkova DV, Tatarskiy BA, Troshina EA, Fadeev VV. [Draft of the Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of amiodarone-induced thyroid dysfunction]. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2020;16(2):12–24. Russian. doi: 10.14341/ket12693.
12. Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol* (Paris). 2021;82(3–4):163–166. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.009.
13. Трошина ЕА, Панфилова ЕА, Михина МС, Ким ИВ, Сеношкина ЕС, Глибка АА, Шифман БМ, Ларина АА, Шеремета МС, Дегтярев МВ, Румянцев ПО, Кузнецов НС, Мельниченко ГА, Дедов ИИ. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):57–83. doi: 10.14341/probl12747. Troshina EA, Panfilova EA, Mikhina MS, Kim IV, Senyushkina ES, Glibka AA, Shifman BM, Larina AA, Sheremeta MS, Degtyarev MV, Rummyanov PO, Kuznetsov NS, Melnichenko GA, Dedov II. [Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis)]. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):57–83. Russian. doi: 10.14341/probl12747.
14. Elshimy G, Alsayed M, Targovnik J, Sidarous G, Milas KM. The use of ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (sestaMIBI) uptake on scintigraphy (^{99m}STS) in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Case series and review of the literature. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:2493460. doi: 10.1155/2020/2493460.
15. Cappellani D, Marconcini G, Manetti L, Bartalena L, Bogazzi F. Real-life data on the effect of medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis on CV events and hospitalizations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(6):1298–1307. doi: 10.1210/clinem/dgac756.
16. Cappellani D, Bartalena L, Bogazzi F. Short review: Novel concepts in the approach to patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(2):275–283. doi: 10.1007/s40618-023-02168-3.
17. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Oswald S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(24):2350–2355.
18. Yamamoto JM, Katz PM, Bras JAF, Shafer LA, Leung AA, Ravandi A, Cordova FJ. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in heart failure with a reduced ejection fraction: A retrospective cohort study. *Health Sci Rep*. 2018;1(5):e36. doi: 10.1002/hsr2.36.
19. Campi I, Perego GB, Ravogli A, Groppelli A, Parati G, Persani L, Fugazzola L. Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as a treatment for poorly responsive type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(5):519–524. doi: 10.1530/EJE-19-0515.
20. Cappellani D, Urbani C, Manetti L, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. Effect of high-dose intravenous glucocorticoid therapy on serum thyroid hormone concentrations in type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: An exploratory study. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1637–1643. doi: 10.1007/s40618-020-01252-2.
21. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):556–562. doi: 10.1210/jc.2006-2059.
22. Ермолаева АС, Фадеев ВВ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа: ретроспективный анализ эффективности терапии глюкокортикоидами. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(6):17–27. doi: 10.14341/probl13267. Ermolaeva AS, Fadeev VV. [Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: efficacy of glucocorticoid therapy, a retrospective analysis]. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):17–27. Russian. doi: 10.14341/probl13267.
23. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis treated with prednisone: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3374–3380. doi: 10.1210/jc.2011-1678.
24. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: A matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3757–3762. doi: 10.1210/jc.2009-0940.
25. Isaacs M, Costin M, Bova R, Barrett HL, Hefernan D, Samaras K, Greenfield JR. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis at a cardiac transplantation centre. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:482. doi: 10.3389/fendo.2018.00482.
26. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RPF, Links TP, Wiersinga WM. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: A randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):499–506. doi: 10.1210/jc.2011-2390.
27. Patel N, Inder WJ, Sullivan C, Kaye G. An audit of amiodarone-induced thyrotoxicosis – do anti-thyroid drugs alone provide adequate treatment? *Heart Lung Circ*. 2014;23:549–554. doi: 10.1016/j.hlc.2014.01.013.
28. Cappellani D, Papini P, Pingitore A, Tomisti L, Mantuano M, Di Certo AM, Manetti L, Marconcini G, Scattina I, Urbani C, Morganti R, Marcocci C, Materazzi G, Iervasi G, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. Comparison between total thyroidectomy and medical therapy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(1):dgz041. doi: 10.1210/clinem/dgz041.



Efficacy of tablet glucocorticoids depending on their starting dose in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a prospective randomized study

A.S. Ermolaeva¹ • V.V. Fadeev¹

Background: Glucocorticoids are the first-line pharmacotherapy for amiodarone-induced destructive thyroiditis. Despite the availability of clinical guidelines, there is no unified approach to patient management (indications for prescription, starting dose, duration of therapy and withdrawal algorithm). The issues of dose-dependent effect of glucocorticoids, verification of factor of delayed treatment response, prediction of severity and duration of thyrotoxicosis remain unresolved.

Aim: To evaluate the efficacy of various regimens of tablet glucocorticoids in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis.

Methods: This was a prospective randomized open-label comparative controlled trial of the efficacy of two starting doses of prednisolone 30 mg (n = 22) and 60 (n = 22) mg daily. The study groups were comparable for gender (men to women ratio 2:1), age, anthropometric and main clinical and laboratory characteristics. After euthyroidism has been achieved, thyroid function was assessed twice at 1 and 2 months during the dose reduction and at 1, 3, 6, 9, and 12 months after prednisolone withdrawal. The follow up was 15 to 24 months. The efficacy of therapy was evaluated by the time to euthyroidism, thyrotoxicosis duration, rate of recurrent waves of destruction and relapses. We looked for predictors of delayed treatment response and severe and prolonged thyrotoxicosis.

Results: There were no significant differences in the time to euthyroidism (Mantel-Cox log rank test 0.859), duration of thyrotoxicosis (Mantel-Cox log rank test 0.813), rate of recurrent waves of destruction (0.721) and relapses (0.464). Within 30 days of therapy, remission was obtained in 11/22 (50.0%) patients in active control group (prednisolone 30 mg) and in 12/22 (54.5%) patients in the 60 mg

group. Delayed response (> 60 days) was defined by recurrent waves of destruction (RR = 34.7, 95% CI: 3.7–321.8; $R^2 = 0.430$; $p = 0.002$). High risk of severe thyrotoxicosis was predicted by the age ≤ 54 years (AUC 0.749 ± 0.095 , 95% CI: 0.562–0.936; $p = 0.038$; sensitivity 71.4%, specificity 62.2%). The duration of thyrotoxicosis was associated with body mass index (B = -7.4, R = 0.481, $R^2 = 0.0231$; $p = 0.024$) and cumulative amiodarone dose (B = 0.4, R = 0.472, $R^2 = 0.223$; $p = 0.026$). A combination of adverse events (hyperglycemia, infection, proximal myopathy, change in appearance, hematomas) and their severity were more frequent in the patients who had received the 60 mg prednisolone starting dose ($p = 0.014$).

Conclusion: Compared to lower doses, the use of high doses of glucocorticoids is associated with a greater severity of side effects and does not ensure any significant acceleration of thyrotoxicosis remission. The potential factors of unfavorable clinical course of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis are age, body mass index, and cumulative dose of amiodarone.

Key words: amiodarone, thyroid, type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis, glucocorticoids, predictors, adverse events

For citation: Ermolaeva AS, Fadeev VV. Efficacy of tablet glucocorticoids depending on their starting dose in patients with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a prospective randomized study. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(4):213–225. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-018.

Received 10 July 2024; revised 25 July 2024; accepted 31 July 2024; published online 21 August 2024

Alexandra S. Ermolaeva – MD, Endocrinologist, Endocrinology Therapeutic Department No. 2, University Clinical Hospital No. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6471-8252>
✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: a.s.arkhipova@inbox.ru

Valentin V. Fadeev – MD, PhD, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Endocrinology No. 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>.
E-mail: walfad@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Author's contribution

Ermolaeva A.S., data collection and management, including the electronic database, statistical analysis and analysis of the results, text writing; Fadeev V.V., scientific supervision of the study, editing and final approval of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge O.V. Blagova, MD, PhD, Professor of Chair of Internal Diseases No. 1 (N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine) for patient counseling.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation



Оригинальная статья

Разработка и валидация анкеты для выявления факторов риска суставного синдрома и связанных с ним состояний с использованием визуализации – АРТРОВИЗ

Георгинова О.А.¹ • Савина А.Д.¹ • Краснова Т.Н.¹ • Габбасова Л.А.¹ • Армаганов А.Г.¹

Обоснование. Важность своевременной диагностики ревматических заболеваний не вызывает сомнения. Однако в реальной практике время от появления первых симптомов до ревматологического обследования и назначения лечения часто превышает «окно возможностей» в контроле болезни. На данный момент не существует русскоязычного опросника, который позволял бы врачу первичного звена здравоохранения заподозрить наличие ревматического заболевания, дебютирующего с суставного синдрома.

Цель – разработка, валидация и апробация опросника-самоотчета для выявления факторов риска суставной патологии и связанных с этим состояний.

Материал и методы. На базе Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ им. М.В. Ломоносова) в период с ноября 2022 по апрель 2024 г. проведено исследование разработанного в МГУ им. М.В. Ломоносова опросника «Анкета для выявления факторов риска суставного синдрома и связанных с ним состояний с использованием Визуализации» (АРТРОВИЗ), направленного на раннее выявление как суставного синдрома, так и связанных с ним коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным уровнем мочевой кислоты (гиперурикемией) в сыворотке крови. Первоначальную тест-версию опросника проверяли в фокус-группе респондентов (n = 20), пришедших на диспансеризацию. По результатам оценки лицевой валидности тест-версии опросника внесены первичные исправления в формулировки 10 вопросов. На втором этапе оценивали первичную валидность и надежность

опросника в группе пациентов (n = 41), наблюдавшихся у врача-ревматолога. На третьем этапе в опросе участвовали 828 респондентов (408 мужчин и 420 женщин, медиана возраста – 19 [18,0; 20,0] лет; 21% имели суставной синдром), проходивших плановую диспансеризацию. В итоговую обработку включено 827 анкет (одна исключена из-за дефектов заполнения). Оценивали надежность, лицевую и дискриминативную валидность, чувствительность и специфичность опросника (метод ROC-кривых).

Результаты. Опросник для самостоятельного заполнения пациентами АРТРОВИЗ включает 24 вопроса, нацеленных на сбор социально-демографических данных, определение факторов риска неинфекционных заболеваний, оценку наследственности пациента, выявление жалоб со стороны различных систем организма, получение сведений о приеме лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, гипотензивные препараты, глюкокортикостероиды, химиотерапевтические средства и лучевая терапия), а также дополнительный вопрос для женщин – о патологически протекающей беременности. Наличие в анкете визуального ряда (цветные фотоиллюстрации) позволяет заподозрить у пациента клинические признаки аутоиммунного (псориаз, синдром Рейно) и воспалительного ревматического заболевания (подагра), а также провести дифференциальную диагностику суставного синдрома.

При оценке лицевой валидности количество пропущенных ответов на всем массиве анкеты составило 3,42%, полностью на все вопросы ответили 62,85% респондентов. Получена хорошая

дискриминативная валидность опросника. ROC-анализ показал высокое соответствие между результатом анкетирования и наличием суставного синдрома: площадь под кривой (AUC) равнялась 0,884. Коэффициент α Кронбаха составил 0,798, что достаточно для медицинского опросника.

Заключение. Проведена апробация и стандартизация анкеты по выявлению факторов риска суставного синдрома и связанных с ним сопутствующих состояний посредством оценки ее валидности и надежности. Опросник АРТРОВИЗ как шкала самоотчета может найти применение в первичном звене здравоохранения как инструмент, помогающий врачам общей практики и терапевтам определить дальнейшую маршрутизацию пациентов к соответствующим специалистам.

Ключевые слова: анкетирование, опросник, валидация, стандартизация, суставной синдром, мочевая кислота, гиперурикемия, раннее выявление заболеваний, профилактический медицинский осмотр

Для цитирования: Георгинова ОА, Савина АД, Краснова ТН, Габбасова ЛА, Армаганов АГ. Разработка и валидация анкеты для выявления факторов риска суставного синдрома и связанных с ним состояний с использованием визуализации – АРТРОВИЗ. Альманах клинической медицины. 2024;52(4):226–240. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-022

Поступила 31.01.2024; доработана 09.08.2024; принята к публикации 04.09.2024; опубликована онлайн 24.09.2024



Важность своевременной диагностики ревматических заболеваний не вызывает сомнения, однако нередко от момента обращения пациента за медицинской помощью до осмотра ревматологом и начала лечения проходит значительное время [1–5]. Во многих странах мира краеугольным камнем системы здравоохранения признано качество медицинской помощи и уделяется большое внимание оценке его компонентов [1, 6–9]. Взаимодействие между врачом первичного звена и узким специалистом – ключевая организационная особенность многих моделей систем здравоохранения, которая играет решающую роль в обеспечении качественной медицинской помощи¹ [8, 10]. Залогом успешного лечения пациентов ревматического профиля считается максимально раннее выявление признаков заболевания. Это позволяет уложиться в «окно возможностей», то есть в короткий промежуток времени между началом болезни и шансом установления контроля над ней – до того, как наступят необратимые изменения [1, 3, 7, 8]. Своевременное направление пациента с подозрением на ревматическое заболевание от врача общей практики к врачу-ревматологу имеет значение не только для самого пациента, но и для лечебного учреждения, а также для всей системы медицинской помощи в целом, поскольку позволяет регулировать расходы на здравоохранение [1, 8].

На фоне неуклонного роста заболеваемости ревматическими болезнями такие факторы, как дефицит врачей-ревматологов, низкая обращаемость пациентов к ревматологам вследствие удаленности места жительства от специализированных медицинских центров и ненадлежащий уровень подготовки врачей первичного звена в области ревматологии, приводят к серьезным дефектам диагностики и закрытию «окна возможностей» в контроле ревматических заболеваний [6, 11–13]. Международный опыт показывает, что решить эти проблемы можно путем усовершенствования первичной диагностики, организации амбулаторно-консультативных служб ранней диагностики ревматических заболеваний, разработки специализированных диагностических анкет, позволяющих в кратчайшие сроки определить маршрутизацию пациентов с подозрением на ревматические заболевания [3, 7, 8]. Для выявления пациентов с суставным синдромом в дебюте воспалительного артрита разрабатываются различные скрининговые стратегии, включая использование опросников, в том числе заполняемых самостоятельно [3, 5, 7].

Георгинова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, врач-ревматолог, доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189> ✉ 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 27-1, Российская Федерация. E-mail: olga.georginova@gmail.com

Савина Александра Дмитриевна – студентка факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1016-1368>. E-mail: alexa.savi@yandex.ru

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Габбасова Ляля Аддыгамовна – д-р мед. наук, заведующая отделом научных программ и инновационных технологий, заместитель директора Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2564-8754>. E-mail: LAGabbasova@mc.msu.ru

Армаганов Арташес Георгиевич – ведущий специалист научно-исследовательской лаборатории компьютерных технологий в медицине Медицинского научно-образовательного центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0487-1911>. E-mail: persmedinfo@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 27-1, Российская Федерация

На данный момент не существует русскоязычного опросника, позволяющего врачу общей практики на первичном приеме одновременно заподозрить наличие ревматического заболевания, собрать в единое целое большую часть анамнеза пациента, обратившегося с суставным синдромом, проанализировать наследственность и принимаемые лекарственные препараты и при необходимости экстренно направить больного к врачу-ревматологу.

Цель работы – разработка, валидация и апробация опросника-самоотчета для выявления факторов риска суставной патологии и связанных с этим состояний.

Материал и методы

В исследование включены взрослые пациенты, наблюдавшиеся в Медицинском научно-образовательном центре ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова). После подписания информированного согласия в опросе участвовали 889 респондентов (440 мужчин и 449 женщин, медиана возраста – 47,5 лет), наблюдавшихся в МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, заполнивших анкету по выявлению факторов риска суставной патологии (приложение) в процессе прохождения плановой диспансеризации. Опросник заполнялся как в бумажном варианте, так и в электронном формате – с использованием терминала «Здоровье». Исследование одобрено этическим комитетом МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (протокол № 8/20 от 18.10.2022).

Исследование проводили в несколько этапов в период с ноября 2022 по апрель 2024 г. На первом этапе осуществляли культурную адаптацию опросника. Проведено интервьюирование 20 пациентов для выявления пожеланий по более корректной и точной формулировке вопросов. Процент пропуска ответов на вопросы позволил оценить уровень их доступности для понимания. На втором этапе оценивали первичную валидность и надежность опросника в группе из 41 пациента, регулярно наблюдавшегося у врача-ревматолога; по результатам исследования в формулировке вопросов были внесены изменения. На третьем этапе анализировали анкеты, заполненные 828 пациентами (408 мужчин и 420 женщин, медиана возраста – 19 [18,0; 20,0] лет), проходившими диспансеризацию, с целью оценки валидации и стандартизации измененной версии опросника, определения удобства его использования как в бумажном, так и в электронном формате и апробации его в реальных клинических условиях.



Описание опросника

В работе использовали опросник «Анкета для выявления факторов риска суставного синдрома и связанных с ним состояний с использованием ВИЗуализации» (АРТРОВИЗ) (см. приложение), направленный на раннее выявление как суставного синдрома, так и связанных с ним коморбидных состояний, ассоциированных с повышенным уровнем мочевой кислоты (гиперурикемией) в сыворотке крови.

Анкетная форма включала 24 вопроса, нацеленных на сбор социально-демографических данных, определение факторов риска неинфекционных заболеваний, оценку наследственности пациента, выявление жалоб со стороны различных систем организма, получение сведений о приеме лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, гипотензивные препараты, глюкокортикостероиды, химиотерапевтические средства и лучевая терапия), а также специальный вопрос для женщин – о патологически протекающей беременности. Наличие в анкете визуального ряда, представленного в форме оригинальных цветных фотоиллюстраций, позволяло заподозрить у пациента клинические признаки аутоиммунного (псориаз, псориаз, синдром Рейно) и воспалительного ревматического заболевания (подагра), а также провести дифференциальную диагностику суставного синдрома.

Вопросы № 3, 5, 11–17, 19–24 оценивали по 33 подпунктам суммарно. Для этого ответам на подпункты присвоили баллы от 0 до 2 и вычислили сумму для каждого опрошенного. Из этих вопросов 3 посвящены оценке факторов риска, 20 – симптомам, 3 – лабораторным анализам, 7 – анамнезу и принимаемым лекарственным средствам.

Методы стандартизации опросника (оценка надежности, валидности, чувствительности)

Для данного опросника оценивали внутреннюю согласованность, определяли дискриминативную валидность (вид конструктивной валидности, показывающей, что тест не измеряет никакой черты, с которой теоретически не должен быть связан) и лицевую валидность (оценивает, насколько хорошо респондент понимает конкретные вопросы теста и его назначение). Рассчитывали также чувствительность и специфичность опросника.

Лицевую валидность оценивали, вычисляя процент пропущенных данных как во всем массиве полученных данных, так и по каждому из вопросов анкеты [14]. Подсчитывали количество респондентов, сумевших заполнить анкету на 100%. Дискриминативную валидность определяли путем

установления связи между баллом по опроснику и параметрами, которые опросник выявлять не должен. Анализ надежности выполняли с помощью оценки внутреннего постоянства, измеряя коэффициент внутренней согласованности, или коэффициент α Кронбаха. Определение чувствительности и специфичности опросника, а также выбор порогового значения проводили методом ROC-кривых (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника).

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 27. Данные представлены в виде количества наблюдений, медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3] при условии ненормального распределения. Проверку нормальности распределения исследуемых выборок осуществляли при помощи критерия Шапиро – Уилка. При сравнении двух групп применяли критерий Манна – Уитни (распределение отличалось от нормального). Для оценки связи между показателями использовали корреляцию Пирсона для групп с нормальным распределением и корреляцию Спирмена для групп с ненормальным распределением или для сравнения ранговых данных с количественными. Корреляционную связь рассматривали как очень слабую при коэффициенте корреляции (r) от 0 до 0,25, слабую – при r от 0,3 до 0,5, среднюю – при r от 0,5 до 0,75, высокую – при r от 0,75 до 0,9, очень высокую – при r от 0,9 до 1. Различия между сравниваемыми группами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При оценке площади под ROC-кривой (англ. area under the curve, AUC) считали, что тест не способен различать здоровых пациентов и пациентов с заболеванием, если она равна 0,5; AUC в диапазоне от 0,7 до 0,8 считали достаточной, от 0,8 до 0,9 – высоким показателем, более 0,9 – очень высоким [15–17].

Результаты

Общая характеристика выборки

Первоначальную тест-версию опросника проверяли в фокус-группе респондентов ($n = 20$; 11 женщин и 9 мужчин, возраст от 27 до 77 лет, медиана возраста – 59,5 [39,0; 65,0] лет), пришедших на диспансеризацию. Во время оценки лицевой валидности тест-версии опросника респондентов просили указать сложные для понимания вопросы; по результатам проверки были внесены первичные исправления в формулировки 10 вопросов тест-версии опросника.

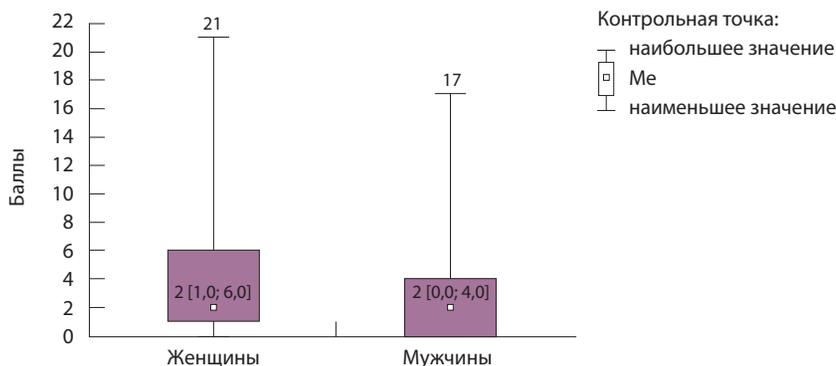


Рис. 1. Средние значения баллов за опросник среди мужчин (n = 408) и женщин (n = 420); специальный вопрос для женщин о патологически протекающей беременности исключен; p = 0,000083

На втором этапе исследования анкету заполнял 41 респондент в возрасте от 22 до 82 лет (распределение по возрасту ненормальное: p < 0,05, критерий Шапиро – Уилка; медиана возраста – 62 [45,0; 71,0] года), в том числе 12 мужчин и 29 женщин. Респонденты из этой группы регулярно наблюдались у врача-ревматолога с различными ревматологическими диагнозами.

На третьем этапе в опросе участвовали 828 респондентов, проходивших плановую диспансеризацию: 408 мужчин и 420 женщин, медиана возраста – 19 [18,0; 20,0] лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 87 лет (распределение по возрасту ненормальное: p < 0,05, критерий

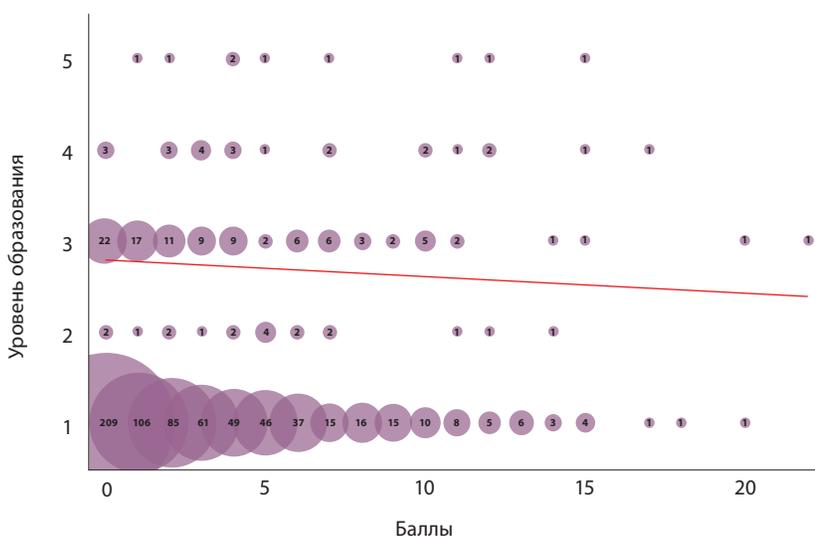


Рис. 2. Корреляция между уровнем образования и итоговым баллом в опроснике (r = 0,157203, p = 0,000006); на графике рассеяния отображен 95% доверительный интервал; 1-й уровень – среднее образование, 2-й – среднее специальное, 3-й – высшее, 4-й – имеется степень кандидата наук, 5-й – имеется степень доктора наук

Шапиро – Уилка). Среди этой группы респондентов 21% имел суставной синдром (пациенты отвечали утвердительно на вопросы о наличии боли в суставах и/или скованности).

Оценка лицевой валидности

После апробации опросника, проведенной на 61 анкете (пациенты, участвовавшие в опросе на первом и втором этапах), выполнили повторную проверку лицевой валидности, по результатам которой сделан вывод о понятности анкеты респондентам и отсутствии трудностей при ее заполнении. На данном этапе также контролировали время, необходимое для понимания и заполнения анкеты. Медиана времени заполнения опросника составила 10 [8,0; 10,5] минут (p = 0,00148, критерий Шапиро – Уилка), минимальное время – 2 минуты, максимальное – 22 минуты.

На выборке из 827 посетителей поликлиники МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, пришедших на диспансеризацию и заполнивших анкету, оценено общее количество пропущенных ответов. На всем массиве данных оно составило 3,39%, на все вопросы анкеты ответили 62,12% респондентов.

Оценка дискриминативной валидности

Выбраны 2 показателя – пол и уровень образования, при оценке которых мы предполагали установить отсутствие связи между баллом за опросник и ответом на соответствующий вопрос анкеты. Для оценки дискриминативной валидности пациенты были разделены на 2 группы: мужчины (n = 419) и женщины (n = 408). Получено ненормальное распределение балла за тест (p < 0,05, критерий Шапиро – Уилка). Для оценки этого типа валидности использовали сумму баллов без учета дополнительного вопроса для женщин. Как видно на рис. 1, в выборках мужчин и женщин была одинаковая медиана балла, однако генеральные совокупности отличались (p = 0,000083, критерий Манна – Уитни).

Для оценки связи между уровнем образования и баллом выбран ранговый коэффициент корреляции Спирмена, при этом уровню образования присвоены следующие ранги: 1 – среднее образование, 2 – среднее специальное, 3 – высшее, 4 – имеется степень кандидата наук, 5 – имеется степень доктора наук. Количество исследуемых пар – 827 (1 анкета была исключена из анализа в связи с пропуском данных при заполнении графы «Образование»). В результате анализа (рис. 2) установлена слабая связь между исследуемыми признаками (r = 0,157203, p < 0,05).

Чтобы исключить влияние возраста на уровень образования, дополнительно построили



двухфакторную линейную модель, куда в качестве предикторов включили уровень образования и возраст респондентов, то есть был оценен эффект уровня образования, скорректированный на эффект возраста. Получены следующие данные: коэффициент корреляции $R = 0,276$, $R^2 = 0,076$, скорректированный $R^2 = 0,074$, $F = 34,035$, $p < 0,001$, стандартная ошибка оценки 3,520. Коэффициент β для уровня образования равен $-0,089$ (95% доверительный интервал: от $-0,472$ до $1,676$) при $p > 0,05$, что можно интерпретировать как отсутствие ассоциации между уровнем образования и итоговым баллом за тест после корректировки на возраст респондентов (табл. 1).

Таким образом, не обнаружено значимой связи между баллом за проводимое анкетирование и уровнем образования, как и связи между баллом за опросник и полом пациентов. Данный результат демонстрирует хорошую дискриминативную валидность анкеты.

Определение надежности анкеты

Рассчитана внутренняя согласованность анкеты по формуле α Кронбаха (табл. 2). Для нашей анкеты значение коэффициента составило 0,798, что считается достаточным результатом, особенно для медицинских опросников. Все вопросы имели положительный показатель дискриминативности, что отображало хорошую согласованность вопросов друг с другом.

Определение чувствительности и специфичности
Для оценки чувствительности и специфичности опросника, а также для выбора порогового значения, позволяющего определить наличие суставного синдрома или повышенный риск его развития и направить пациента на дальнейшую консультацию к врачу-ревматологу, использовали ROC-анализ.

Поскольку на данный момент не существует признанного «золотого стандарта» диагностики суставного синдрома, единственным вариантом для анализа чувствительности и специфичности представляется сравнение балла за опросник с заключением узкого специалиста. Для данного этапа работы была отобрана группа пациентов ($n = 35$), наблюдавшихся у врача-ревматолога по поводу ревматического заболевания с суставным синдромом. Распределение пациентов по возрасту ненормальное ($p < 0,05$, критерий Шапиро – Уилка), медиана возраста – 61 [45,0; 69,0] год, минимальный возраст – 26 лет, максимальный – 82 года.

Из числа пациентов, пришедших на плановую диспансеризацию, была набрана контрольная группа ($n = 35$), соответствовавшая по возрасту больным ревматическими заболеваниями. Критерием невключения в контрольную группу служили положительные ответы на вопросы о повышении уровня мочевой кислоты и ревматоидного фактора. Распределение пациентов контрольной группы по возрасту ненормальное ($p < 0,05$, критерий Шапиро – Уилка), медиана возраста составила 62 [45,0; 69,0] года, минимальный возраст – 26 лет, максимальный – 81 год.

Проведен ROC-анализ для оценки согласованности между двумя методами выявления суставного синдрома (суммой баллов за тест и наличием ревматологического диагноза). При построении ROC-кривой установлено высокое соответствие между результатом анкетирования и наличием ревматического заболевания: AUC составила 0,884 (рис. 3).

На следующем этапе необходимо было выбрать пороговое значение для опросника (количество баллов, набранных при прохождении анкетирования, разделяющее положительный и отрицательный результаты), позволяющее заподозрить повышенный риск развития суставного синдрома

Таблица 1. Коэффициент β , 95% доверительный интервал, значение p для уровня образования и возраста при построении однофакторной и двухфакторной линейной регрессии

Предиктор	Коэффициент β (нестандартизированный)	95% доверительный интервал	t	Значение p
Нескорректированные коэффициенты (однофакторный анализ)				
Уровень образования	0,758	0,478–1,038	5,321	< 0,001
Возраст	0,088	0,067–0,109	8,429	< 0,001
Скорректированные коэффициенты (двухфакторный анализ)				
Уровень образования	-0,089	-0,472–1,676	-0,457170	0,647669
Возраст	0,093	0,064–0,122	6,202635	< 0,001

**Таблица 2.** Значение коэффициента α Кронбаха при удалении пунктов опросника и показатель дискриминативности для каждого вопроса

Краткая формулировка вопроса	Дискриминативность	Значение α Кронбаха при ступенчатом удалении вопросов
Количество сигарет	0,1495762	0,7991379
Частота употребления алкоголя	0,1830128	0,7974712
Физические нагрузки	0,1537414	0,7979053
Головокружения или головные боли	0,4200732	0,7866926
Уменьшение роста	0,1038907	0,797926
Патологические переломы	0,1572829	0,7973103
Артериальное давление более 130/80 мм рт. ст.	0,4330274	0,7859562
Мушки перед глазами	0,5058362	0,7813564
Одышка	0,5052745	0,7815585
Нарушения ритма сердца	0,4426961	0,7855177
Боль за грудиной	0,4787484	0,7835695
Боль в поясничной области	0,3460399	0,7907018
Красная моча	0,1113372	0,7979601
Плохой аппетит	0,3083999	0,7921789
Слабость	0,5437446	0,778461
Кожный зуд	0,3982662	0,7878565
Постоянная жажда	0,4440221	0,785952
Боль в суставах	0,4617138	0,7845804
Скованность в суставах	0,3876773	0,7889416
Побеление кистей	0,2690954	0,7942169
Неровности на ногтях	0,2347424	0,7949511
Высыпания	0,1408375	0,7974047
Припухлость суставов	0,2302563	0,7959096
Повышение уровня мочевой кислоты	0,1461614	0,7973008
Повышение ревматоидного фактора	0,1788521	0,7965485
Повышение уровня глюкозы	0,2188428	0,7954229
Сосудистые катастрофы	0,1928248	0,7966732
Обезболивание	0,1468361	0,7972898
Гипотензивные препараты	0,2074336	0,7961443
Мочегонные препараты	0,1494117	0,7971724
Лучевая терапия	0,01359987	0,7987722
Стероидные препараты	0,134483	0,7975488
Патологическая беременность	0,08740491	0,7981728

Значение α Кронбаха для всей анкеты – 0,797881; жирным шрифтом выделены значения α Кронбаха, которые возрастут при удалении вопросов

или установить его наличие. Рассчитаны чувствительность и специфичность для каждого значения порогового балла. Наиболее подходящими по суммарному показателю чувствительности и специфичности оказались значения $\geq 7,5$, 9,5, 10,5 и 12,5 балла (табл. 3). Для нашего теста оптимальной была отсечка в 10 баллов, которая позволяет заподозрить у пациента суставной синдром и направить его к врачу-ревматологу.

Обсуждение

В 2018 г. в Российской Федерации проведено масштабное эпидемиологическое исследование распространенности ревматических заболеваний, основанное на методе анкетирования и последующем осмотре выделенного контингента пациентов специалистом-ревматологом [18]. Данное исследование показало высокую распространенность в России патологии суставов, которая часто возникает у людей трудоспособного возраста и быстро приводит к формированию выраженных функциональных нарушений, психологических проблем и социальных ограничений, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов.

В настоящее время в методических рекомендациях о проведении профилактических осмотров¹, приказе Минздрава России № 404н² отсутствуют опросники для выявления ряда состояний и факторов риска, в том числе суставного синдрома [19]. Результаты опубликованных исследований и клиническая практика подтверждают необходимость ранней диагностики и лечения для уменьшения бремени ревматических заболеваний, протекающих в том числе с суставным синдромом [1, 3, 7, 18]. При анализе данных 10 европейских центров установлено: медиана задержки оказания помощи – времени от проявления первых симптомов до ревматологического обследования – составляет 6 месяцев, при этом доля обратившихся к врачу в течение 3 месяцев после возникновения первых

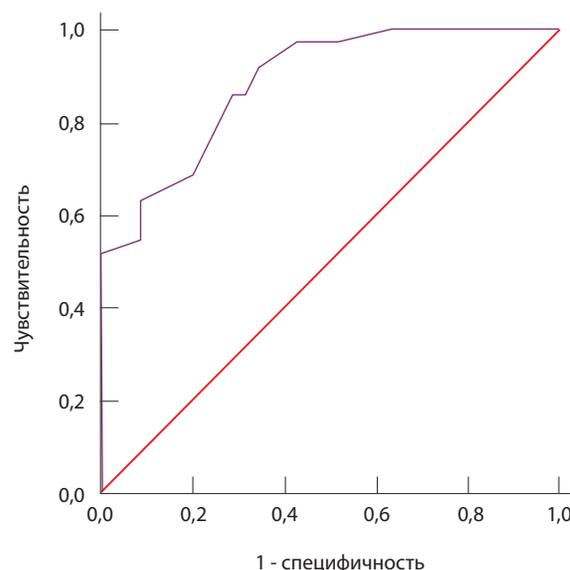


Рис. 3. ROC-кривая анкеты и наличия ревматологического диагноза у пациента; AUC = 0,884

признаков заболевания колеблется от 8 до 42% [20]. Согласно результатам эпидемиологического исследования, в ходе которого проводилось скрининговое анкетирование взрослых жителей 12 регионов Российской Федерации и последующее клиническое обследование пациентов с суставными жалобами, дефекты диагностики и регистрации ревматических заболеваний характерны и для России [18].

Использование анкет для первичной диагностики ревматических заболеваний – весьма распространенная практика [3, 5, 21, 22]. Существуют различные варианты опросников: анкет, предназначенные для самостоятельного заполнения пациентом (их используют в целях первоначальной диагностики ревматических болезней) [3, 21], а также анкеты для врачей. В частности, опросник,

Таблица 3. Чувствительность и специфичность опросника для группы пациентов с ревматологическим диагнозом (n = 35) и контрольной группы (n = 35)

Балл	Чувствительность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности	1 - специфичность
6,5	0,971	0,571	1,542	0,429
7,5	0,914	0,657	1,571	0,343
8,5	0,857	0,686	1,543	0,314
9,5	0,857	0,714	1,571	0,286
10,5	0,800	0,743	1,543	0,257
12,5	0,629	0,914	1,543	0,086



разработанный для скрининга на ревматоидный и псориатический артриты, включает 11 вопросов, касающихся симптомов ревматических заболеваний с поражением суставов (отек, скованность, характеристика боли), описания их функциональной недостаточности, данных семейного анамнеза, и может быть заполнен в промежутки от 6 до 52 недель от момента появления первых признаков болезни [21]. В другом опроснике, нацеленном на выявление пациентов с ранним, ревматоидным и псориатическим артритами, использован схожий с нашим алгоритм подсчета баллов, но количество вопросов меньше (12), и его рекомендовано применять только врачам-ревматологам [23]. Разработана компьютерная программа для диагностики артрита с использованием контроллера нечеткой логики (англ. fuzzy logic controller), представляющего пример успешного применения теории нечеткой логики Лотфи Заде [24]. В основу программы положен опросник, состоящий из 9 пунктов (6 из них определяют клинические симптомы, 3 пункта базируются на результатах лабораторных исследований – значениях ревматоидного фактора, антицитруллинированных антител и скорости оседания эритроцитов). Программа создана для пациентов и врачей первичного звена с целью разработки системы диагностики артрита и оценки его тяжести, а также для принятия решения о необходимости специализированной медицинской помощи [24].

Для решения проблемы задержки первичной диагностики пациентов (от момента появления симптомов до оказания первичной медицинской помощи) нами разработан, стандартизован и валидирован принципиально новый опросник в формате заполняемой пациентом анкеты, которая позволяет определять наличие факторов риска суставного синдрома и связанных с ним сопутствующих состояний (подагра, ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, онкологические заболевания), ассоциированных с повышением уровня мочевой кислоты (гиперурикемией), – АРТРОВИЗ. Разработанная нами анкета АРТРОВИЗ включает 24 вопроса (плюс дополнительный вопрос для женщин – о патологически протекающей беременности), описывающих факторы риска (курение, употребление алкоголя, сладких газированных напитков), индекс массы тела, физическую активность, различные аспекты суставного

синдрома (боль и скованность) с определением пораженных суставов, семейный анамнез. В анкете анализируется информация о принимаемой медикаментозной терапии, лабораторных параметрах (уровни мочевой кислоты, ревматоидного фактора и глюкозы). Оценка выраженности суставного синдрома позволяет уже на этапе самодиагностики или на первичном приеме врача общей практики / терапевта охарактеризовать степень функциональной недостаточности суставов. Благодаря включенному в анкету визуальному ряду можно проводить дифференциальную диагностику псориатического артрита, подагры и синдрома Рейно.

Отдельную ценность нашей работы представляет созданная при использовании анкеты АРТРОВИЗ база данных пациентов, на которую получено свидетельство № 2024622867 от 02.07.2024, регистрационный № 77-17007700. База данных содержит результаты опроса пациентов по раннему выявлению признаков суставного синдрома как при метаболических и воспалительных артритах, так и при связанных с ними сопутствующих заболеваниях, ассоциированных с гиперурикемией, и включает 227 столбцов, характеризующих каждого внесенного в базу пациента. На момент регистрации включено 1172 записи, предусматривается ее дальнейшее пополнение.

Заключение

В ходе исследования проведена апробация и стандартизация анкеты по выявлению факторов риска суставного синдрома и связанных с ним сопутствующих состояний посредством оценки ее валидности и надежности. Коэффициент α Кронбаха составил 0,798, что достаточно для медицинских опросников. Анкета может использоваться как для самодиагностики, так и во время приема врача общей практики, что позволяет сократить время на общие вопросы и сконцентрироваться на детальном расспросе и осмотре пациента. Это, в свою очередь, дает возможность в кратчайшие сроки определиться с протоколом дифференциального поиска, сократить время до оказания первичной помощи, разработать алгоритм адекватной маршрутизации пациента к врачу-ревматологу. Анкета АРТРОВИЗ представляет собой универсальный инструмент, может применяться как в процессе клинической работы, так и в научных исследованиях. ©

¹ Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Москва, 2019. 165 с.

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27.04.2021 № 404н (ред. от 28.09.2023) «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (дата обращения 31.01.2024)



Университетская клиника
Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

Анкета по выявлению факторов риска суставного синдрома и связанных с ним сопутствующих состояний

Цель анкеты: улучшить выявление факторов риска, приводящих к развитию суставного синдрома, сопровождающего воспалительные и метаболические болезни суставов, заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и эндокринной систем.

Определение факторов риска, а также выявление заболеваний на ранних стадиях позволяют в кратчайшие сроки подобрать индивидуальный план коррекции факторов риска и маршрутизировать Вас к необходимому специалисту.

Просим Вас ответить на поставленные вопросы, не пропуская ни одного. В каждом вопросе выберите только один вариант ответа. Заранее благодарим Вас за уделенное время.

Дата анкетирования (день, месяц, год): _____

Пол: мужской женский

Раса: европеоидная монголоидная негроидная

Дата рождения ___ / ___ / ___ Количество полных лет _____

Ваш рост: _____ см Ваш вес: _____ кг

1. Образование:

среднее среднее специальное высшее кандидат наук доктор наук

2. Семейное положение:

холост / не замужем женат / замужем, в том числе гражданский брак
 в разводе вдовец / вдова

3. Вы курите?

Не курю Курил(а) в прошлом
 Курю < 10 сигарет в день Курю 10–19 сигарет в день Курю > 20 сигарет в день

4. Сколько лет курите / курили в прошлом? _____

5. Как часто употребляете алкогольные напитки?

Никогда ≤ 1 раз в месяц 2–4 раза в месяц 2–3 раза в неделю ≥ 4 раза в неделю

6. Сколько порций алкогольных напитков выпиваете обычно за 1 раз?

(1 порция равна 12 мл чистого этанола, или 30 мл крепкого алкоголя (водки), или 100 мл сухого вина, или 300 мл пива)

1–2 порции 3–4 порции 5–6 порций 7–9 порций ≥ 10 порций

7. Как часто за 1 раз употребляете 6 или более порций алкоголя?

(6 порций равны 180 мл крепкого алкоголя (водки), или 600 мл сухого вина, или 1,8 л пива)

Никогда ≤ 1 раз в месяц 2–4 раза в месяц 2–3 раза в неделю ≥ 4 раза в неделю

8. Употребляете фрукты, овощи, ягоды ежедневно?

Да Нет

**9. Пьете газированные напитки больше 1 литра в день?**

- Да Нет

10. Есть ли непереносимость молочных продуктов?

- Да Нет

11. Сколько времени Вы уделяете физическим нагрузкам?

(быстрая ходьба, плавание, фитнес, гимнастика, занятия на тренажерах, игровые виды спорта и др.)

- Ежедневно, не менее 30 минут Несколько раз в неделю, не менее 40–60 минут
 Один раз в неделю, не менее 40–60 минут Еще меньше или не уделяю времени

12. Отмечаются ли у Вас следующие жалобы?

Головокружения или головные боли 1 раз в неделю или чаще

- Да Нет

Уменьшился ли Ваш рост более чем на 3 см в течение жизни или на 2 см и более за 1–3 года?

- Да Нет

Перелом конечностей / позвоночника при незначительной травме (например, падении с высоты собственного роста) диагностировали у Вас ранее?

- Да Нет

Повышение артериального давления > 130/80 мм рт. ст.

- Никогда Иногда Часто

«Мушки» перед глазами, «искры»

- Никогда Иногда Часто

Одышка при физической нагрузке (ускоренная ходьба и подъем по лестнице на 2-й этаж)

- Никогда Иногда Часто

Нарушение ритма сердца (чередование сердцебиения, замирания сердца)

- Никогда Иногда Часто

Боль / ощущение тяжести / дискомфорта / жжения в левой половине грудной клетки или за грудиной при физической нагрузке (ускоренная ходьба, подъем по лестнице, переживания)

- Никогда Иногда Часто

Выраженные боли в поясничной области («боль в области почек»), отдающие в область живота, паховую область и половые органы

- Никогда Иногда Часто

Эпизоды красной мочи

- Никогда Иногда Часто

Плохой аппетит и/или отвращение к мясной пище

- Никогда Иногда Часто

Общее недомогание, слабость

- Никогда Иногда Часто

Кожный зуд

- Никогда Иногда Часто

Постоянная жажда / сухость в ротовой полости

- Никогда Иногда Часто

13. Боль в суставах

(отметьте, пожалуйста, суставы, вызывающие у Вас дискомфорт – скованность, припухлость или болезненность).

Боль в суставах возникает:

- никогда только при движении
 только в определенном положении постоянная

Боль в позвоночнике возникает:

- никогда чаще утром и/или в ночные часы
 постоянная зависит от нагрузки

Боль в позвоночнике после физической нагрузки:

- улучшается ухудшается не зависит от нагрузки

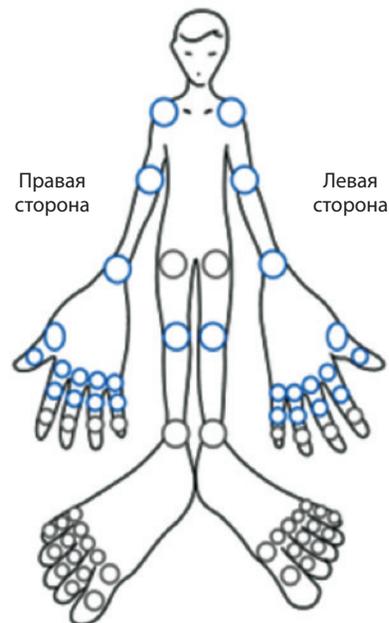
Скованность (чувство стянутости и физического препятствия при движении) в суставах:

- никогда иногда возникает часто возникает

Продолжительность скованности в суставах

(ответьте, если есть скованность):

- до 15 минут 15–30 минут 30–60 минут
 60–90 минут больше 90 минут



14. Были ли у Вас следующие изменения на коже, ногтях и в суставах?

Изменение окраски (побеление, посинение, синюшность) кожных покровов кистей или стоп на холоде, как представлено на фото

- Нет Да

Изменения на ногтях пальцев рук и ног в виде точечных углублений или неровностей

- Нет Да

Плоские бляшки розового-красного цвета, склонные к слиянию, или бляшки с серебристо-белыми чешуйками на теле

- Нет Да

Припухлость, боль и изменение температуры кожи над областью суставов первого пальца стопы

- Нет Да



**15. У Вас отмечались случаи повышения уровня мочевой кислоты?**

- Затрудняюсь ответить Нет Да Страдаю подагрой

16. Ревматоидный фактор обнаруживали больше нормального значения?

- Затрудняюсь ответить Нет Да Страдаю ревматоидным артритом

17. У Вас отмечались случаи повышения уровня сахара (глюкозы) в крови?

- Затрудняюсь ответить Нет Да Страдаю сахарным диабетом

18. У Вас отмечались перечисленные сердечно-сосудистые заболевания?

Инфаркт миокарда

- Нет Да

Острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт)

- Нет Да

Тромбозы вен нижних конечностей

- Нет Да

Тромбоэмболия легочной артерии

- Нет Да

Атеросклероз сосудов

- Нет Да

Другие

- Нет Да

19. Среди Ваших кровных родственников отмечались следующие заболевания?

Сахарный диабет 1-го или 2-го типа

- Нет Да Затрудняюсь ответить

Артериальная гипертония

- Нет Да Затрудняюсь ответить

Инфаркт или инсульт (в возрасте до 65 лет у матери или родных сестер или до 55 лет у отца или родных братьев)

- Нет Да Затрудняюсь ответить

Заболевания почек

- Нет Да Затрудняюсь ответить

Подагра

- Нет Да Затрудняюсь ответить

Онкологические заболевания

- Нет Да Затрудняюсь ответить

20. Вы принимаете обезболивающие препараты?

- Менее 10 таблеток в месяц 11–30 таблеток в месяц Более 30 таблеток в месяц

21. Вы принимаете лекарства для снижения артериального давления?

- Не принимаю Да, принимаю нерегулярно Да, принимаю постоянно



22. Вы принимаете мочегонные препараты?

- Не принимаю Да, принимаю нерегулярно Да, принимаю постоянно

23. Вы получали химио- или лучевую терапию по поводу онкологического заболевания в течение последних 3 лет?

- Нет Да

24. Вы принимали глюкокортикостероиды (преднизолон, метипред или аналоги) в виде таблеток или инъекций на протяжении 3 месяцев?

- Нет Да

25. Дополнительный вопрос для женщин:

патологически протекающие беременности (эклампсия, гестоз) и роды?

- Нет Да

Мы готовы Вас проконсультировать и дать соответствующие рекомендации.

Для получения обратной связи, в том числе для записи на консультацию к ревматологу, пожалуйста, укажите свои актуальные контактные данные.

Ф.И.О.: _____

Телефон для связи: +7- _____ **Электронная почта:** _____

Разработчик: канд. мед. наук Георгинова О.А.

Дополнительная информация

Финансирование

Статья написана в рамках выполнения НИР 0908.005.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

О.А. Георгинова – концепция и дизайн исследования, формирование групп пациентов, сбор и обработка материалов, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта рукописи; А.Д. Савина – сбор и обработка

материалов, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Т.Н. Краснова – концепция и дизайн статьи, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта рукописи; Л.А. Габбасова – концепция и дизайн статьи, интерпретация полученных результатов, редактирование рукописи, утверждение итогового варианта рукописи; А.Г. Армаганов – разработка дизайна проекта, анализ результатов, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Al-Mehmadi BA, Alelaiwi MMM, Alnumayr HSA, Alghamdi BS, Alomari BA, Alzahrani HS. Knowledge of common symptoms of rheumatic diseases and causes of delayed diagnosis in Saudi Arabia. Patient Prefer Adherence. 2024;18:635–647. doi: 10.2147/PPA.S448999.
2. Linden M, Le Cessie S, Raza K, van der Woude D, Knevel R, Huizinga T, van der Helm-van Mil AHM. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:3537–3546. doi: 10.1002/art.27692.
3. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ, Deighton CM, Felson DT, Hazes JM, McInnes IB, Silman AJ, Solomon DH, Thompson AE, White PHP, Bykerk VP, Emery P. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(1):13–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201063.
4. Kumar K, Daley E, Carruthers DM, Situnayake D, Gordon C, Grindulis K, Buckley CD, Khattak F, Raza K. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. Rheumatology (Oxford). 2007;46(9):1438–1440. doi: 10.1093/rheumatology/kem130.
5. Stack RJ, Nightingale P, Jinks C, Shaw K, Heron-Marx S, Horne R, Deighton C, Kiely P, Malen C, Raza K; DELAY study syndicate. Delays between the onset of symptoms and first rheumatology consultation in patients with rheumatoid arthritis in the UK: An observational study. BMJ Open. 2019;9(3):e024361. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024361.
6. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Амирджанова ВН. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практи-



- ке. Научно-практическая ревматология. 2011;(1):21–26. doi: 10.14412/1995-4484-2011-863.
- Galushko EA, Erdes ShF, Amirdzhanova VN. [The specific features of diagnosis of rheumatoid arthritis in real clinical practice]. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(1):21–26. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2011-863.
7. Voigt A, Seipelt E, Bastian H, Juche A, Krause A. Improved early diagnostics of rheumatic diseases: Monocentric experiences with an open rheumatological specialist consultation. *Z Rheumatol*. 2018;77(9):844–849. doi: 10.1007/s00393-018-0540-4.
 8. Widdifield J, Tu K, Thorne JC, Bombardier C, Paterson JM, Jaakkimainen RL, Wing L, Butt DA, Ivers N, Hofstetter C, Lyddiatt A, Ahluwalia V, Bernatsky S. Patterns of care among patients referred to rheumatologists in Ontario, Canada. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):104–114. doi: 10.1002/acr.22910.
 9. Pincus T, Yazici Y, Bergman MJ. Patient questionnaires in rheumatoid arthritis: advantages and limitations as a quantitative, standardized scientific medical history. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(4):735–743. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.009.
 10. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMW, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):34–45. doi: 10.1136/ard.2005.044354.
 11. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Галушко ЕА, Амирджанова ВН. Стратегия развития ревматологии: от научных достижений к практическому здравоохранению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):339–343. doi: 10.14412/1995-4484-2017-339-343.
 12. Smith E, Hoy DG, Cross M, Vos T, Naghavi M, Buchbinder R, Woolf AD, March L. The global burden of other musculoskeletal disorders: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1462–1469. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204680.
 13. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
 14. Гладкова ИН, Русаков ВФ, Черников РА, Карелина ЮВ, Никитина ТП, Ефремов СМ, Ионовна ТИ. Апробация и валидация русской версии опросника для оценки качества жизни у больных первичным гиперпаратиреозом – PHPQOL. Проблемы эндокринологии. 2021;67(1):41–51. doi: 10.14341/probl12714.
 15. Gladkova IN, Rusakov VF, Chernikov RA, Karolina YuV, Nikitina TP, Efremov SM, Ionova TI. [Validation and testing of the Russian version of PHPQoL questionnaire for quality of life assessment in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT)]. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(1):41–51. Russian. doi: 10.14341/probl12714.
 16. Hoo ZH, Candlish J, Teare D. What is an ROC curve? *Emerg Med J*. 2017;34(6):357–359. doi: 10.1136/emermed-2017-206735.
 17. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis for medical diag-

Development and validation of an image-based questionnaire ARTROVIS to identify risk factors for the articular syndrome and related conditions

O.A. Georginova¹ • A.D. Savina¹ • T.N. Krasnova¹ • L.A. Gabbasova¹ • A.G. Armaganov¹

Background: The importance of timely diagnosis of rheumatic diseases is beyond any doubt. However, in the real practice the time from manifestation of the first symptoms to the assessment by a rheumatologist and treatment administration often exceeds the window of opportunity for disease control. At the moment, there has been no Russian-language questionnaire that would allow a primary care physician to suspect a rheumatic disease manifesting with an articular syndrome.

Aim: To develop, validate and test a questionnaire to identify risk factors for joint disorders and related conditions.

Methods: From November 2022 to April 2024, we performed the study on the image-based questionnaire on identification of the risk factors for joint syndromes and associated conditions (ARTROVIS), which we have developed for early

detection of both joint syndromes, as well as comorbid conditions associated with elevated serum uric acid levels (hyperuricemia). The initial test version of the questionnaire was tested in a focus group of respondents (n = 20) who came for regular medical examination. Based on the results of this face validity assessment, we corrected the wording of 10 questionnaire items. At the second study step, we assessed the primary validity and reliability of the questionnaire in a group of 41 rheumatology patients. The third study step involved 828 respondents (408 men and 420 women, median age 19 [18,0; 20,0] years; 21% with joint syndromes), who came for routine medical examination. The reliability of the questionnaire, its face and discriminant validity, as well as sensitivity and specificity (the ROC analysis) were assessed from 827 questionnaires included in the final processing

(one was excluded due to questionnaire completion defects).

Results: The self-report questionnaire for patients (ARTROVIS) has 24 items aimed at collecting social and demographic data, identifying risk factors for non-communicable diseases, assessing genetic aspects, identifying complaints from various organ systems, providing information on medical treatments taken by the patient (non-steroid anti-inflammatory agents, diuretics, antihypertensives, glucocorticosteroids, chemotherapy and radiation therapy), as well as an additional question for women on current pregnancy pathology. The questionnaire contains visual aids (colored photos) that facilitate the detection of clinical signs of autoimmune (psoriatic arthritis, Reynolds's syndrome) and inflammatory rheumatic disease (gout), as well as the differential diagnosis of the joint syndrome.



- nostic test evaluation. *Caspian J Intern Med.* 2013;4(2):627–635.
17. Ткачева ОН, Рунихина НК, Остапенко ВС, Шарашкина НВ, Мхитарян ЭА, Онучина ЮС, Лысенков СН. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2017;30(2):236–242.
- Ткачева ОН, Runikhina NK, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Mkhitaryan EA, Onuchina US, Lysenkov SN. [Validation of the questionnaire for screening frailty]. *Advances in Gerontology.* 2017;30(2):236–242. Russian.
18. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины.* 2018;46(1):32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Galushko EA, Nasonov EL. [Prevalence of rheumatic diseases in Russia]. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(1):32–39. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
19. Николаев НА, Драпкина ОМ, Ливзан МА, Скиренко ЮП, Горшков АЮ, Горбенко АВ, Дроздова ЛЮ, Андреев КА, Блох АИ, Гаус ОВ, Захарова ТД, Плотникова ОВ, Федорин ММ. Оценка эффективности анкетирования для выявления симптомов и факторов риска развития неинфекционных заболеваний (исследование «МАРКИЗ»): дизайн исследования и общая характеристика исследовательской выборки. *Профилактическая медицина.* 2022;25(6):54–60. doi: 10.17116/profmed20222506154.
- Nikolaev NA, Drapkina OM, Livzan MA, Skirdenko YuP, Gorshkov AYu, Drozdova LYu, Andreev KA, Blokh AI, Gaus OV, Gorbenko AV, Zakharova TD, Plotnikova OV, Fedorin MM. [Evaluation of the effectiveness of a questionnaire to identify symptoms and risk factors for the development of non-communicable diseases (MARKIZ study): Study design and general characteristics of the research sample]. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2022;25(6):54–60. Russian. doi: 10.17116/profmed20222506154.
20. Raza K, Stack R, Kumar K, Filer A, Detert J, Bastian H, Burmester GR, Sidiropoulos P, Kteniadaki E, Repa A, Saxne T, Turesson C, Mann H, Vencovsky J, Catrina A, Chatzidionysiou A, Hensvold A, Rantapää-Dahlqvist S, Binder A, Machold K, Kwiatkowska B, Ciurea A, Tamborrini G, Kyburz D, Buckley CD. Delays in assessment of patients with rheumatoid arthritis: variations across Europe. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1822–1825. doi: 10.1136/ard.2011.151902.
21. Bell MJ, Tavares R, Guillemin F, Bykerk VP, Tugwell P, Wells GA. Development of a self-administered early inflammatory arthritis detection tool. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:50. doi: 10.1186/1471-2474-11-50.
22. Георгинова ОА, Краснова ТН, Павликова ЕП. Диагностические возможности анкетирования для выявления гиперурикемии при суставном синдроме. *Лечение и профилактика.* 2021;11(2):38–45.
- Georginova OA, Krasnova TN, Pavlikova EP. [The diagnostic potential of questionnaires for identification of hyperuricemia in the articular syndrome]. *Treatment and Prevention.* 2021;11(2):38–45. Russian.
23. Tavares R, Wells GA, Bykerk VP, Guillemin F, Tugwell P, Bell MJ. Validation of a self-administered inflammatory arthritis detection tool for rheumatology triage. *J Rheumatol.* 2013;40(4):417–424. doi: 10.3899/jrheum.120096.
24. Singh S, Kumar A, Panneerselvam K, Vennila JJ. Diagnosis of arthritis through fuzzy inference system. *J Med Syst.* 2012;36(3):1459–1468. doi: 10.1007/s10916-010-9606-9.

The assessment of face validity of the questionnaire showed the total number of missed answers of 3.42%; 62.85% of the respondents gave their full answers to all items. Good discriminant validity was demonstrated. The ROC analysis showed high correlation between the questionnaire score and the presence of a joint syndrome: the area under the curve was 0.884. The Cronbach's alfa was 0.798, which is sufficient for a medical questionnaire.

Conclusion: We have performed the approbation and standardization of the questionnaire to identify risk factors for the joint syndrome and related comorbidities by assessing its validity and reliability. The ARTROVIS as a self-report questionnaire can be used in primary care as a tool enabling general practitioners and internists to decide on further patient routing to corresponding specialists.

Key words: questioning, validation, standardization, risk factors, joint syndrome, uric acid, hyperuricemia, primary diagnosis, comorbid pathology, preventive medicine, early detection of diseases, preventive medical examination surveys and questionnaires, window of opportunity

For citation: Georginova OA, Savina AD, Krasnova TN, Gabbasova LA, Armaganov AG. Development and validation of an image-based questionnaire ARTROVIS to identify risk factors for the articular syndrome and related conditions. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(4): 226–240. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-022

Received 31 January 2024; revised 9 August 2024; accepted 4 September 2024; published online 24 September 2024

Funding

The study was performed as a part of the research project 0908.005.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

O.A. Georginova, the study concept and design, patient group recruitment, data collection, management, analysis and interpretation, text writing, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript; A.D. Savina, data collection, management, analysis and interpretation, text writing, manuscript editing; T.N. Krasnova, the article concept and design, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript; L.A. Gabbasova, the article concept and design, data interpretation, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript; A.G. Armaganov, the project design, data analysis, text writing. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Olga A. Georginova – MD, PhD, Rheumatologist, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>
✉ Lomonosovsky prospekt 27-1, Moscow, 119991, Russian Federation.
E-mail: olga.georginova@gmail.com

Aleksandra D. Savina – Student, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1016-1368>.
E-mail: alexa.savi@yandex.ru

Tatyana N. Krasnova – MD, PhD, Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>.
E-mail: krasnovamgu@yandex.ru

Lyalya A. Gabbasova – MD, PhD, Head of the Department of Scientific Programs and Innovative Technologies, Deputy Director of Medical Research and Educational Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2564-8754>.
E-mail: LAGabbasova@mc.msu.ru

Artashes G. Armaganov – Leading Specialist, Research Laboratory of Computer Technologies in Medicine, Medical Research and Education Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0487-1911>.
E-mail: persmedinfo@gmail.com

¹ Lomonosov Moscow State University; Lomonosovsky prospekt 27-1, Moscow, 119991, Russian Federation



Обзор

Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолюция совета экспертов)

Минушкин О.Н.¹ • Хлынова О.В.² • Ситкин С.И.^{3,4} • Яковенко Э.П.⁵ • Кравчук Ю.А.⁶ • Селиверстов П.В.⁶ • Белоусова Е.А.⁷

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. При этом результатами лечения удовлетворены не более трети пациентов с СРК. Для эффективной терапии необходимо применение либо комбинации препаратов, либо препарата с мультитаргетным действием, что обусловлено сложностью патогенеза СРК. Совет российских экспертов в области гастроэнтерологии, в том числе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, рассматриваемых в настоящее время как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг», на открытом заседании обсудил возможности повышения эффективности терапии пациентов с СРК с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата в комбинации с симетиконом, зарегистрированного под торговым наименованием Метеоспазмил® (Майоли Фарма, Франция), и принял соответствующую резолюцию. На основании результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований эксперты декларировали, что комбинация алверина цитрата и симетикона купирует боль, действуя на ее основные механизмы (спазм, вздутие,

висцеральную гиперчувствительность и воспаление), и нормализует стул, проявляя свойства нормокинетики (эукинетики). Все клинические эффекты комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона – пролонгированные. Алверина цитрат в комбинации с симетиконом повышает качество жизни пациентов, в том числе улучшает их психологическое состояние. Благодаря эффективности и высокому профилю безопасности возможно назначение комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона «по требованию» и в качестве терапии *ex juvantibus*. Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона – единственный селективный спазмолитик, который позволяет решить одновременно 2 клинические задачи: избавить пациента от абдоминальной боли и качественно подготовить его к инструментальным обследованиям (колоноскопии, ультразвуковому исследованию брюшной полости, а также рентгенологическому исследованию) – за счет высокой дозы симетикона и спазмолитического эффекта алверина цитрата. Кроме того, Метеоспазмил® – единственный спазмолитик, показавший высокую эффективность и безопасность в клиническом исследовании

в комбинации с пробиотиком (ПробиоЛог® СРК), штаммы которого (*Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483) также влияют на все звенья и этапы патогенеза СРК, что представляется чрезвычайно важным ввиду доказанной роли дисбиотических нарушений микробиоты кишечника в патогенезе СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, лечение боли в животе, качество жизни, экспертные мнения, комбинация лекарств, спазмолитики, Метеоспазмил, пробиотики

Для цитирования: Минушкин ОН, Хлынова ОВ, Ситкин СИ, Яковенко ЭП, Кравчук ЮА, Селиверстов ПВ, Белоусова ЕА. Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолюция совета экспертов). Альманах клинической медицины. 2024;52(4): 241–248. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-023

Поступила 10.09.2024; доработана 19.09.2024; принята к публикации 23.09.2024; опубликована онлайн 10.10.2024



Минушкин Олег Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии¹;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>.
E-mail: oleg.minushkin@bk.ru

Хлынова Ольга Витальевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета²;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>.
E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии³;

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса⁴;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>.
✉ 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47–24, Российская Федерация.
E-mail: drsitkin@gmail.com

Яковенко Эмилия Прохоровна – д-р мед. наук, профессор, кафедра гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования⁵;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-0004>.
E-mail: kafgastro@mail.ru

Кравчук Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, профессор 2 кафедры

(терапии усовершенствования врачей)⁶;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>.
E-mail: kravchuk2003@mail.ru

Селиверстов Павел Васильевич – канд. мед. наук, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)⁶;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>.
E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Белоусова Елена Александровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей⁷;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>.
E-mail: eabelous@yandex.ru

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

⁵ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

⁷ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В рамках 26-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2024» и первого этапа XXVII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), прошедших в Санкт-Петербурге 23–24 мая 2024 г., состоялось открытое заседание совета российских экспертов в области гастроэнтерологии, в том числе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, рассматриваемых в настоящее время как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг». В заседании приняли участие д-р мед. наук, профессор О.Н. Минушкин, д-р мед. наук, профессор О.В. Хлынова, канд. мед. наук С.И. Ситкин, д-р мед. наук, профессор Э.П. Яковенко, д-р мед. наук Ю.А. Кравчук, канд. мед. наук П.В. Селиверстов, д-р мед. наук, профессор Е.А. Белоусова.

Цель заседания – определение современных положений о возможности повышения эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с использованием мультитаргетного комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона (Метеоспазмил®, Майоли Фарма, Франция).

На заседании совета экспертов были представлены научные доклады ведущих специалистов-гастроэнтерологов.

В докладе «Метеоспазмил®. Эволюция научных знаний и применения препарата» профессор О.Н. Минушкин подчеркнул, что СРК представляет собой одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. При этом значительная часть больных СРК остается неудовлетворенной результатами лечения. Согласно данным анонимного анкетирования пациентов с СРК, проведенного в 2023 г. в Российской Федерации, положительно оценили результаты своего лечения не более 32–33% респондентов [1].

Определяющий симптом СРК – боль или дискомфорт в животе [2], коррелирующие с общей тяжестью заболевания [3].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что абдоминальная боль связана с гиперчувствительностью толстой кишки к растяжению [4, 5], сопровождается вялотекущим воспалением слизистой оболочки кишечника вследствие повышения межклеточной проницаемости, вызванной нарушением плотных контактов эпителия кишечной стенки [6], что приводит к хронизации симптомов СРК [7, 8].

Вышеперечисленное обуславливает развитие спазма гладких мышц кишечника и формирование клинической картины заболевания. Таким образом, патогенез СРК сложный, и для его лечения



требуется либо комбинация препаратов, либо препарат с мультитаргетным действием.

Метеоспазмил® – комбинированный препарат, специально разработанный для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. В состав препарата входит 60 мг алверина цитрата и 300 мг симетикона¹. Алверин – миотропный спазмолитик, действие которого не сопровождается атропиноподобным эффектом или ганглиоблокирующей активностью [9–12].

Механизм действия алверина цитрата и симетикона, молекулярные и терапевтические мишени

Профессор О.В. Минушкин привел данные исследований, в которых установлено несколько молекулярных и терапевтических мишеней и механизмов действия препарата.

✓ Спазмолитический эффект: сокращение мышечных волокон обеспечивают ионы кальция внутри миоцита. Концентрация ионов кальция в клетке поддерживается благодаря их поступлению из внеклеточного пространства через кальциевые каналы и из внутриклеточной эндоплазматической сети. При поступлении Ca^{++} в цитоплазму миоцитов происходит активация внутриклеточных биоэнергетических процессов (фосфорилирование белков, превращение аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат и др.), в результате которых образуется комплекс «актин – миозин» и сокращаются мышечные волокна. Алверина цитрат препятствует поступлению в мышечную клетку Ca^{++} из внеклеточного пространства за счет блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов; прекращает высвобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо и блокирует нейрорецепторы рецептор-зависимых каналов; обладает прямым релаксирующим действием (благодаря ингибированию фосфодиэстеразы), таким образом снижая повышенный тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта [13]. Эти эффекты позволяют считать алверин истинным спазмолитиком, поскольку он подавляет продолжительность спонтанных сокращений кишечника, предотвращая локальную ишемию и рефлекторную боль, вызванную спазмом [14].

✓ Антиноцицептивный эффект: алверина цитрат снижает висцеральную гиперчувствительность, действуя как антагонист серотониновых $5-HT_{1A}$ -рецепторов энтерохромаффинных клеток, мастоцитов (тучных клеток), внутренних первичных афферентных нейронов межмышечного кишечного нервного сплетения [6, 11], блокируя

дегрануляцию тучных и, вероятно, энтерохромаффинных клеток (выделение из них медиаторов), и/или предотвращает активацию $5-HT_{1A}$ -рецепторов [6], расположенных на окончаниях внутренних первичных чувствительных нервных волокон мышечно-кишечного сплетения. Таким образом, алверина цитрат предупреждает висцеральную боль при различных функциональных и органических расстройствах [11].

✓ Анальгетический эффект алверина цитрата объясняется антагонизмом к $5-HT_3$ -рецепторам первичных внешних афферентных нейронов мышечно-кишечного сплетения, блокадой передачи патологических сигналов в головной мозг и, следовательно, подавлением абдоминальной боли, что подтверждает результаты клинических исследований [15].

✓ Модуляция моторики кишечника: восстановление секреторной и моторной функций путем снижения чувствительности кишечных механорецепторов, что согласуется с его ранее установленным спазмолитическим действием [12]. Мишени – $5-HT_{1A}$ -рецепторы тучных и энтерохромаффинных клеток, первичных афферентных нейронов мышечно-кишечного сплетения [16] и механорецепторов сенсорных окончаний блуждающего нерва в кишечнике [12]. Регулирующее моторику кишечника действие алверина цитрата можно объяснить антагонизмом к $5-HT_{1A}$ -рецепторам первичных афферентов мышечно-кишечного сплетения, сенсорных окончаний блуждающего нерва в кишечнике, а также тучных и энтерохромаффинных клеток, блокадой их дегрануляции и высвобождения медиаторов [17].

✓ Мукоцитопротективный эффект: защита слизистой оболочки и кишечного эпителия от воспаления [18] благодаря восстановлению гомеостаза кишечного барьера путем активации фактора транскрипции ядерного рецептора HNF4α (англ. hepatocyte nuclear factor 4 alpha – ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа) непосредственно в клетках кишечного эпителия [18, 19] (так как алверин имеет низкую системную биодоступность) и снижения кишечной проницаемости.

✓ Противовоспалительный эффект: алверин уменьшает воспаление, воздействуя на Src-киназу и ингибируя передачу сигналов в пути NF-κB (англ. nuclear factor κB – ядерный фактор каппа-би) [20]. Алверин подавляет продукцию медиаторов воспаления и экспрессию генов цитокинов, в том числе индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 и фактора некроза опухоли альфа, ингибируя транскрипционную активность NF-κB [21, 22], что согласуется с результатами клинических

исследований [8, 15, 17, 23]. Кроме того, как активатор HNF4α алверин может способствовать транспорту 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в эпителий, повышая эффективность противовоспалительной терапии препаратами месалазина (5-АСК) у пациентов с язвенным колитом [24]. Поскольку СРК-подобные симптомы часто наблюдаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника даже в фазе ремиссии (30–50%) [25], применение лекарственного препарата Метеоспазмил® как адьюванта месалазина у пациентов с язвенным колитом может иметь клиническое значение.

✓ Симетикон – гидрофобное полимерное вещество, которое быстро снижает поверхностное натяжение на границе раздела сред «жидкость – газ» и вытесняет пенообразователи из поверхностного слоя пленки, уменьшая газообразование в кишечнике [26–28]. При этом происходит коалесценция (слияние газовых пузырьков и образование свободного газа), то есть разрушение пены, что способствует сокращению ее общего объема, восстановлению естественной абсорбции газов через кишечную стенку, снижению внутриполостного давления и ускорению транзита по кишечнику [6]. Таким образом, симетикон уменьшает метеоризм и, соответственно, боль, вызванную повышенным газообразованием.

✓ Симетикон покрывает защитной пленкой стенки пищеварительного канала¹, снижая повышенную проницаемость слизистой оболочки кишечника и защищая ее от проникновения патогенных микроорганизмов, токсинов и бактерий, способствующих возникновению гиперчувствительности толстой кишки к растяжению и малому воспалению [26, 27]. Описаны положительные результаты применения симетикона при постоперационной абдоминальной боли [6].

✓ Препарат Метеоспазмил® содержит 300 мг симетикона в 1 капсуле. Именно эта доза симетикона позволяет снизить стресс-индуцированное повышение проницаемости стенок кишечника и висцеральную гиперчувствительность, что показано в экспериментальных исследованиях, проведенных в лаборатории Лионэля Буэно отделения нейрогастроэнтерологии Научно-исследовательского центра пищевой токсикологии Toxalim (Тулуза, Франция) [6]. Более низкие дозы симетикона были неэффективны либо оказывали меньший, ограниченный по времени эффект. Симетикон потенцирует антиноцицептивное действие алверина.

✓ Сочетание 2 компонентов в 1 препарате увеличивает количество патогенетических мишеней

и эффект в целом, включая влияние на висцеральную гиперчувствительность.

Эффективность терапии комбинированным препаратом алверина цитрата и симетикона в контроле симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

В докладе С.И. Ситкина «Как плейотропные механизмы комбинированного спазмолитика могут обеспечить эффективный и длительный контроль симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника» были представлены результаты клинических исследований комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона, на основании которых сделаны следующие выводы.

✓ В группе пациентов с СРК, получавших комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона, зарегистрированы более низкие показатели абдоминальной боли / дискомфорта и более высокая частота ответа по сравнению с группой плацебо. Побочные эффекты в обеих группах не различались [15].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона значительно уменьшал боль и вздутие живота, снижал частоту диареи или запора и улучшал показатели качества жизни у пациентов с СРК через 2 и 4 недели терапии [28].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона действует как нормокинетик, являясь не только симптоматическим, но и патогенетическим средством лечения СРК. Препарат увеличивал миоэлектрическую активность тонкой кишки и снижал патологически повышенную миоэлектрическую активность толстой кишки у пациентов с СРК с преобладанием боли и метеоризма; эффективно купировал метеоризм и болевой синдром при СРК и гармонизировал моторику кишечника уже на 14-й день терапии [29].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективно купировал болевой синдром и метеоризм и повышал порог болевой чувствительности у больных СРК (в большей степени у пациентов с преобладанием боли и метеоризма). Побочные эффекты при этом не отмечались [30].

✓ Сравнительное исследование комбинации «алверина цитрат + симетикон» и мебеверина при СРК показало, что комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективнее, чем мебеверин, улучшал показатели кишечного транзита (как в отношении частоты / регулярности, так и в отношении консистенции стула) при



сопоставимой эффективности купирования болевого синдрома и безопасности лечения [31].

✓ Комбинация алверина цитрата и симетикона была более эффективна, чем тримебутин, в снижении интенсивности абдоминальной боли при СРК и уменьшении доли пациентов с абдоминальной болью через 4 недели терапии [32].

✓ При сравнении эффективности применения комбинации «алверина цитрат + симетикон» «по требованию» и традиционных средств лечения установлено, что через 6 месяцев показатель качества жизни в группе приема комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона был существенно лучше, а показатель шкалы тяжести симптомов СРК (англ. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score, IBS-SSS) значимо ниже. Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона вдвое превосходил обычные спазмолитики (тримебутин, мебеверин) в достижении и поддержании ремиссии таких симптомов, как боль в животе и вздутие. Расходы на лечение в течение всего периода наблюдения были более чем в 2 раза ниже в группе, принимавшей комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона «по требованию», чем в группе, получавшей стандартную терапию [23].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона способствует нормализации стула как при запорах, так и при диарее в 76% случаев; обладает пролонгированным антиноцицептивным и пеногасящим эффектами, сохраняющимися в течение 30 дней после завершения курса лечения [17].

✓ Включение комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона в схему подготовки к колоноскопии в сочетании с препаратами для очищения кишечника значительно увеличивает долю превосходной и отличной подготовки кишечника у пациентов с повышенным риском некачественного очищения [13].

✓ С учетом роли дисбиотических изменений микробиоты в патогенезе СРК эффективность комбинации препарата Метеоспазмил® и пробиотика Пробиолог® СРК была оценена в клиническом исследовании, впервые показавшем, что комбинированная терапия спазмолитиком и пробиотиком позволяет продлевать ремиссию, контролировать рецидивы и повышать качество жизни пациентов с СРК [33, 34].

Заключение

Принимая во внимание вариабельность клинического течения СРК, оптимальным представляется выбор препаратов, действующих на главные звенья

патогенеза и отвечающих принципам многоцелевой терапии. Так, комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона:

- купирует боль, действуя на ее основные компоненты (спазм, вздутие, висцеральную гиперчувствительность), что подтверждается как установленным механизмом действия, так и доказанной терапевтической эффективностью;
- уменьшает воспаление низкой степени активности (микровоспаление), характерное для СРК, что может объяснить пролонгированные клинические эффекты препарата: облегчение боли в животе, уменьшение степени вздутия и нормализацию ритма опорожнения кишечника даже через месяц после прекращения лечения;
- нормализует стул, проявляя свойства нормокинетики (эукинетики).

Пролонгированный эффект обеспечивает достижение и поддержание ремиссии у пациентов с СРК.

Ввиду положительного (нормокинетического) влияния на регулярность стула комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона может быть рекомендован пациентам с СРК как с запором, так и с диареей.

Алверин и симетикон в составе препарата Метеоспазмил® действуют синергически с помощью 2 различных механизмов: алверин блокирует серотониновые 5-НТ_{1А}-рецепторы чувствительных нейронов, расположенные на первичных афферентах межмышечного сплетения [16], и кишечные механорецепторы, расположенные на окончаниях С-волокон блуждающего нерва [12], тучных и энтерохромаффинных клетках [16], а симетикон в дозе 300 мг снижает кишечную проницаемость и, как следствие, висцеральную гиперчувствительность, потенцируя антиноцицептивный эффект алверина.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективнее тримебутина в отношении купирования боли (эффект нормализации моторики кишечника тримебутина сопоставим с аналогичным эффектом комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона, но последний эффективнее снимает боль при приеме в течение 2 месяцев). Кроме того, в отличие от тримебутина комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона уменьшает вздутие и снижает повышенную проницаемость слизистой оболочки кишечника.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона обладает преимуществами перед мебеверином, поскольку при сопоставимой



эффективности в отношении купирования боли значительно эффективнее регулирует пассаж по кишечнику, нормализуя частоту и консистенцию стула. Кроме того, мебеверин не уменьшает вздутие и не влияет на проницаемость слизистой оболочки кишечника.

У комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона отсутствует атропиноподобное и ганглиоблокирующее действие.

Благодаря высокому профилю безопасности комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона можно рекомендовать пациентам с подозрением на СРК уже на 1-м приеме, в том числе на период обследования, что повышает информативность, а также комплаенс пациентов при таких диагностических процедурах, как колоноскопия. Метеоспазмил® назначается по 1 капсуле 2–3 раза в день, длительность терапии врач определяет индивидуально¹.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона может быть рекомендован как препарат сопровождения при проведении колоноскопии, особенно у пациентов с риском плохой подготовки кишечника (с симптомами абдоминальной боли, вздутием, нарушением стула, а также при

СРК, клинически выраженной дивертикулярной болезни, сахарном диабете и т.д.):

- на этапе подготовки к колоноскопии: по 1 капсуле 2–3 раза в день в дни, предшествующие процедуре, а также утром в день процедуры для улучшения качества подготовки кишечника (устранения спазма и улучшения выведения содержимого), самочувствия пациента (подавления вздутия и боли, спровоцированных приемом слабительных препаратов), предупреждения пеообразования и спазма во время проведения колоноскопии;
- для подавления абдоминальной боли и вздутия¹ – реактивных явлений, которые нередко встречаются после процедуры.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона можно применять длительно, в том числе «по требованию».

Метеоспазмил® и Пробиолог® СРК (мультиштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483) – единственная комбинация спазмолитика и пробиотика, доказавшая в клиническом исследовании высокую эффективность и безопасность у пациентов с СРК. ©

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метеоспазмил® [Интернет]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9842b3ea-7f12-4871-bc6f-923c9e524e89 (дата обращения 10.09.2024).

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Барановский АЮ, Решетова ТВ, Сакеян ИС. Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):36–43. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43.
2. Baranovsky AY, Reshetova TV, Sakeian IS. [Irritable bowel syndrome: What are the reasons for dissatisfaction with the treatment of patients and doctors? (Based on the experience of medical institutions of the Northwestern federal district of Russia)]. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):36–43. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43.
3. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45 Suppl 2(Suppl 2):II43–II47. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii43.
4. Sandler RS, Drossman DA, Nathan HP, McKee DC. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. Gastroenterology. 1984;87(2):314–318.
5. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. Dig Dis Sci. 1995;40(8):1607–1613. doi: 10.1007/BF02212678.
6. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology. 2002;122(7):1771–1777. doi: 10.1053/gast.2002.33601.
7. Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Dellestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic



- permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(4):567–573. doi: 10.1111/jphp.12021.
7. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(2):235–245, vi–vii. doi: 10.1016/j.gtc.2005.02.007.
 8. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(3):43–52. Sitkin SI. [Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and “old” therapeutic targets in irritable bowel syndrome]. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(3):43–52. Russian.
 9. Bouvier M, Grimaud JC, Abysique A, Chiarelli P. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992;16(4):334–338.
 10. Chevrel B. Mode d’action et résultats thérapeutiques de Météospasmyl® dans les troubles fonctionnels intestinaux. *Actualités thérapeutiques*. 1991;20(4):245–248.
 11. Coelho AM, Jacob L, Fioramonti J, Bueno L. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT_{1A} receptor subtype. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(10):1419–1426. doi: 10.1211/0022357011777783.
 12. Abysique A, Lucchini S, Orsoni P, Mei N, Bouvier M. Effects of alverine citrate on cat intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(4):561–566. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00497.x.
 13. Кашин СВ, Завьялов ДВ, Сиднева АВ. Влияние Метеоспазмил на эффективность и переносимость подготовки к колоноскопии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):34–44. doi: 10.17116/dokgastro20231202134. Kashin SV, Zavyalov DV, Sidneva AV. [The effect of alverine citrate plus simethicone (Meteospazmyl) on effectiveness and tolerability of bowel preparation for colonoscopy]. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(2):34–44. Russian. doi: 10.17116/dokgastro20231202134.
 14. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
 15. Wittmann T, Paradovsky L, Ducrotte P, Bueno L, Andro-Delestrain MC. [Efficacy of alverine citrate and simethicone combination in abdominal pain and discomfort of irritable bowel syndrome]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(3):60–67. Russian.
 16. Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces delayed rectal allodynia in rats: role of histamine and 5-HT. *Dig Dis Sci*. 1998;43(4):727–737.
 17. Manzano B, Hernández A, Herrera JA, Male R, Novoa G. Estudio de la eficacia seguridad de la combinación del citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Pract Gastroenterol (Ed Mex)*. 2019.
 18. Babeu JP, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammatory networks. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):22–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.22.
 19. Lee SH, Athavankar S, Cohen T, Piran R, Kiseiyuk A, Levine F. Identification of alverine and benfluorex as HNF4α activators. *ACS Chem Biol*. 2013;8(8):1730–1736. doi: 10.1021/cb4000986.
 20. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
 21. McNeill E, Crabtree MJ, Sahgal N, Patel J, Chuaiphichai S, Iqbal AJ, Hale AB, Greaves DR, Channon KM. Regulation of iNOS function and cellular redox state by macrophage Gch1 reveals specific requirements for tetrahydrobiopterin in NRF2 activation. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:206–216. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.575.
 22. Lee C, Li Y, Kim J. The susceptible-unidentified infected-confirmed (SUC) epidemic model for estimating unidentified infected population for COVID-19. *Chaos Solitons Fractals*. 2020; 139:110090. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110090.
 23. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O’Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):245–254. doi: 10.1111/ijcp.12333.
 24. Агафонова НА, Яковенко ЭП, Иванов АН, Прянишникова АС, Яковенко АВ. Метеоспазмил в коррекции моторных нарушений при функциональных заболеваниях толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(4):101–106. Agafonova NA, Yakovenko EP, Ivanov AN, Pryanishnikova AS, Yakovenko AV. [Meteospasmyl in the correction of motor disorders in functional diseases of the colon]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(4):101–106. Russian.
 25. Li P, Luo J, Jiang Y, Pan X, Dong M, Chen B, Wang J, Zhou H, Jiang H, Duan Y, Lin N. Downregulation of OATP2B1 by proinflammatory cytokines leads to 5-ASA hypersensitivity in ulcerative colitis. *Chem Biol Interact*. 2024;398:111074. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111074.
 26. Saito N, Machida Y, Nagai T. In vitro evaluation of defoaming action of dimethylpolysiloxane emulsion for oral use. *S.T.P. Pharma Sciences*. 1992;2(5):425–430.
 27. Satory E, Plachy J, Szentmiklósi P, Rácz I. Antiflatuláns hatás vizsgálata állatkísérletes módszerrel [Antiflatulent effect studied on animal experiments]. *Acta Pharm Hung*. 1983;53(1):25–27. Hungarian.
 28. Wang X, Feng Y, Li J, Tian Z, Wei D, Qi L, Fang L, Wu K. Routine clinical administration of 4-week alverine citrate and simethicone combination relief global IBS symptoms. *Open J Gastroenterol*. 2014;4:32–39. doi: 10.4236/ojgas.2014.41006.
 29. Ткаченко ЕИ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Жигалова ТН, Сказываева ЕВ, Миргородская ЕВ, Петренко ВВ. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008;(4):7–10. Tkachenko EI, Avalueva EB, Sitkin SI, Zhigalova TN, Skazyvaeva EV, Mirgorodskaya EV, Petrenko VV. [Intestinal motor activity in patients with irritable bowel syndrome]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2008;(4):7–10. Russian.
 30. Головенко ОВ, Михайлова ТЛ, Макачук ПА. Синдром метеоризма: причины и возможности лечения. *Фарматека*. 2009;(2):17–22. Golovenko OV, Mikhailova TL, Makarchuk PA. [Flatulence syndrome: causes and treatment options]. *Pharmateka*. 2009;(2):17–22. Russian.
 31. Danne O, Pospai D, Mignon M. Efficacité comparée du citrate d’alvérine (nouvelle formule) et de la mébévérine chez les adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. *Le Concours Médical*. 1996;118:1–VIII.
 32. Barthet M, Mambrini P, Salducci J, Bouvier M, Chiarelli P, Grimaud JC. Efficacité de l’association citrate d’alvérine + siméthicon dans le traitement du syndrome de l’intésine irritable. *Les Actualités en Gastroentérologie*. 1996;10:51–57.
 33. Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Minero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, Llorente-Ramón A, Ramos-Aguilar GA. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A pilot study. *Dig Dis*. 2021;39(3):294–300. doi: 10.1159/000510950.
 34. Минушкин ОН. Синдром раздраженного кишечника и СПК-подобный синдром, современные представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2023;17(13):96–102. doi: 10.21518/ms2022-058. Minushkin ON. [Irritable bowel syndrome and IBS-like syndrome: current concepts, diagnosis, treatment approaches]. *Medical Council*. 2023;17(13):96–102. Russian. doi: 10.21518/ms2022-058.



The potential for improving the efficacy of treatment for irritable bowel syndrome with a multi-target drug alverine citrate plus simethicone: The Expert Panel Statement

O.N. Minushkin¹ • O.V. Khlynova² • S.I. Sitkin^{3, 4} • E.P. Yakovenko⁵ • Y.A. Kravchuk⁶ • P.V. Seliverstov⁶ • E.A. Belousova⁷

The irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent functional gastrointestinal disorders. However, at most, one-third of IBS patients are satisfied with the results of their treatment. A combination of pharmaceuticals or multi-target drugs should be used for the treatment to be effective due to the complexity of IBS pathophysiology. The Russian Expert Panel in gastroenterology, including functional gastrointestinal disorders, currently considered to be disorders of gut-brain interaction, at its open session has discussed the possibilities to increase the efficacy of treatment of patients with IBS with a multitargeted agent alverine citrate combined with simethicone registered under the trade name of Meteospasmyl® (Mayoly Pharma, France) and adopted the respective resolution. Based on the results of multiple experimental and clinical studies, the experts declared that the combination of alverine citrate with simethicone relieves pain through the alleviation of its main mechanisms (spasms, flatulence, visceral hypersensitivity, and inflammation), and normalizes bowel movements demonstrating the normokinetic (eukinetic) properties. All clinical effects of the combination of alverine citrate and simethicone are prolonged. Alverine citrate combined with simethicone improves patients' quality of life, including their psychological well-being. Due to the efficacy and good safety profile, it is possible to use the combination of alverine citrate and simethicone as on-demand and *ex juvantibus* treatment. The combination of alverine citrate and simethicone is a single selective antispasmodic that

allows for a simultaneous solution of two clinical challenges: to rid the patient of abdominal pains and to properly prepare the patient for instrumental examinations (colonoscopy, abdominal ultrasound, and radiological examination), due to a high simethicone dose and spasmolytic properties of alverine citrate. In addition, Meteospasmyl® is a single antispasmodic, which has demonstrated high efficacy and safety in a clinical study of its combination with a probiotic (Probiolog® IBS), containing the strains (*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, and *Pediococcus acidilactici* CECT 7483) acting on all IBS pathogenesis steps. This is extremely important, considering the proven role of gut dysbiosis in IBS pathophysiology.

Key words: irritable bowel syndrome, abdominal pain management, life quality, expert opinions, drug combination, antispasmodics, Meteospasmyl, probiotics

For citation: Minushkin ON, Khlynova OV, Sitkin SI, Yakovenko EP, Kravchuk YA, Seliverstov PV, Belousova EA. The potential for improving the efficacy of treatment for irritable bowel syndrome with a multi-target drug alverine citrate plus simethicone: The Expert Panel Statement. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(4): 241–248. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-023

Received 10 September 2024; revised 19 September 2024; accepted 23 September 2024; published online 10 October 2024

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

All the authors have equivalently contributed to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Oleg N. Minushkin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>. E-mail: oleg.minushkin@bk.ru

Olga V. Khlynova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Head of Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics³; Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963> ✉ Piskarevsky pr. 47–24, St. Petersburg, 195067, Russian Federation. E-mail: drsitkin@gmail.com

Emilia P. Yakovenko – MD, PhD, Professor, Chair of Gastroenterology and Dietetics, Faculty of Continuing Professional Education⁵; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-0004>. E-mail: kafgastro@mail.ru

Yuri A. Kravchuk – MD, PhD, Professor of 2 Department (Therapy for Advanced Medical Studies)⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>. E-mail: kravchuk2003@mail.ru

Pavel V. Seliverstov – MD, PhD, Associate Professor of 2 Department (Therapy for Advanced Medical Studies)⁶; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Elena A. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty⁷; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; ul. Marshala Timoshenko 19–1A, Moscow, 121359, Russian Federation

² Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University; ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russian Federation

³ Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117513, Russian Federation

⁶ Kirov Military Medical Academy; ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁷ Moscow Regional Research and Clinical Institute; ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

