

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

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

ТОМ 14

№

1-2

2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

К
л
и
н
и
ц
и
с
т



**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СТРЕПТОКОККОВЫХ
И ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

СКЛЕРОДЕРМИЯ КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ
КАРДИОЛОГИЯ

**НЕВРОЛОГИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

**ПЕДИАТРИЯ
СЕГОДНЯ** | СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

**Акушерство
и гинекология** сегодня

ЖУРНАЛЫ

ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Опухоли ГОЛОВЫ
и ШЕИ**
ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый журнал

**Тазовая хирургия
и онкология**
ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
локального рака

**ОНКО
ГЕМАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

**АНДРОЛОГИЯ
И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

УСПЕХИ
МОЛЕКУЛЯРНОЙ
ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://emo.abvpress.ru/eur>

РУССКИЙ
ЖУРНАЛ
**ДЕТСКОЙ
НЕВРОЛОГИИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ОНКО
ПАТОЛОГИЯ**
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ
**ЖЕНСКОЙ
РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Нервно-мышечные
БОЛЕЗНИ**
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**МЕДИЦИНСКИЙ
ТУРИЗМ**
ЖУРНАЛ О ДОСТИЖЕНИЯХ МИРОВОЙ МЕДИЦИНЫ
И ЛОГИСТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Российский
Биотерапевтический
Журнал**
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

№ 1-2 '20 ТОМ 14

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

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

www.abvpress.ru
Редактор Т.Н. Николаенко
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е. В. Степанова
Верстка О. В. Гончарук

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

Руководитель проекта
А. В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

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

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2020.
Том 14. № 1–2. 1–152.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 10000 экз.

<http://klnitsist.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы №1 им. Н. И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

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

Жилев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач АО «Юропиан Медикал Сентер» (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

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

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рыльского (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

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

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

№ 1-2^{vol 14} '20

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

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

Editor T.N. Nikolaenko
Proofreader T.N. Pomiluyko
Designer E. V. Stepanova
Maker-up O. V. Goncharuk

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

Project Manager
A. V. Donskih,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Klinitsist".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

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

The Clinician. 2020. Vol. 14.
№ 1-2, 1-152.

© PH «ABV-Press», 2020

Printed at the Mediacolor LLC
10,000 copies

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES Editors

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

Mikhail Yu. Gilyarov, MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, Deputy Chief Physician for therapeutic care, N. I. Pirogov City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, Professor of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Physician of «European Medical Center» (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Raphael G. Oganov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists, Chief Research Scientist, State Research Center of National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Director of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Chief General Practitioner of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

Arfenya E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.В. Аксенова, Д.В. Абельдяев, Е.В. Глушкова

Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе 14

ОБЗОРЫ

С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца 24

Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид, Н.С. Чипигина, Т.В. Казакова, А.Э. Зудилина

Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования 34

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

Клеточно-молекулярные аспекты дегенеративной болезни диска и потенциальные стратегии биологической терапии. 42

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.Ю. Андрияшкина

Склеродермия как паранеопластический синдром и опухоли, ассоциированные со склеродермией 55

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Н. Кандилова

Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения 62

ЛЕКЦИИ

Д.П. Котова, В.С. Шеменкова, В.А. Демина

Возможности терапии бета-адреноблокаторами у пациентов в периоперационном периоде при кардиохирургических и внесердечных хирургических вмешательствах. 73

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.В. Белова, Н.П. Савилов

Инфекционный эндокардит: трудности диагностики 82

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков

Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет 91

Л.Н. Денисов, В.Н. Сороцкая, Е.А. Леонова, Л.В. Меньшикова, М.Л. Сухарева, С.И. Глухова, А.М. Лиля

Эффективность и переносимость комбинированного использования двух форм «Кармолиса» для локального применения у пациентов с остеоартритом коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования) 100

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов VIII юбилейной научно-практической конференции «Нестеровские чтения» с международным участием, посвященной 110-летию кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова 107

Рецензенты журнала «КЛИНИЦИСТ» в 2019 г. 152

CONTENTS

EDITORIAL

A.V. Aksenova, D.V. Abeldyaev, E.V. Glushkova

Current epidemiological aspects of streptococcal and poststreptococcal diseases in the Russian Federation. 14

REVIEWS

S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich

Cardiac risk stratification in stable coronary artery disease. 24

N.Yu. Karpova, M.A. Rashid, T.V. Kazakova, N.S. Chipigina, A.E. Zudilina

Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies 34

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

Cellular and molecular aspects of degenerative disc disease and potential strategies of biological therapy. 42

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D.Yu. Andriyashkina

Scleroderma as a paraneoplastic syndrome and tumors associated with scleroderma. 55

ORIGINAL INVESTIGATIONS

V.N. Kandilova

Cardiac and vascular remodeling in arterial hypertension: the role of concomitant obesity 62

LECTIONS

D.P. Kotova, V.S. Shemenkova, V.A. Demina

Possibilities of therapy with beta-blockers in the perioperative period in patients during cardiac and extra-cardiac surgery. 73

N.S. Chipigina, N.Yu. Karpova, M.V. Belova, N.P. Savilov

Infective endocarditis: diagnostic difficulties 82

PHARMACOTHERAPY

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D.A. Anichkov

Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: analysis of the last years data 91

L.N. Denisov, V.N. Sorotskaya, E.A. Leonova, L.V. Men'shykova, M.L. Sukhareva, S.I. Glukhova, A.M. Lila

Efficacy and safety of two "Carmolis" forms for combined local therapy of knee osteoarthritis: results of a multicenter clinical trial. 100

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Materials of the contest for young researches, doctors and students of the VIII scientific and practical conference "The Nesterov readings" with international participation, dedicated to the 110th anniversary of A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy 107

The reviewers of KLINITSIST ("The CLINICIAN") in 2019. 152

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРЕПТОКОККОВЫХ И ПОСТСТРЕПТОКОККОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

А. В. Аксенова¹, Д. В. Абельдяев¹, Е. В. Глушкова²

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

²кафедра эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

Контакты: Дмитрий Витальевич Абельдяев dmitry-ab@yandex.ru

Эпидемиологическая ситуация, связанная с распространением стрептококковой инфекции и постстрептококковых заболеваний в мире, в последние десятилетия остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно происходит свыше 616 млн случаев стрептококкового фарингита. Стрептококк группы А (СГА) является наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях и одним из основных патогенов человека. Распространенность тяжелых случаев СГА-инфекции во всем мире составила 18,1 млн человек. В то же время в последние годы в некоторых странах регистрируются вспышки скарлатины. В 2011 г. заболеваемость скарлатиной в 10 раз превысила средне-многолетний показатель предшествующего десятилетия. В последние 3 года в Великобритании были эпидемии скарлатины, причем каждый год отмечался рост заболеваемости. Несмотря на значительные достижения в борьбе с ревматической лихорадкой (РЛ), она продолжает напоминать о себе новыми вспышками. В настоящее время острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) не является массовым заболеванием, тем не менее представляет серьезную проблему, связанную с поражением сердца. В данной статье мы проанализировали основные показатели заболеваемости и распространенности РЛ, ревматической болезни сердца (РБС), хронического фарингита, назофарингита, синусита и ринита. Представлена сравнительная характеристика данных показателей среди детей, подростков и взрослых. Описаны высокая эпидемиологическая и социальная значимость проблемы и возможное начало нового подъема заболеваемости РЛ и РБС, которые наносят значительный социально-экономический ущерб, оставаясь в числе актуальных проблем здравоохранения России. Было выявлено, что ситуация, связанная с ОРЛ и РБС, в России остается нестабильной. За период с 1997 по 2016 г. имела место умеренная тенденция к увеличению эпидемиологических показателей стрептококковой инфекции. Достоверно увеличивается уровень заболеваемости ОРЛ со средним темпом прироста (СТП), равным 2,5 %, тогда как ее распространенность имеет прямо противоположную тенденцию к снижению. СТП составил –29,2 %. Заболеваемость РБС выявляла достоверный рост показателей с СТП +1,1 %. При этом распространенность имела тенденцию к снижению и СТП составил –2 %. Данная ситуация вызывает необходимость усиления эпидемиологического контроля за стрептококковой инфекцией и повышения настороженности врачей в отношении появления новых случаев ОРЛ и РБС.

Ключевые слова: стрептококк группы А, *Streptococcus pyogenes*, стрептококковая инфекция, стрептококковые болезни, стрептококковый фарингит, эпидемиология, острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца, распространенность, заболеваемость

Для цитирования: Аксенова А. В., Абельдяев Д. В., Глушкова Е. В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе. *Клиницист* 2020;14(1–2): 14–23.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23



CURRENT EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF STREPTOCOCCAL AND POSTSTREPTOCOCCAL DISEASES IN THE RUSSIAN FEDERATION

A. V. Aksenova¹, D. V. Abeldyaev¹, E. V. Glushkova²

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

²Department of Endocrinology and Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8, Build 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Epidemiological situation related to the spread of streptococcal infection and post-streptococcal diseases in the world remains tense in recent decades. According to the World Health Organization, more than 616 million cases of streptococcal pharyngitis occur annually in the world.

Group A *Streptococcus* (GAS) is the most common cause of morbidity and mortality in infectious diseases and one of the main human pathogens. The prevalence of severe cases of GAS infections amounted to 18.1 million people worldwide. At the same time, in recent years outbreaks of scarlet fever have been recorded in some countries. In 2011, scarlet fever rate was 10 times higher than the average rate of the previous decade. In the past 3 years, epidemics of scarlet fever have been registered in the UK, with an increased incidence every year. Although there are significant achievements in the fight against rheumatic fever (RF), it keeps reminding of itself in the form of new outbreaks. Currently, acute rheumatic fever (ARF) is not a mass disease, but it is a serious problem associated with heart damage. In the article, we analyzed incidence and prevalence of RF, rheumatic heart disease (RHD), chronic pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis and rhinitis. We present the comparative characteristic among children, adolescents and adults. We also describe high epidemiological and social significance of the problem and possible increase of RF and RHD, which cause significant social and economic damage, remaining the urgent problem of public health in Russia. It was revealed that the situation with ARF and RHD in Russia remains unstable. Between 1997 and 2016, epidemiological indicators of streptococcal infection tend to increase moderately. ARF incidence significantly increases with an average growth rate (AGR) of 2.5 %, while its prevalence has the opposite tendency to decrease. AGR was -29.2 %. RFD incidence showed a significant indicators increase with AGR of $+1.1$ %. At the same time, the prevalence tended to decrease and STP was -2 %. The situation makes it necessary to strengthen the epidemiological control of streptococcal infection and increase the alertness of doctors regarding the new cases of ARF and RHD.

Key words: group A streptococcus, *Streptococcus pyogenes*, streptococcal infection, streptococcal diseases, streptococcal pharyngitis, epidemiology, acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, prevalence, incidence

For citation: Aksenova A.V., Abeldyaev D.V., Glushkova E.V. Current epidemiological aspects of streptococcal and post-streptococcal diseases in the Russian Federation. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1-2):14-23. (In Russ.).

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), β -гемолитический стрептококк группы А (СГА) входит в десятку наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях и является одним из основных патогенов человека [1]. *Streptococcus pyogenes* может поражать верхние дыхательные пути, кожу, вызывать инфекции с аутоиммунным компонентом, инвазивные формы инфекции [2, 3]. Ежегодно в мире происходит свыше 616 млн случаев стрептококкового фарингита, который диагностируется при обращении за медицинской помощью примерно у 30 % всех пациентов с лихорадкой и болью в горле. По некоторым сведениям, только в США ежегодный ущерб от СГА-инфекции составляет 493 млн руб., большая часть этих потерь обусловлена фарингитом у детей [1, 4].

На территории России с 2000 г. СГА-инфекция каждый год была отмечена среди 3,1 млн человек (207,1 на 10 тыс. населения). Удельный вес взрослого населения составил 58 % (более 1,7 млн случаев или 154,8 на 10 тыс. населения ежегодно) [5, 6].

По имеющимся данным на 2005 г., распространенность тяжелых случаев СГА-инфекции во всем мире составила примерно 18,1 млн, а ежегодная заболеваемость – 1,8 млн. В промышленных развитых странах от СГА-инфекции ежегодно умирают ~500 тыс. человек, в основном от острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и ее осложнения – ревматической болезни сердца (РБС). Распространенность РБС в разных странах варьирует от 1 до 150 случаев на 1000 детей [7].

Эпидемиология стрептококка группы А в России на современном этапе

В целом за период 2009–2016 гг. в России по данным официальной регистрации было зафиксировано

около 2,5 млн случаев заболеваний, непосредственно связанных с СГА, среди которых 510 тыс. выявлено впервые. В среднем ежегодно было зарегистрировано 63,8 случая СГА-инфекции. Из них среди детей до 14 лет – 47 тыс. (75 %) случаев, среди подростков – 869 (1 %), среди взрослых – 11,7 тыс. (19 %) и среди взрослых старше трудоспособного возраста – 3,5 тыс. (5 %) случаев. Тем не менее за исследуемый период времени общая заболеваемость СГА-инфекцией (скарлатина, ОРЛ и ревматические пороки сердца (РПС)) в стране характеризуется лишь незначительным достоверным снижением показателей со среднемноголетним значением 15,0 на 100 тыс. населения (средний темп прироста (СТП) равен $-1,5$ %). Группой риска остаются дети до 14 лет. Среднемноголетний показатель в этой группе составил 207,0 на 100 тыс., а в 1996–2007 гг. он составил 208 на 100 тыс. населения [8].

Анализ распространенности СГА-инфекции также показал достоверное снижение показателей начиная с 2010 г. Так, СТП составил $-3,8$ %, а среднемноголетний показатель распространенности – 218,6 случая на 100 тыс. населения. В среднем в России СГА-инфекция каждый год распространялась среди 315 тыс. человек. Среди них было зарегистрировано более 50 тыс. (15 %) детей, 2,5 тыс. (1 %) подростков, 184,9 тыс. (57 %) взрослых людей и 89,3 тыс. (27 %) взрослых старше трудоспособного возраста. Основную долю в общей распространенности СГА-инфекции составило взрослое население. Несмотря на то что данные официальной регистрации выявили достоверное снижение заболеваемости и распространенности СГА-инфекции, стоит отметить, что указание на стрептококковую этиологию имеется и в других рубриках учетной формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации»

(заболеваний верхних дыхательных путей, кожи, почек).

Уровень заболеваемости скарлатиной в мире

В последние годы в некоторых странах регистрируются вспышки скарлатины. Так, в 2011 г. заболеваемость скарлатиной в 10 раз превысила среднегогодового показателя предшествующего десятилетия. Это связывают с циркуляцией определенного высоковирулентного штамма. В Южной Корее наблюдается рост заболевания скарлатиной с СТП, равного 0,3 на 100 тыс. населения в 2008 г., до 13,7 на 100 тыс. населения в 2015 г. С 1969 по 2013 г. были отмечены спорадические случаи скарлатины [9–11].

Рост заболеваемости скарлатиной начался в 2014 г. и достиг абсолютного максимума за последние 50 лет в 2015 г. (17,5 тыс. случаев). В 2018 г. только за 2 дня февраля в Англии (Уэльс) было зарегистрировано 735 случаев скарлатины. Последние 3 года в Великобритании отмечаются эпидемии скарлатины, причем с каждым годом наблюдается увеличение заболеваемости, что ставит под сомнение ответные меры в области общественного здравоохранения. Более 17 тыс. уведомлений, 1000 госпитализаций и 600 вспышек было зарегистрировано в Англии в 2016 г. [12]. В 2016–2017 гг. зарегистрировано 2 вспышки среди бездомных и наркоманов, причем первоначально локализованные эпицентры стали распространяться по всей стране. Чаще стали регистрироваться тяжелые формы инфекции, а также увеличилось число осложнений после перенесенной стрептококковой инфекции [9, 13, 14].

Уровень заболеваемости инвазивной стрептококковой инфекцией в мире

Тринадцатилетнее исследование инвазивной стрептококковой инфекции на Аляске показало рост этих тяжелых форм инфекции более чем в 2 раза. Каждый год в США регистрируется 9–11,5 тыс. случаев тяжелой инвазивной стрептококковой инфекции. В 1994 г. эпидемия, связанная с инвазивной стрептококковой инфекцией, произошла в штате Миннесота, где заболеваемость составила 24 случая на 100 тыс. населения. В штате Монтана в 1999 г. заболеваемость достигла 30 случаев на 100 тыс. населения. Смертность при некротизирующем фасциите в Европе за 2011 г. составила 32 %, при стрептококковом токсическом шоке – 44 % [15–18].

Уровень инвазивных инфекций, вызванных СГА, в США увеличился с 10–13 тыс. случаев ежегодно примерно до 19 тыс. случаев в 2016 г. Зарегистрировано несколько вспышек заболеваний среди бездомных и наркоманов. Доля лиц с инвазивным СГА, которые идентифицированы как внутривенно употребляющие наркотики, увеличилась в среднем с 5 % случаев за последние 10 лет до 11 % в 2016 г., одновременно с национальной эпидемией использования опиоидов.

Также наблюдались крупные вспышки в учреждениях долгосрочного ухода [19].

Заболеваемость некротизирующим фасциитом составила 2–4 случая на 100 тыс. населения в год. Смертность от некротизирующего фасциита – 20–30 % (28 % по данным ретроспективного исследования 1996–2012 гг.) [20].

Распространение в мире ревматической лихорадки

Несмотря на значительные достижения в борьбе с ревматической лихорадкой (РЛ), она продолжает напоминать о себе новыми вспышками, изменяющими статистику распространенности и заболеваемости, изменением клинических проявлений. А это, в свою очередь, ставит перед специалистами задачи проведения вопросов дифференциальной диагностики поражения сердца и требует нового подхода к лечению и профилактике. В развивающихся странах Африки, Азии уровень РЛ сохраняется очень высоким, тогда как в странах Северной Америки и Европы ситуация благополучна и уровень РЛ достаточно низок.

На сегодняшний день ОРЛ не является массовым заболеванием, однако представляет серьезную проблему, связанную с поражением сердца. Так, после одного или нескольких эпизодов ОРЛ может развиваться РБС, которая часто осложняется сердечной недостаточностью, что может приводить к преждевременной смерти. Во всем мире с РБС связывают основной экономический и социальный ущерб от СГА-инфекции.

Самые высокие в мире показатели заболеваемости РБС регистрируются среди коренного населения Австралии и Новой Зеландии [21].

Если говорить об эпидемиологии, то заболеваемость и распространенность РЛ и стрептококковой инфекции, которые выявляются при скарлатине и обострениях хронического тонзиллита или стрептококкового фарингита, имеет волнообразный характер. Поэтому и в настоящее время настороженность врачей по поводу ОРЛ крайне важна. По данным G. H. Stollerman, именно невнимательность терапевтов послужила основной причиной вспышек ОРЛ в США в середине 1980-х годов. G. H. Stollerman отметил, что некоторые молодые врачи, никогда не видевшие больных с ОРЛ, не предполагали возможности циркуляции стрептококка в коллективах, не знали об определяющем профилактическом значении пенициллина, и часть из них вообще не знали, что при тонзиллитах или фарингитах нужно применять антибиотики [22, 23].

В США, имевших наиболее благополучные медико-статистические показатели, разразилась вспышка ОРЛ среди солдат-новобранцев на военной базе в Сан-Диего (Калифорния), а чуть позже – среди детей в континентальных штатах (Юта, Огайо, Пенсильвания). Большинство случаев заболевания зарегистрировано в семьях, годовой достаток которых превышал средний по стране (дети получали полноценное питание,

имели возможность своевременного оказания квалифицированной медицинской помощи). В большинстве случаев диагноз ОРЛ был поставлен с опозданием. После тщательного анализа ситуации сформулированы следующие причины всплеск ОРЛ в США в 1985–1997 гг. [24–26]:

- ослабление настороженности врачей в отношении ОРЛ;
- недостаточные знания клинической симптоматики острой фазы болезни вследствие редкой ее встречаемости;
- неполное обследование и лечение больных со стрептококковыми фарингитами;
- изменение вирулентности («ревматогенность») стрептококка.

Наиболее полно распространённость ОРЛ/РБС в мире была представлена в атласе ВОЗ.

На рис. 1 видно, что Россия входит в группу лидеров, которые по распространённости ОРЛ/РБС уступают первенство лишь Китаю, Индии и некоторым странам Тихоокеанского бассейна. Но при этом есть и противоречивые данные, согласно которым в нашей стране в 2003 г. среди болезней кровообращения заболеваемость РБС составила лишь 1,3 %, а доля смертности – 1 %. Такая значительная разница заставляет задуматься над истинным распространением данной патологии в популяции [27].

Уровень заболеваемости РБС снижается во всем мире (за период 1990–2015 гг.), но все еще остается высоким в некоторых беднейших странах мира (Океании, Южной Азии и Центральной Африке к югу от Сахары). За 2015 г. выявлено:

- 33,4 млн случаев РБС во всем мире;
- 10,5 млн случаев ревмокардита (ОРЛ);

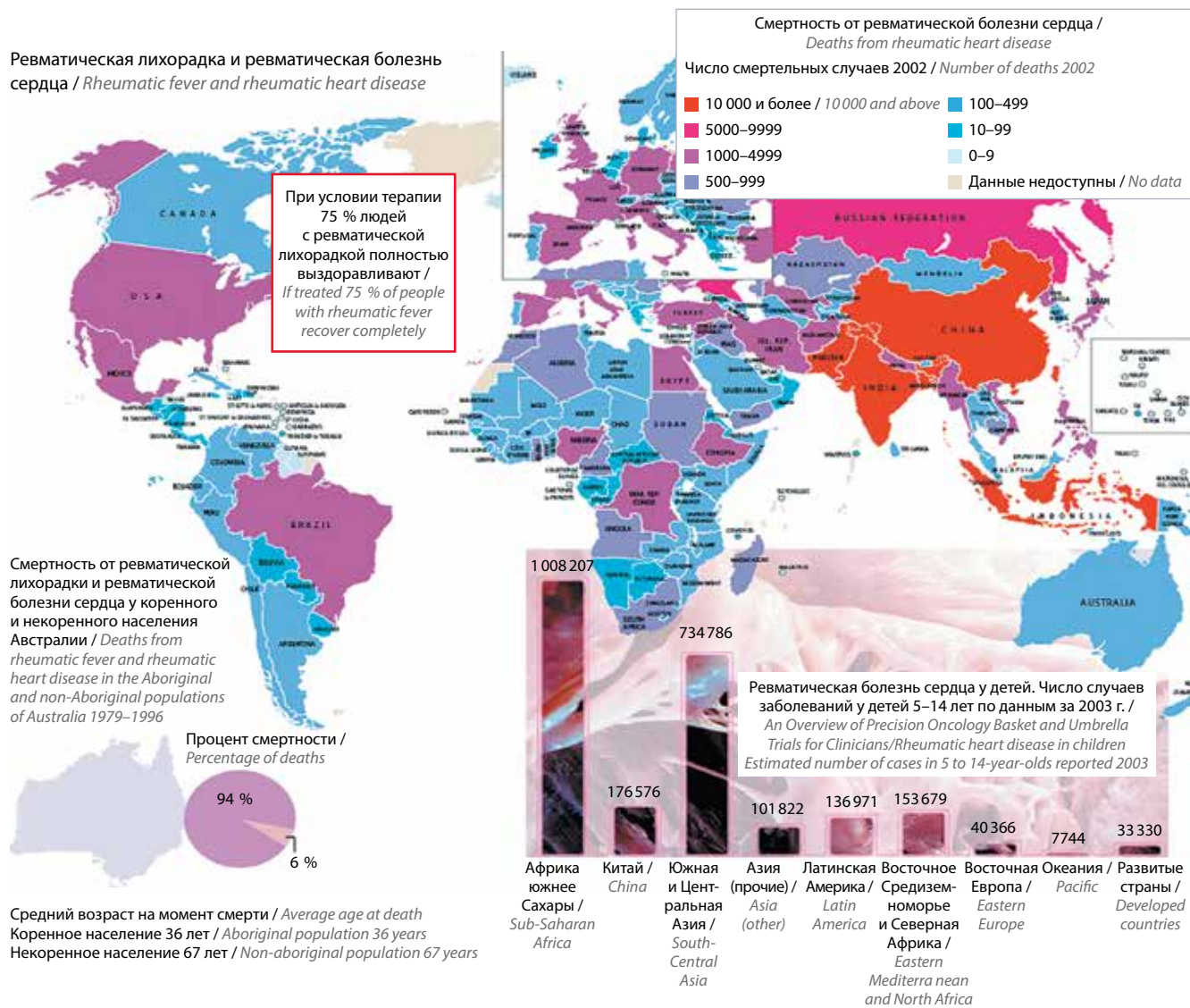


Рис. 1. Распространение острой ревматической лихорадки в мире (Всемирная организация здравоохранения, 2004)

Fig. 1. Acute rheumatic fever spread worldwide (World Health Organization, 2004)

- 319,4 тыс. смертей от РБС (снизилась на 47,8 % за 25 лет) [28].

В современной России в силу известных негативных общественно-социальных изменений существует опасность появления вспышек ОРЛ. В 1998 г. РБС были причиной смерти 8687 человек из 140 млн жителей. Коэффициент смертности составил 6,0. В 2002 г. ОРЛ в России впервые выявлена у 1,9 на 100 тыс. населения, РБС – у 7,0 на 100 тыс. населения [29].

В 2005 г. рост заболеваний органов кровообращения у детей в возрасте до 14 лет включительно составил 1,5 % за счет повышения частоты выявления РБС. Причинами такой динамики могли быть как совершенствование диагностики пороков сердца (по данным доплерэхокардиографии), так и нерациональное лечение ревматического процесса, недостатки диспансерного наблюдения за данным контингентом пациентов [30].

Несмотря на успехи, достигнутые в течение второй половины XX в. в лечении и профилактике ОРЛ, в последние 20 лет становится очевидным, что данная проблема продолжает требовать внимания специалистов. РБС остается частой причиной летальных исходов при сердечно-сосудистых заболеваниях в возрастных группах до 35 лет в большинстве стран мира, превышая показатели смертности от ишемической болезни сердца и гипертонии. Даже в экономически развитых странах за последние десятилетия частота ОРЛ резко снизилась, но заболевание не исчезло [31, 32].

Динамика некоторых эпидемиологических показателей стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в России на современном этапе

Для наиболее адекватной оценки эпидемиологической значимости респираторной инфекции, РЛ и РБС за последние 20 лет в России проанализированы различные материалы, содержащиеся в таких ежегодных официальных источниках, как «Сведения о числе

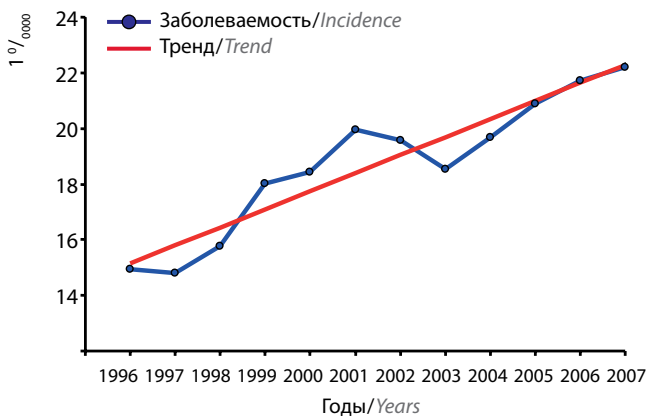


Рис. 2. Заболеваемость хроническим фарингитом, назофарингитом, синуситом и ринитом населения России в 1996–2007 гг. (собственные данные)

Fig. 2. Incidence of chronic pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis and rhinitis among Russia's population in 1996–2007 (own data)

заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организацией», форма 12, «Сведения о причине временной нетрудоспособности», форма 16-ВН, статистические материалы [8, 33, 34].

Динамика показателей заболеваемости населения страны хроническим фарингитом, назофарингитом, синуситом и ринитом (ХФНСР) в период 1996–2007 гг. характеризовалась тенденцией повышения СТП +3 % (рис. 2).

То же отмечено и при оценке распространенности ХФНСР в России, которая имеет также тенденцию к повышению. СТП распространенности ХФНСР среди населения страны составил +4 % (рис. 3).

Что касается распространенности ХФНСР в разных возрастных группах, то была выявлена достоверная тенденция к ее повышению с СТП +6 и +4 % в группе детей (1–14 лет) и взрослых соответственно [34].

Многолетняя динамика заболеваемости скарлатиной в период 2009–2016 гг. в России характеризовалась выраженной тенденцией к снижению, СТП составил –11,9 %. Среднемноголетний показатель заболеваемости скарлатиной за исследуемый период времени составил 32,6 на 100 тыс. населения, а самый высокий среднемноголетний показатель заболеваемости у детей – 202,9 на 100 тыс. населения по сравнению с группами подростков (14,9 на 100 тыс.) и взрослых (0,9 на 100 тыс.). СТП составил –15,1, –14,8 и –16,4 % соответственно. Основную долю среди заболевших составила группа детей до 14 лет (97 %).

Фактически уровень заболеваемости населения России ОРЛ за период 1996–2007 гг. равномерно снизился с 5,3 в 1996 г. до 1,6 в 2007 г. на 100 тыс. населения. Среднемноголетняя заболеваемость составила за 12 лет 3,0 на 100 тыс. населения.

Тенденция изменения частоты впервые возникшей ОРЛ в России отражала снижение заболеваемости в 3,5 раза. В 2007 г. заболеваемость составила 1,3 на 100 тыс. населения (рис. 4).

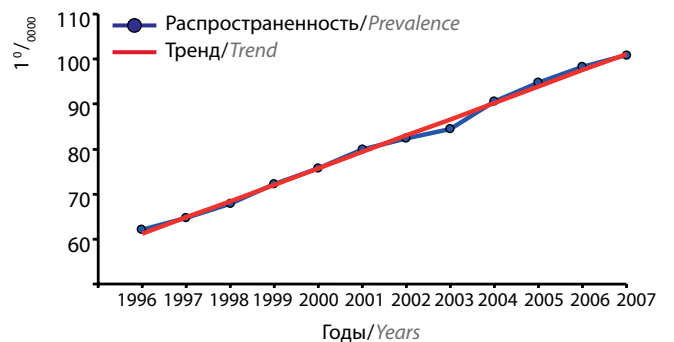


Рис. 3. Распространенность хронического фарингита, назофарингита, синусита и ринита среди населения России в 1996–2007 гг. (собственные данные)

Fig. 3. Prevalence of chronic pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis and rhinitis among Russia's population in 1996–2007 (own data)

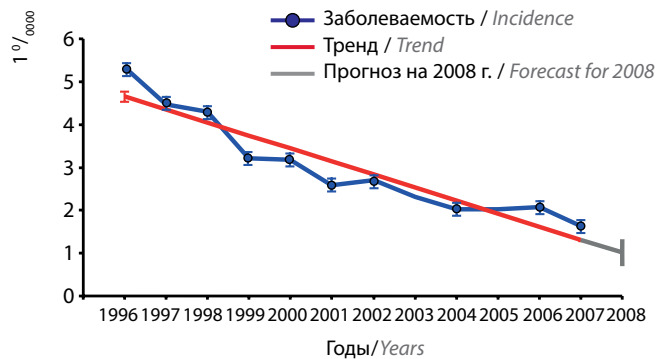


Рис. 4. Заболеваемость населения России острой ревматической лихорадкой за период 1996–2007 гг. (собственные данные)

Fig. 4. Incidence of acute rheumatic fever among Russia's population within 1996–2007 (own data)

В абсолютных показателях эти цифры составили 123 больных в год. В абсолютных теоретических показателях это проявилось снижением уровня заболеваемости в 2007 г. на 4098 случаев по сравнению с 1996 г.

На рис. 5 представлена произошедшая достоверная смена тенденции заболеваемости ОРЛ – умеренная тенденция к увеличению (СТП +2,5 %). Среднегодовой показатель заболеваемости составил за исследуемый период 2,0 случая на 100 тыс. населения. В абсолютных показателях каждый год заболевали 2,8 тыс. человек. Разница теоретических показателей первого и последнего года за данный период составила 11 %. Если до 2008 г. показатели уменьшались, то с 2009 г. начался рост заболеваемости ОРЛ. При визуальной оценке заболеваемости ОРЛ в России в 2009–2016 гг. (см. рис. 5) отмечалось неравномерное распределение заболеваемости с подъемом в 2010 г. (1,9 случая на 100 тыс. населения, годы спада – 2011 г. (1,78 случая на 100 тыс. населения), 2013 г. (1,79 случая на 100 тыс. населения), 2015 г. (1,66 случая на 100 тыс. населения) [8].

Анализ заболеваемости ОРЛ по возрастным группам показал, что рост заболеваемости ОРЛ среди всего населения обусловлен ростом показателей в группе взрослых (СТП +5,5 %), удельный вес которых в среднем составил 64 %. Группой риска были подростки 15–17 лет со среднегодовым показателем заболеваемости 6,2 на 100 тыс. населения [8].

Распространенность ОРЛ в период 2009–2016 гг. в России отличалась от заболеваемости прямо противоположной значимой тенденцией к снижению (СТП –29,2 %). Среднегодовой показатель распространенности за исследуемый период составил 3,0 случая на 100 тыс. населения. Наибольший показатель распространенности был в 2014 г. и составил 2,9 на 100 тыс. населения. По данным линии тренда распространенность ОРЛ в стране снизилась на 3,5 на 100 тыс. населения, или в 3,8 раза, и составила в 2016 г. 1,2 на 100 тыс. населения (рис. 6).

При сравнении с предшествующим периодом (1996–2007 гг.) отмечено, что показатели распростра-

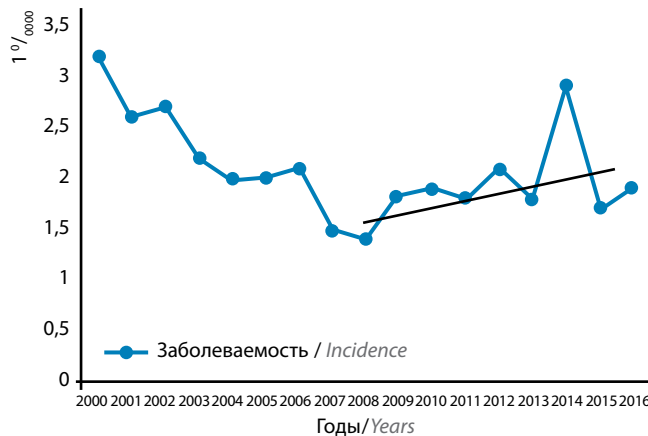


Рис. 5. Заболеваемость острой ревматической лихорадкой среди населения России в 2000–2016 гг. (на 100 тыс. населения; собственные данные)

Fig. 5. Incidence of acute rheumatic fever among Russia's population within 2000–2016 (per 100 thousand of population; own data)

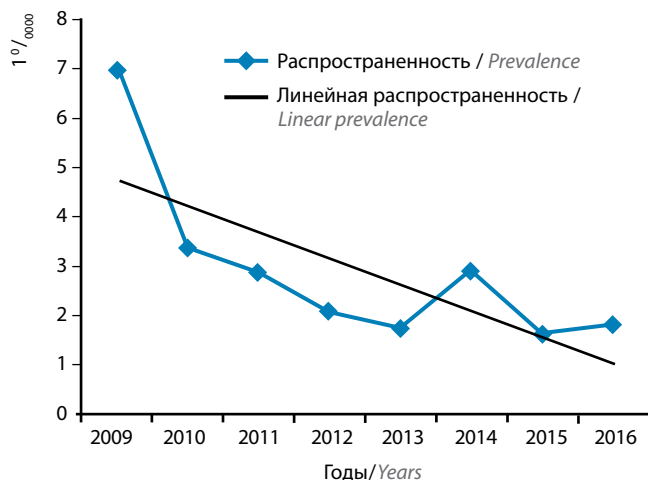


Рис. 6. Распространенность острой ревматической лихорадки среди населения России в 2009–2016 гг. (собственные данные)

Fig. 6. Prevalence of acute rheumatic fever among Russia's population within 2009–2016 (own data)

ненности также имели значимую тенденцию к снижению с СТП, равным –13 %, что указывает на уменьшение распространенности в 7 раз. В абсолютных теоретических показателях это проявлялось снижением уровня распространенности ОРЛ к 2007 г. на 23 202 случая по сравнению с 1996 г. (рис. 7). Фактически распространенность среди населения России ОРЛ за период 1996–2007 гг. снизилась с 20,8 до 2,8 на 100 тыс. населения. В 2008 г. ожидалось уменьшение этого показателя среди населения страны, что и произошло.

Группой риска за весь период исследования оставались также подростки 15–17 лет со среднегодовым показателем 8,3 случая на 100 тыс. населения.

Таким образом, заболеваемость и распространенность ОРЛ в России имеют разнонаправленный характер. Заболеваемость отличается достоверной тенденцией

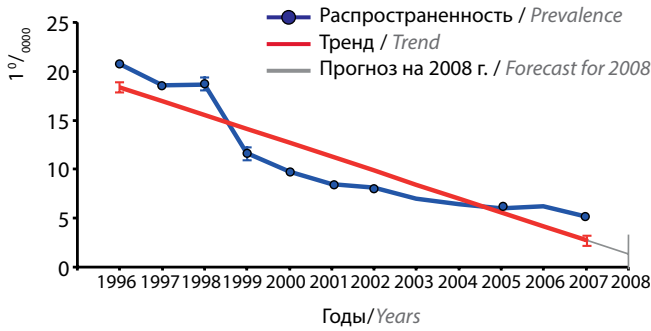


Рис. 7. Распространенность острой ревматической лихорадки среди населения России в 1996–2007 гг. (собственные данные)

Fig. 7. Prevalence of acute rheumatic fever among Russia's population within 1996–2007 (own data)

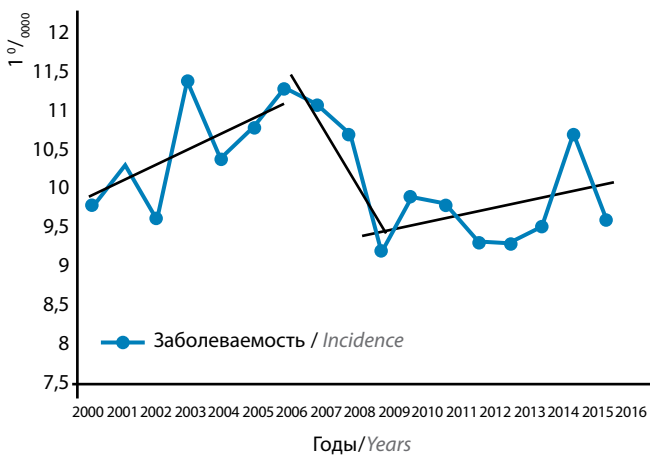


Рис. 8. Заболеваемость ревматической болезнью сердца среди населения России в 2000–2016 гг. (собственные данные)

Fig. 8. Incidence of rheumatic heart disease among Russia's population within 2000–2016 (own data)

к росту, а распространенность достоверно снижается. СТП составил +1,3 и –14 % соответственно. Средне-многолетний показатель распространенности в стране выше показателя заболеваемости ОРЛ в 1,5 раза (3,0 и 2,0 на 100 тыс. населения). Это, возможно, связано с продолжающимся отсутствием настороженности врачей к перенесенным стрептококковым инфекциям и возможности появления осложнений в виде ОРЛ. В последние годы преобладает латентное течение ОРЛ, когда отсутствуют клинические и лабораторные симптомы заболевания, а диагноз устанавливается ретроспективно на основании уже сформировавшегося порока сердца [28, 35].

Заболеваемость населения России РБС в 1996–2007 гг. повышалась с 5,4 до 7,6 на 100 тыс. населения в 2003 г. Следующий подъем отмечен в 2006 г. – 7,8 на 100 тыс. населения [33]. С 2008 г. ожидалось повышение заболеваемости РБС в России – так и произошло (рис. 8). Самые высокие уровни заболеваемости были отмечены в 2010 г. (9,98 случая на 100 тыс. населения), 2014 г. (9,46 случая на 100 тыс. населения),

а максимальная заболеваемость была в 2015 г. (10,67 случая на 100 тыс. населения).

Заболеваемость РБС в 2007–2016 гг. выявила значимый рост по сравнению с периодом 1996–2007 гг. (СТП +1,1 %). Средне-многолетний показатель заболеваемости РБС составил 9,7 на 100 тыс. населения (см. рис. 8), в среднем за год РБС заболевали ~14 тыс. человек, причем рост заболеваемости был отмечен в группе взрослого населения, удельный вес составил 22 %. Группа взрослых также была и группой риска.

Что касается распространенности РБС в России, то динамика годовых показателей характеризовалась тенденцией к снижению СТП на –2 %. Фактическая распространенность РБС среди населения за период 1996–2007 гг. снизилась с 172,8 до 137,3 на 100 тыс. населения (рис. 9).

При оценке распространенности РПС в 2009–2016 гг. также была выявлена значимая тенденция к снижению, СТП составил –2 %, а максимальная распространенность была отмечена в 2010 г. (209,6 на 100 тыс. населения). Средне-многолетний показатель распространенности РПС составил 183,1 случая на 100 тыс. населения (рис. 10). В период 2009–2016 гг. распространенность РБС была выявлена среди 264 тыс. человек, а в период 1996–2007 гг. – среди 228 429 человек. Причинами такого состояния могут быть недолеченная стрептококковая инфекция, снижение частоты обращений к врачу при острых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей с последующим образованием пороков сердца и их прогрессирующим.

Таким образом, заболеваемость и распространенность РБС в России, как и при ОРЛ, отличались разнонаправленной тенденцией. Заболеваемость характеризовалась слабой тенденцией к росту, а распространенность достоверно снижалась, СТП составил +1 и –2 % соответственно. Средне-многолетний показатель

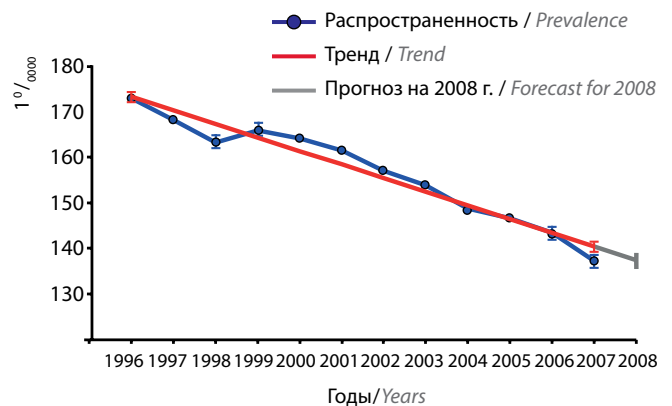


Рис. 9. Распространенность ревматической болезнью сердца среди населения России в 1996–2007 гг. (собственные данные)

Fig. 9. Incidence of rheumatic heart disease among Russia's population within 1996–2007 (own data)



Рис. 10. Распространенность ревматической болезни сердца среди населения России в 2009–2016 гг. (собственные данные)

Fig. 10. Prevalence of rheumatic heart disease among Russia's population within 2009–2016 (own data)

распространенности в 18,9 раза был выше показателей заболеваемости (189,1 и 9,7 на 100 тыс. населения).

За период 2007–2016 гг. среди работоспособного населения России было отмечено снижение количества случаев и числа дней временной нетрудоспособности, связанной с ОРЛ и РБС (СТП составил –6 и –9 % соответственно). Однако из-за данных болезней было пропущено 2,3 млн рабочих дней (ежегодно в среднем 291,5 тыс. рабочих дней), длительность 1 случая болезни в среднем составила 19 дней, а официально зарегистрированных случаев смерти после ОРЛ и РБС было 20,6 тыс. Ежегодно в России от этих заболеваний умирают 2,5 тыс. человек.

Динамика смертности от ОРЛ и РБС в стране характеризуется снижением показателей с 2010 г. (СТП составил –12,1 %). Среднегодовой показатель смертности за исследуемый период составил 1,8 на 100 тыс. населения, что в 2,7 раза меньше, чем в период с 1996 по 2007 г. Удельный вес РБС в общей смертности «от ревматизма» составил 98,8 % [6].

Заключение

При проведении комплексного анализа эпидемических показателей установлена диссоциация между поступательным снижением регистрируемой заболеваемости ОРЛ и повышением указанного показателя для РБС. Такую диссоциацию можно объяснить несколькими факторами. Безусловно, большая частота новых случаев отражает лучшее качество диагностики и доступность современных методов доплерэхокардиографии для выявления пороков сердца. Снижение же распространенности РБС, возможно, свидетельствует о низкой продолжительности жизни указанных лиц, нередко вследствие поздней диагностики поражений клапанного аппарата сердца и низкой доступности кардиохирургической помощи в отдаленных от центра регионах России. Однако наиболее значимым фактором является латентное течение кардита с образованием пороков сердца и быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, которая практически рефрактерна к консервативному лечению. При этом дополнительным «резервом» пополнения новых случаев РБС могут служить другие проявления стрептококковой инфекции, не уточненные в официальных статистических источниках.

Ситуация, связанная с ОРЛ и РБС, в России остается нестабильной: если в предыдущий период наблюдалось снижение уровня заболеваемости, то в последние годы его показатели увеличиваются. Группой риска по первичной заболеваемости ОРЛ и РБС в последние годы были подростки. Наибольший же вклад в распространенность СГА-инфекции принадлежал группе взрослых старше трудоспособного возраста (56,6 %).

Таким образом, с целью дальнейшего снижения заболеваемости СГА-инфекцией в России необходимо усилить эпидемиологический контроль за стрептококковой инфекцией и способствовать реализации своевременной и качественной ее профилактики. Стоит вспомнить слова G. H. Stollerman о необходимости повышения настороженности врачей в отношении появления новых случаев ОРЛ, а также совершенствования знаний о современном течении ОРЛ, клинических и диагностических показателях при РБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5(11):685–94. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
- Брико Н.И., Покровский В.И., Ряпис Л.А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Pokrovsky V.I., Briko N.I., Rapis L.A. Streptococci and streptococcoses. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (In Russ.).]
- Российские национальные рекомендации. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российское общество хирургов, Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям. Пересмотр 2009. Доступно по: <https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/rekomendatcii%20po%20infekciiam%20kozhi.pdf>. [Russian national recommendations. Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian Society of Surgeons, Russian Association of Specialists in Surgical Infections. Revision 2009. Available at: <https://rumedo.ru/uploads/sites/2016/pdf/rekomendatcii%20po%20infekciiam%20kozhi.pdf>. (In Russ.).]
- O'Loughlin R.E., Roberson A., Cieslak P.R. et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000–2004. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):853–62. DOI: 10.1086/521264.

5. Брико Н.И., Покровский Н.И., Клейменов Д.А. Распространенность и клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний, вызываемых стрептококком группы А в России. *Терапевтический архив* 2009;11:5–9. [Briko N.I., Pokrovsky N.I., Kleimenov D.A. The prevalence and clinical and epidemiological characteristics of diseases caused by group A streptococcus in Russia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2009;11:5–9. (In Russ.)].
6. Аксенова А.В., Брико Н.И., Клейменов Д.А. Динамика эпидемиологических показателей острой ревматической лихорадки в Москве и Российской Федерации с 1996 г. по 2007 г. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2009;7:10–5. [Aksyonova A.V., Briko N.I., Kleimenov D.A. Dynamics of epidemiologic parameters of acute rheumatic fever in Moscow and Russian Federation during 1996–2007 periods. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University* 2009;7:10–5. (In Russ.)].
7. Safar A., Lennon D., Stewart J. et al. Invasive group A streptococcal infection and vaccine implications, Auckland, New Zealand. *Emerg Infect Dis* 2011;17(6):983–9. DOI: 10.3201/eid1706.100804.
8. Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2018;1:10–6. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16. [Briko N.I., Glushkova E.V. Status and trends of the epidemic situation of group A streptococcal (GAS) infections in Russia in recent years. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology epidemiology immunobiology* 2018;1:10–6. (In Russ.)].
9. Lau E.H., Nishiura H., Cowling B.J. et al. Scarlet fever outbreak, Hong Kong, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012;18(10):1700–2. DOI: 10.3201/eid1810.120062.
10. Luk E.Y., Lo J.Y., Li A.Z. et al. Scarlet fever epidemic, Hong Kong, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012;18(10):1658–61. DOI: 10.3201/eid1810.111900.
11. Park D.W., Kim S.H., Park J.W. et al. Incidence and Characteristics of Scarlet Fever, South Korea, 2008–2015. *Emerg Infect Dis* 2017;23(4):658–61. DOI: 10.3201/eid2304.160773.
12. Lamagni T., Guy R., Chand M. et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2018;18(2):180–7. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X.
13. Chen M., Yao W., Wang X. et al. Outbreak of scarlet fever associated with emm 12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(9):158–62. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825874f3.
14. Guy R., Williams C., Irvine N. et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill* 2014;19(12):20749. DOI: 10.2807/1560-7917-es2014.19.12.20749.
15. Lamagni T.L., Darenberg J., Luca-Harari B. et al. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol* 2008;46(7):2359–67. DOI: 10.1128/JCM.00422-08.
16. Cole J.N., Barnett T.C., Nizet V., Walker M.J. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol* 2011;9(10):724–36. DOI: 10.1038/nrmicro2648.
17. Dale J.B., Penfound T.A., Chiang E.Y., Walton W.J. New 30-valent M protein-based vaccine evokes cross-opsonic antibodies against non-vaccine serotypes of group A streptococci. *Vaccine* 2011;29(46):8175–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.09.005.
18. Walker M.J., Barnett T.C., McArthur J.D. et al. Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A streptococcus. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):264–301. DOI: 10.1128/CMR.00101-13.
19. Nelson G.E., Pondo T., Toews K.A. et al. Epidemiology of Invasive Group A streptococcal infections in the United States, 2005–2012. *Clin Infect Dis* 2016;63(4):478–86. DOI: 10.1093/cid/ciw248.
20. Hua C., Sbidian E., Hemery F. et al. Prognostic factors in necrotizing soft-tissue infections(NSTI): A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(6):1006–12. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.054.
21. Parnaby M.G., Carapetis J.R. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J Pediatr Child Health* 2010;46(9):527–33. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01841.x.
22. Stollerman G.H. Current issues in the prevention of rheumatic fever. *Minerva Med* 2002;93(5):371–87.
23. Stollerman G.H. Global changes in group A streptococcal diseases and strategies for their prevention. *Adv Intern Med* 1982;27:373–406.
24. Centers for Disease Control (CDC). Acute rheumatic fever among Army trainees – Fort Leonard Wood, Missouri, 1987–1988. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1988;37(34):519–22.
25. Kaplan E.L., Bisno A.L. Antecedent streptococcal infection in acute rheumatic fever. *Clin Infect Dis* 2006;43(6):690–2. DOI: 10.1086/506944.
26. Kaplan E.L., Johnson D.R., Cleary P.P. Group A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980s. *J Infect Dis* 1989;159(1):101–3. DOI: 10.1093/infdis/159.1.101.
27. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;4(3, ч. II):94–100. [Samorodskaya I.V. Cardiovascular morbidity and risk factors of cardiovascular events in the Russian Federation. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;4(3, part II): 94–100. (In Russ.)].
28. Watkins D.A., Beaton A.Z., Carapetis J.R. et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(12):1397–416. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.063.
29. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2002 г. *Здравоохранение Российской Федерации* 2004;1:3–18. [State report on the state of health of the population of the Russian Federation in 2002. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Health Care in the Russian Federation* 2004;1:3–18. (In Russ.)].
30. Белов Б.С., Гришаева Т.П. Острая ревматическая лихорадка: современные подходы к первичной и вторичной профилактике. *Лечащий врач* 2007;6:99–101. [Belov B.S., Grishaeva T.P. Acute rheumatic fever: modern approaches to primary and secondary prevention. *Lechashchiy vrach = Therapist* 2007;6:99–101. (In Russ.)].
31. Madden S., Kelly L. Update on acute rheumatic fever: it still exists in remote communities. *Can Fam Physician* 2009;55(5):475–8.
32. Vincent M.T., Celestin N., Hussain A.N. Pharyngitis. *Am Fam Physician* 2004;69(6):1465–70.
33. Аксенова А.В., Брико Н.И., Клейменов Д.А. Эпидемиологическая значимость хронических фарингитов, назофарингитов, синуситов и ринитов в Москве и Российской Федерации с 1996 по 2009 г. *Клиницист* 2012;6(3–4):38–43. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-38-43. [Aksyonova A.V., Briko N.I., Kleimenov D.A. Epidemiological significance of chronic pharyngitis, nasopharyngitis, sinusitis, and rhinitis in Moscow and the Russian Federation in 1996 to 2009. *Rlinitisist = The Clinician* 2012;6(3–4):38–43. (In Russ.)].
34. Клейменов Д.А., Брико Н.И., Аксенова А.В. Стрептококковая (группы А) инфекция в Российской Федерации: характеристика эпидемиологических детерминант и оценка современных масштабов проблемы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011;2(57):4–11. [Kleimenov D.A., Briko N.I., Aksyonova A.V. Streptococcal

(Group A) Infection in the Russian Federation: Epidemiological Characteristics of the Determinants and Evaluation

of Current Scope of the Problem. Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2011;2(57):4–11. (In Russ.)].

35. Watkins D.A., Zuhlke L.J., Engel M.E., Mayosi B.M. Rheumatic fever: neglected again. Science 2009;324(5923):37. DOI: 10.1126/science.324.5923.37b

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Д.В. Абельдяев/ D.V. Abeldyaev: <https://orcid.org/0000-0002-4074-1300>

Е.В. Глушкова/E.V. Glushkova: <https://orcid.org/0000-0001-6997-7598>

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

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

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3

Контакты: Светлана Николаевна Толпыгина stolpygina@gnicpm.ru

Несмотря на постепенное снижение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), они остаются основной причиной смерти населения в мире. В ближайшие десятилетия ожидается увеличение распространенности ИБС. На фоне использования более чувствительных методов диагностики ИБС и снижения летальности при ее острых формах за счет применения высокотехнологических методов лечения распространенность хронических форм ИБС постепенно растет. Согласно современным клиническим рекомендациям тактика обследования и лечения конкретного пациента со стабильной ИБС зависит от прогноза заболевания, поскольку только у пациентов группы высокого риска реваскуляризация миокарда способна улучшить прогноз жизни, однако большинство пациентов получают унифицированную терапию. Несмотря на то что известно множество прогностически значимых факторов, моделей и индексов, разработанных для оценки риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, единого подхода к стратификации риска в настоящее время не существует. В данной статье представлен обзор данных литературы об исторических аспектах выявления основных прогностически значимых признаков (клинико-anamnestических и психосоциальных характеристик, коморбидности), данных неинвазивных инструментальных исследований, таких как электрокардиография, эхокардиография, тесты с дозированной физической нагрузкой, инвазивной коронароангиографии и некоторых из существующих прогностических моделей и индексов, которые могут помочь практическому врачу в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у конкретного пациента со стабильной ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, прогноз, стратификация, риск сердечно-сосудистых осложнений, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, общая смертность, коморбидность, электрокардиография, эхокардиография, нагрузочные тесты, коронароангиография, компьютерная томографическая ангиография, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, проба с дозированной физической нагрузкой, клинические рекомендации

Для цитирования: Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца. Клиницист 2020;14(1-2):24-33.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-24-33



CARDIAC RISK STRATIFICATION IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia;
10 Build 3 Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

Despite a gradually decreased mortality from cardiovascular diseases, including coronary artery disease (CAD), they remain the main cause of death in the world. In the coming decades, an increased prevalence of CAD is expected. While methods that are more sensitive are used to diagnose CAD and mortality of the acute forms decreases due to high-tech treatment methods, the prevalence of CAD chronic forms is gradually increasing. According to the modern clinical guidelines, examination and treatment of a particular patient with stable CAD depends on its prognosis, since only in high-risk patients myocardial revascularization can improve life prognosis, however, most patients receive unified therapy. Despite the fact that there are many prognostically significant factors, models and indices developed to assess the risk of death and cardiovascular complications in CAD, a unified approach to risk stratification does not currently exist. The article provides a literary review of how historically the main prognostically significant signs were identified (including clinical anamnestic and psychosocial characteristics, comorbidity, data of non-invasive instrumental studies such as electrocardiography, echocardiography, tests with dosed physical activity, invasive coronary angiography and some of the existing prognostic models and indices that can help a practitioner in stratifying the risk of cardiovascular complications in a patient with stable CAD.

Key words: coronary artery disease, chronic coronary artery disease, myocardial infarction, chronic heart failure, prognosis, stratification, risk of cardiovascular complications, risk factors for cardiovascular diseases, general mortality, comorbidity, electrocardiography, echocardiography, stress tests, coronary angiography, CT angiography, treadmill test, stress echocardiography, test with dosed physical activity, clinical recommendations

For citation: Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu. Cardiac risk stratification in stable coronary artery disease. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1-2):24-33. (In Russ.).

Введение

Несмотря на постепенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), они остаются основной причиной смерти населения в мире. В 2017 г. смертность от болезней системы кровообращения в России составила 47 %, причем более чем в половине случаев (52 %) причиной смерти послужила ИБС [1]. В России в 3 раза выше уровень смертности от ИБС и в 2 раза больше распространенность этого заболевания по сравнению с США (13,5 % против 7 %), где на долю ИБС приходится 43,2 % смертей от болезней системы кровообращения [2–4]. В ближайшие десятилетия ожидается увеличение распространенности ИБС, которая к 2030 г. возрастет на 9,3 %, а прямые медицинские затраты – почти в 2 раза по сравнению с 2010 г. [5]. На фоне использования более чувствительных методов диагностики ИБС и снижения летальности при острых формах ИБС (на 7 % по России и на 20,5 % в Москве) за счет применения высокотехнологичных методов лечения распространенность хронических форм ИБС постепенно увеличивается [6, 7].

Важность проведения стратификации сердечно-сосудистого риска у всех пациентов со стабильной ИБС обусловлена тем, что тактика обследования и лечения конкретного пациента зависит от прогноза заболевания. В настоящее время известно множество прогностически значимых факторов, моделей и индексов.

Изучение прогноза при ИБС продолжается уже более 50 лет, однако появление новых методов диагностики и лечения вносит свои коррективы в подходы и способы оценки прогноза. Первоначально основное внимание уделялось изучению краткосрочного прогноза у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) [8]. Позже, в 70–80-е годы, были проведены исследования, посвященные оценке долгосрочного прогноза (от 1 до 5 лет), явившиеся прообразом современной стратификации риска больных с ИБС, поскольку стало очевидным, что оценка прогноза необходима для выбора оптимальной тактики лечения [9]. Нельзя не принимать во внимание, что естественное течение ИБС изменяется под влиянием проводимой в последние годы все более агрессивной лекарственной терапии и инвазивного лечения. Наиболее объективную информацию о прогнозе жизни пациентов с хронической ИБС в современных условиях можно получить при анализе данных популяционных исследований и регистров [10–18]. В настоящее время известно 4 российских амбулаторных регистра, включающих больных со стабильной ИБС: ПРОГНОЗ ИБС, РЕКВАЗА, Регистр АГ, ИБС и ХСН, РИКОШЕТ [19, 20]. По данным, полученным в клинических исследованиях, проведенных

в последние 20 лет и имеющих существенные различия в характеристиках изученных популяций, а также в ряде регистров, ежегодная смертность при стабильной ИБС колеблется от 1,2 до 2,4 %, сердечно-сосудистая – в пределах 0,6–1,4 %, частота нефатального ИМ варьирует от 0,6 до 2,7 % [20–26]. Столь значительный разброс показателей обусловлен тем, что прогноз больных с хронической ИБС может существенно различаться в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических характеристик.

Согласно европейским, американским и российским клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС основными факторами, влияющими на прогноз больных со стабильной ИБС, являются выраженность ишемии миокарда, состояние сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), характер и выраженность поражения коронарного русла, наличие факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [7, 27–29]. Кроме того, важное прогностическое значение имеют возраст, наличие коморбидных заболеваний и ряд психосоциальных характеристик (стресс, депрессия, низкий социально-экономический статус) [29].

Согласно современным европейским, американским и российским клиническим рекомендациям по лечению стабильной ИБС основной целью лечения пациентов является устранение симптомов ишемии и улучшение прогноза жизни [7, 29, 30]. Для этого необходима основанная на доказательствах комплексная медикаментозная терапия, направленная на устранение симптомов ишемии, предотвращение развития преждевременной сердечно-сосудистой смерти, осложнений ИБС (острого ИМ, хронической сердечной недостаточности), коррекцию ФР – артериальной гипертензии, дислипидемии, сопутствующих заболеваний. При недостаточной эффективности перечисленных мероприятий, а также сохранении симптомов ишемии у пациентов высокого риска с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий (КА) и значительной зоной гипоперфузии ЛЖ может быть оправдано проведение реваскуляризации (внутриартериальной или аортокоронарного шунтирования) с целью улучшения качества и увеличения продолжительности жизни [31]. Решение об объеме обследования и тактике лечения (консервативной или с применением реваскуляризации) с целью улучшения прогноза жизни, необходимых конкретному пациенту, следует принимать на основании расчета индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), однако большинство пациентов со стабильной ИБС в мире получают лечение, не учитывающее индивидуальный прогноз заболевания [32]. Польза широкого применения плановых реваскуляризаций

на фоне приема оптимальной лекарственной терапии в отношении улучшения прогноза жизни при стабильной ИБС без учета индивидуального риска не доказана, несмотря на ее эффективность в устранении ишемии и положительной динамике сократительной функции ЛЖ [15, 21, 33–37]. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда 2014 г. до определения показаний к проведению реваскуляризации пациент со стабильной стенокардией должен получать оптимальную медикаментозную терапию ввиду ее доказанной пользы по устранению ишемии и улучшению прогноза [7, 38]. Реваскуляризация и лекарственная терапия – это взаимодополняющие стратегии лечения.

Существующие подходы к прогнозированию риска развития сердечно-сосудистых осложнений при стабильной ишемической болезни сердца

Как было сказано ранее, долгосрочный прогноз при стабильной ИБС зависит от множества факторов: социально-демографических, анамнестических, клинических, состояния функции ЛЖ, результатов нагрузочных проб, выраженности и распространенности атеросклеротического поражения КА. В первую очередь оценке подлежит риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и развития нефатального инфаркта, но может проводиться также стратификация риска по расширенным параметрам, включающим риск развития инсульта или транзиторной ишемической атаки, или по риску смерти от всех причин как наиболее точно учитываемой конечной точке.

В последних (2012, 2013) европейских и американских клинических рекомендациях по лечению стабильной ИБС приняты следующие градации риска: низкий риск соответствует уровню ежегодной смертности <1 %, промежуточный риск – 1–3 %, высокий – >3 %. Цель стратификации риска – выявление пациентов с высоким риском развития смерти и ССО, которые могут получить пользу от реваскуляризации с улучшением прогноза и самочувствия за счет устранения симптомов ишемии. Именно при высоком риске с уровнем ежегодной смертности >3 % проведение реваскуляризации может быть оправдано с точки зрения влияния на прогноз [7, 29–30, 38].

Стратификация риска осуществляется в несколько этапов, последовательность которых строится от простого к сложному. Собираются данные:

- 1) клинических исследований;
- 2) неинвазивных инструментальных исследований (оценка функции ЛЖ);
- 3) нагрузочных проб;
- 4) изучения коронарной анатомии методом коронароангиографии (КАГ).

Если I этап стратификации проходят все пациенты, то каждый последующий (II–III) показан меньшему

числу лиц, а IV этап необходим лишь ограниченному числу больных (обычно высокого риска), у которых проведение реваскуляризации может улучшить прогноз жизни.

Клинико-анамнестические данные

Анамнез и результаты физикального обследования дают важную прогностическую информацию. Так, отрицательное прогностическое значение имеют возраст, перенесенный ИМ, наличие симптомов и диагноза хронической сердечной недостаточности, характер течения стенокардии (впервые возникшая или прогрессирующая) и ее тяжесть, особенно при отсутствии адекватного ответа на лечение, которые считаются независимыми предикторами смерти и ИМ [7, 29, 30]. Наличие традиционных ФР – сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, курения – ухудшает прогноз у больных хронической ИБС. Физикальное обследование играет важную роль в оценке риска, поскольку выявленная при нем патология периферических сосудов (нижних конечностей или сонных артерий), как проявление генерализованного (мультифокального) атеросклероза, атеросклеротического аортального стеноза, свидетельствует о повышенном риске развития ССО у больных со стабильной ИБС. Неблагоприятным прогностическим фактором служит также выявление симптомов (одышки, отеков) сердечной недостаточности, связанной с дисфункцией ЛЖ. Несмотря на высокую прогностическую значимость клинико-анамнестических данных, из-за их многочисленности и разнообразия сочетаний в настоящее время не существует единой системы стратификации риска на основании данных признаков, но рекомендуется учитывать их вместе с данными предстеновой вероятности и инструментальных методов исследования для определения прогноза и выбора объема обследования и тактики лечения (консервативной или инвазивной) [7, 29, 30].

Коморбидная отягощенность

Помимо традиционных ФР и осложнений ИБС, на прогноз жизни пациентов со стабильной ИБС оказывает влияние общее бремя болезней, имеющихся у пациента, – заболеваний легких, почек, системных и онкологических заболеваний, которые не только ассоциируются с повышенным риском смерти от всех причин, но и ухудшают течение ИБС, снижают эффективность и безопасность проводимого лечения, в том числе инвазивного. Индекс Чарлсона, который используется для прогнозирования риска смерти от всех причин в течение 3 лет, построен на основании балльной оценки наличия определенных сопутствующих заболеваний [39]. Отличительной особенностью и преимуществом индекса Чарлсона являются учет возраста пациента и определение частоты смертности больных, которая при отсутствии отягощенности сопутствующими

заболеваниями составляет 12 %, при 1–2 баллах – 26 %; при 3–4 баллах – 52 %, а при сумме >5 баллов – 85 %. В 1992 г. при создании модифицированного индекса Чарлсона были учтены хронические формы ИБС и стадии хронической сердечной недостаточности [39]. Однако применимость шкалы для определения прогноза жизни больных с ИБС остается под вопросом, поскольку встречаемость таких заболеваний, как разнообразные формы рака, гемобластозы, вирус иммунодефицита человека, циррозы, коллагенозы, учитываемые в этой шкале, в данной когорте больных низка. В 2004 г. М. Sachdev был предложен специфический индекс для ИБС, показавший высокую предсказательную ценность у больных с ИБС [40]. В прогностической модели CALIBER учитывается большое число коморбидных заболеваний (инсульт, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек, хронические заболевания печени, хронический обструктивный бронхит, анемия, воспалительные заболевания, сопровождающиеся лейкоцитозом), которые в большей степени влияют на риск смерти от всех причин и в меньшей – на риск развития коронарных событий (ИМ или коронарная смерть) [41]. Таким образом, учет сопутствующих заболеваний пациента, т. е. общей соматической отягощенности, является важным элементом в стратификации индивидуального риска больного со стабильной ИБС.

Электрокардиография

Наличие у больных со стабильной ИБС изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) покоя (признаки перенесенного ИМ, блокада левой ножки пучка Гиса, гипертрофия ЛЖ, атриовентрикулярная блокада II–III степени или фибрилляция предсердий) считают независимым предиктором смерти и ИМ [7, 29–30]. Совместное использование клинических данных о частоте и интенсивности, характере течения стенокардии и показателей ЭКГ покоя (наличие изменений конечной части желудочкового комплекса) позволяет рассчитать индекс, способный предсказать риск развития смерти и ИМ у больного с хронической ИБС в течение ближайшего года, но не в более отдаленные сроки [42].

Нагрузочные тесты

Согласно современным клиническим рекомендациям пациентам с симптомами подозреваемой или установленной ИБС показано проведение нагрузочных стресс-тестов с диагностической целью при наличии промежуточной предтестовой вероятности (15–85 %) и для стратификации риска и выбора тактики лечения (консервативной или инвазивной) при наличии высокой предтестовой вероятности (>85 %), поскольку выполнение пробы с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) с диагностической целью им не требуется (IV) [7, 29, 30]. У пациентов с нормальным результатом ПДФН и низким клиническим ри-

ском тяжелой ИБС прогноз благоприятный, и они не нуждаются в проведении более дорогостоящих методов исследования, включая КАГ. У лиц с безболевым ишемией миокарда, выявленной при проведении ПДФН, риск сердечно-сосудистой смерти в 4–5 раз выше, чем у здоровых людей [31].

Прогностическими маркерами ПДФН являются толерантность к физической нагрузке (ТФН), реакция артериального давления и тяжесть индуцированной нагрузкой ишемии (выраженность боли и изменения на ЭКГ). ТФН оценивают по максимальной длительности нагрузки, достигнутому числу метаболических единиц (эквивалентов), максимальной нагрузке (Вт) и двойному произведению частоты сердечных сокращений и артериального давления. Значение выраженности ишемии при ПДФН для прогноза было показано в рандомизированных клинических исследованиях ACIP, APSIS. В последнем продемонстрировано, что при продолжительности пробы на тредмиле <9 мин риск ССО у больных со стабильной ИБС был достоверно выше, чем при продолжительности пробы >13 мин [11, 43].

Следует учитывать, что диагностическая ценность ПДФН невысока, если предварительный диагноз ИБС маловероятен, поэтому проведение ПДФН у лиц с предтестовой вероятностью <15 % не показано [7, 29]. Благоприятный прогноз больных со стабильной ИБС отражают продолжительность тредмил-теста >12 мин и высокая ТФН при отсутствии ишемии [11, 44].

В исследовании, проведенном В.П. Лупановым в группе больных со стабильной ИБС, было выявлено, что 5-летняя смертность при низкой ТФН составила 20,1 %, при средней – 12,1 %, при высокой – 2 %. При 20-летнем наблюдении за теми же больными общая смертность составила 80,7 % у пациентов с низкой и 48,4 % – с высокой ТФН [14].

Для повышения информативности результатов ПДФН был разработан целый ряд прогностических индексов, позволяющих точнее стратифицировать больных на группы риска. Наиболее известен индекс Дюка, разработанный еще в 90-х годах XX в. и хорошо валидированный для расчета ежегодного риска смерти у больных со стабильной ИБС, – он учитывает время ПДФН, отклонение ST на ЭКГ и появление стенокардии при нагрузке [45]. У больных с предполагаемым диагнозом ИБС и значениями индекса Дюка, соответствующими низкому риску, ежегодная общая смертность была 0,25 %, а у лиц со значениями, соответствующими высокому риску, она составила 5 % [46, 47]. На основании значений данного индекса у пациентов со стабильной ИБС высоким считали риск при ежегодной смерти от всех причин >2 %. В рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2013 г. граница высокого риска была поднята до 3 % [7].

В 2003 г. был разработан прогностический индекс Центра профилактической медицины, используемый

для оценки тяжести поражения КА при хронической ИБС и стратификации риска ССО [46, 47]. Существует еще ряд индексов, в которых вместе с показателями ПДФН учитываются такие ФР, как возраст, пол, уровень липидов, статус курения, наличие артериальной гипертензии и др. [48, 49]. В шкале M.S. Lauer и соавт. учитываются клинические показатели (возраст, пол, история курения, артериальная гипертензия, сахарный диабет или типичная стенокардия) и наличие частой желудочковой экстрасистолии в периоде восстановления, что дает возможность лучше выделять пациентов низкого риска с ежегодной смертностью <1 % [50].

Помимо ПДФН с ЭКГ-контролем, в настоящее время существует целый ряд более информативных методов, в том числе визуализирующих, принципы применения которых подробно изложены в последних международных клинических рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС [7, 32–34]. Стресс-эхокардиография превосходит ПДФН с ЭКГ-контролем по прогностической ценности, особенно при отрицательном результате. При отсутствии индуцируемых нарушений движения стенок ЛЖ вероятность неблагоприятных исходов (общей смертности или ИМ) составляет <0,5 % в год. При выявлении индуцируемых нарушений движения стенок в 3 и более из 17 сегментов ЛЖ ежегодная смертность составляет >3 %, что соответствует высокому риску и служит показанием к проведению КАГ [7, 30].

Перфузионная сцинтиграфия миокарда – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ) – обладает высокой предсказательной ценностью для пациентов с высоким риском ССО за счет выявления обратимого снижения захвата изотопа миокардом на пике нагрузки в зоне кровоснабжения стенозированной КА. При нормальных результатах исследования ежегодный риск смерти <1 % (соответствует популяционному), а наличие крупных дефектов, преходящей постишемической дилатации ЛЖ служит маркером плохого прогноза, особенно при дефекте перфузии, захватывающем >10 % миокарда ЛЖ (≥ 3 из 17 стандартных сегментов), и является поводом для направления пациента на раннюю КАГ и, возможно, реваскуляризацию [51]. Предсказательная ценность данного исследования не зависит от наличия или отсутствия у пациента сахарного диабета [7, 30]. Визуализирующие методы, в том числе с фармакологической нагрузкой, показаны пациентам с неубедительными данными ПДФН, невозможностью выполнить ПДФН, блокадами ножек пучка Гиса, навязанным ритмом сердца [30].

Таким образом, согласно современным клиническим рекомендациям у симптомных пациентов с подозреваемой или установленной ИБС показано использование ПДФН с диагностической целью, а у пациентов с высокой предтестовой вероятностью (>85 %) – для

стратификации риска и выбора тактики лечения (консервативной или инвазивной) [7, 32–34].

Эхокардиография

Одним из самых мощных предикторов выживаемости у больных с хронической ИБС в отдаленные сроки, несмотря на проведение консервативного и инвазивного лечения, является сократительная функция ЛЖ. Смертность у пациентов со стабильной ИБС растет пропорционально снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ, что было убедительно показано в регистре CASS, где 72 % случаев смерти пришлось на 38 % больных со сниженной ФВ ЛЖ, а 12-летняя выживаемость больных при ФВ ЛЖ ≥ 50 % составила 73 %, при ФВ ЛЖ 35–49 % – 54 %, при ФВ ЛЖ <35 % – 21 % ($p < 0,0001$) [52, 53]. Таким образом, пациенты со стабильной ИБС и ФВ ЛЖ <50 % относятся к категории высокого риска, поскольку ежегодная смертность у них >3 % даже без учета других факторов, а также тяжести и распространенности ишемии [53].

В исследовании GISSI-Prevenzione, включившем 11 324 больных, в котором изучали влияние применения омега-3 жирных кислот у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ, на риск развития внезапной смерти, из данных клинического осмотра, ПДФН и эхокардиографии прогностически значимой оказалась именно ФВ ЛЖ [54]. Поскольку реваскуляризация у таких больных потенциально может оказаться прогностически благоприятной, им показано проведение более точных визуализирующих методов вместо ПДФН с ЭКГ для выявления ишемии миокарда до решения вопроса о направлении на КАГ. С учетом высокой распространенности бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ проведение эхокардиографии в покое, как и ЭКГ, показано всем больным со стабильной ИБС или подозрением на нее (IC) [7, 31–34].

Конечной целью неинвазивных диагностических исследований является распределение больных с доказанной ИБС в группы высокого, умеренного и низкого риска ССО. Это позволяет избежать ненужных исследований у пациентов с низким риском и тем самым сократить неоправданные медицинские расходы, а больных высокого риска без дальнейших неинвазивных исследований направлять на КАГ и реваскуляризацию миокарда, которая может улучшить их выживаемость [31]. У больных с умеренным риском показания к КАГ определяют по дополнительным исследованиям (визуализирующие стресс-тесты, наличие дисфункции ЛЖ).

Коронароангиография

Данные КАГ являются одним из важнейших элементов прогнозирования риска смерти и ССО при стабильной ИБС. Обычно используют классификацию атеросклероза КА по количеству пораженных сосудов (одно-, двух- и трехсосудистое) и 3 типов

кровотока — правого, левого и сбалансированного, разработанную для проекта CASS [53]. В настоящее время значимыми считают стеноз КА $>70\%$ по диаметру и $>50\%$ поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Прогноз у пациентов со стабильной ИБС определяется выраженностью поражения КА [27, 28]. Еще в исследовании T.J. Reeves и соавт. (1974) ежегодная смертность среди больных с поражением одной КА составляла $\approx 2\%$, а с поражением трех КА — 11% [55]. В регистре CASS 12-летняя выживаемость пациентов, получавших только консервативное лечение, при неизмененных КА составляла 91% , с односудистым поражением — 74% , двухсудистым — 59% и трехсудистым — 40% [53, 56]. Поражение основного ствола ЛКА, проксимального сегмента передней нисходящей артерии, а также трехсудистое поражение коронарного русла ассоциируются с наихудшим прогнозом и высокой смертностью от ИБС, поскольку велика зона ишемии миокарда. Пациенты с тяжелым стенозом ствола ЛКА, получающие только консервативное лечение, имеют плохой прогноз. После установления диагноза в 1-й год умирают 31% больных, причем риск растет пропорционально увеличению степени стеноза, который считают значимым при сужении на 50% [57, 58]. Прогноз ухудшается при наличии выраженного проксимального стеноза передней межжелудочковой ветви левой КА. Выживаемость пациентов со стабильной ИБС с трехсудистым поражением при наличии проксимального стеноза передней межжелудочковой ветви $>95\%$ хуже, чем без него: 59% против 79% .

В исследовании В.П. Лупанова, выполненном на выборке из 456 мужчин в возрасте до 60 лет с ИБС, подтвержденной методом КАГ, с сохранной ФВ и без коморбидной патологии 5-летняя выживаемость составила при наличии одной пораженной артерии $94,3\%$, при поражении двух КА — $85,8\%$, а при поражении трех КА — $75,5\%$ ($p < 0,009$) [14]. В основе предложенного в 1996 г. R.M. Califf и соавт. ангиографического прогностического индекса ИБС лежат тяжесть и распространенность атеросклероза КА [59]. Прогностический вес признаков тяжести поражения варьирует от 0 (интактные КА) до 100 (стеноз ствола ЛКА). В настоящее время интервенционные специалисты стали более широко использовать шкалу SYNTAX score, созданную в 2005 г. [60]. Изначально она была предназначена для ранжирования анатомической сложности стенозов КА у пациентов с поражением ствола ЛКА или трехсудистым поражением, но оказалась независимым предиктором отсроченных ССО, включая цереброваскулярные, у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (но не после аортокоронарного шунтирования). В дальнейшем на американской популяции были разработаны ее модифицированные варианты: клиническая шкала SYNTAX и комбинированная SYNTAX score II (2012), которые требуют валидации для России [61].

Несмотря на то что КАГ считается «золотым стандартом» клинической оценки коронарного атеросклероза, она не лишена недостатков. Так, КАГ является полуколичественным методом, для которого характерна определенная вариабельность в оценке степени стеноза разными исследователями — частота совпадения составляет от 51 до 70% [30]. Кроме того, ее данные не позволяют судить о функциональной значимости стеноза, если не используется техника измерения фракционного резерва кровотока [62]. Также КАГ не позволяет отличить уязвимую «нестабильную» бляшку от стабильной, хотя первые прогностически значительно опаснее из-за риска развития острого коронарного синдрома, связанного с разрывом бляшки с образованием острой тромботической окклюзии КА [63].

Неинвазивная ангиография коронарных артерий

Существует 2 неинвазивных ангиографических метода, позволяющих непосредственно визуализировать КА: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография. Визуализирующие методики в целом, а также магнитно-резонансная томография и КТ, в частности, могут дать хорошую прогностическую картину за счет визуализации атеросклеротических изменений [64]. При МСКТ стратификация риска производится за счет оценки степени кальцификации КА, поскольку кальцификация является маркером коронарного атеросклероза [65]. Высокое содержание кальция в КА по данным МСКТ с учетом возраста и пола является ФР развития неблагоприятного коронарного события независимо от традиционных ФР. У бессимптомных пациентов с ИБС оценка коронарного кальция позволяет дифференцировать больных с высоким или низким риском будущих ССО [66, 67]. По данным J.K. Min и соавт., КТ-коронарография, не выявившая стеноза КА, позволяет выделить группу пациентов с благоприятным течением заболевания, низким процентом смертности (ежегодная смертность $<0,5\%$) и необходимости реваскуляризации [68–70]. Было установлено, что число КА с атеросклеротическими бляшками при КТ-коронарографии имеет прогностическое значение, и бляшки во всех 3 основных КА ассоциируются с повышением смертности (отношение рисков $1,77$), а при поражении ствола ЛКА или проксимальных стенозах в 3 сосудах относительный риск смерти по любой причине составляет $10,5$ [59, 71, 72]. Ретроспективный анализ данных 1127 пациентов со стенокардией выявил высокую летальность у больных, имеющих более 5 коронарных сегментов со стенозами, по сравнению с пациентами, у которых вовлечено менее 5 сегментов [71].

Таким образом, МСКТ КА и КТ-ангиография показали высокую отрицательную прогностическую ценность, позволяющую надежно исключить наличие выраженного коронарного атеросклероза. В то же время

выраженность коронарной обструкции, оцененная данными методами, может быть завышенной, поэтому в большинстве случаев необходимо проведение нагрузочных тестов. В результате методы магнитно-резонансной томографии и МСКТ ограниченно применимы для прогнозирования риска при ИБС.

Заключение

Наличие множества прогностических признаков ведет к активной разработке интегральных моделей и индексов, однако в настоящее время нет единого подхода к стратификации риска ССО у больных со стабильной ИБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демографические итоги I полугодия 2018 года в России. Часть II. Демоскоп Weekly 2018. С. 781–2. Доступно по: <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom03.php>. [Demographic results of the first half of 2018 in Russia. Part II. Demoscope Weekly 2018. Pp.: 781–2. Available by: <http://www.demoscope.ru/weekly/2018/0781/barom03.php>. (In Russ.)].
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association *Circulation* 2012;125(1):2–220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив* 2011;83(1):7–12. [Shalnova S.A., Deev A.D. Coronary heart disease in Russia: incidence rate and treatment (according to epidemiological data). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2011;83(1):7–12. (In Russ.)].
4. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139(10):56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
5. Heidenreich P.A., Trogon J.G., Khavjou O.A. et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(8):933–44. DOI: 10.1161/Cir.0b013e31820a55f5.
6. Ошепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009;49(2):67–72. [Oshhepkova E.V. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and ways to reduce it. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2009;49(2):67–72. (In Russ.)].
7. Task Force Members., Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj296.
8. Luria M.H., Knoke J.D., Wachs J.S., Luria M.A. Survival after recovery from acute myocardial infarction. Two and five year prognostic indices. *Am J Med* 1979;67(1):7–14. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90062-7.
9. Kambara H., Nakagawa M., Kinoshita M. et al. Long-term prognosis after myocardial infarction: univariate and multivariate analysis of clinical characteristics in 1,000 patients. *Clin Cardiol* 1993;16(12):872–8. DOI: 10.1002/clc.4960161207.
10. Timmis A.D., Feder G., Hemingway H. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution. *Heart* 2007;93(7):786–91. DOI: 10.1136/hrt.2006.103119.
11. Forslund L., Hjemdahl P., Held C. et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the angina prognosis study in Stockholm (APSI). *Eur Heart J* 2000;21(11):901–10. DOI: 10.1053/euhj.1999.1936.
12. IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J* 2005;150(4):689. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.03.040.
13. Clayton T.C., Lubsen J., Pocock S.J. et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005;331(7521):869. DOI: 10.1136/BMJ.38603.656076.63
14. Лупанов В.П., Чотчаев Х.Х., Евстифеева С.Е. и др. Клиническое течение заболевания и прогноз больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения). *Терапевтический архив* 2002;74(9):13–20. [Lupanov V.P., Chotchaev Kh.Kh., Evstifeeva S.E. et al. Clinical course of disease and prognosis in patients with ischemic heart disease with stable angina pectoris, caused by stenosing coronary atherosclerosis (data from a 20-year study). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2002;74(9):13–20. (In Russ.)].
15. Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н. и др. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2006;46(6):4–9. [Evstifeeva S.E., Lupanov V.P., Samko A.N. et al. [Assessment of clinical course, prognosis and effectiveness of drug and nondrug treatment of patients with ischemic heart disease and occlusive coronary artery atherosclerosis (data of 5-year prospective follow-up)]. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2006;46(6):4–9. (In Russ.)].
16. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295(2):180–9. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
17. Блужас Ю., Радишаускас Р., Бернотене Г. и др. Распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса за 1983–2000 гг. *Кардиология* 2005;45(7):54–5. [Blaujas Yu., Radishauskas R., Bernotene G. et al. Prevalence of major cardiovascular diseases in Kaunas for 1983–2000 *Kardiologiya = Kardiologiya* 2005;45(7):54–5. (In Russ.)].
18. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013;12(1):4–9. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-1-4-9. [Boytsov S.A., Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P. et al. Registers in cardiology. Basic rules of holding and real possibilities. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013;12(1):4–9. (In Russ.)].
19. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Амбулаторно-поли-

- клинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(1):53–62. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-1-53-62. [Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2015;14(1):53–62. (In Russ.)].
20. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Коротин А.С. и др. Публичный отчет о качестве медицинской помощи больным со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 2013 году: данные регистра ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности по г. Саратову. Кардио-ИТ 2014;1(4):1–9. DOI: 10.15275/cardioit.2014.0402. [Posnenkova O.M., Kiselev A.R., Korotin A.S. et al. Public report on quality of care delivered to patients with stable coronary artery disease and chronic heart failure in 2013: the data from Saratov Registry of coronary artery disease and chronic heart failure Kardio-IT = Cardio-IT 2014;1(4):402. (In Russ.)].
 21. Панов А.В., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З. и др. Регистр больных, перенесших операцию АКШ при ИБС стабильного течения (программа РИКОШЕТ). Артериальная гипертензия 2014;20(6):568–77. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-6-568-577. [Panov A.V., Abesadze I.T., Alugishvili M.Z. et al. Register of patients with stable coronary artery disease underwent coronary artery bypass grafting surgery (Ricochet program). *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2014;20(6):568–77. (In Russ.)].
 22. Daly C.A., de Stavola B., Sendon J.L. et al. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332(7536):262–7. DOI: 10.1136/bmj.38695.605440.ae
 23. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality 2012 – Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, 2012.
 24. Frye R.L., August P., Brooks M.M. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360(24):2503–15. DOI: 10.1056/nejmoa0805796.
 25. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–16. DOI: 10.1056/nejmoa070829.
 26. Chung S.C., Hlatky M.A., Faxon D. et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D(bypass angioplasty revascularization investigation in type 2 diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(8):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.020.
 27. Henderson R.A., Pocock S.J., Clayton T.C. et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1161–70. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00951-3.
 28. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9437):849–57. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16980-8.
 29. Steg P.G., Greenlaw N., Tardif J.C. et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33(22):2831–40. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs289.
 30. Friesinger G.C., Page E.E., Ross R.S. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1970;83:78–92.
 31. Puma J.A., Sketch M.H., Tchong J.E. et al. The natural history of single-vessel chronic coronary occlusion: a 25-year experience. *Am Heart J* 1997;133(4):393–9. DOI: 10.1016/s0002-8703(97)70179-0.
 32. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. 2012 CCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):44–164. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
 33. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Пересмотр 2008. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6). Прил. 4. [National recommendations for the diagnosis and treatment of stable angina. Revision 2008. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(6) Suppl. 4. (In Russ.)].
 34. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. М., 2013. Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/3ef/hibs.pdf>. [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Clinical recommendations. Moscow, 2013. Available on: <https://mz19.ru/upload/iblock/3ef/hibs.pdf>. (In Russ.)].
 35. Сейидов В.Г., Фисун А.Я., Евсюков В.В. и др. Отдаленные результаты коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения. Факторы, влияющие на рецидив стенокардии после коронарного шунтирования. Бюллетень сибирской медицины 2006;5(3):105–11. [Seyidov V.G., Fisun A.Ya., Evsyukov V.V. et al. Long-term results of coronary bypass surgery during 5 years of observation. Factors affecting angina pectoris relapse after coronary bypass surgery. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2006;5(3):105–11. (In Russ.)].
 36. Комаров А.Л., Илющенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных стабильной ИБС (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). Кардиология 2012;52(8):4–14. [Komarov A.L., Ilyushchenko T.A., Shakhmatova O.O. et al. Comparative efficacy of conservative and invasive treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (according to results of five year prospective study). *Kardiologiya = Kardiologiya* 2012;52(8):4–14. (In Russ.)].
 37. Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117(10):1283–91. DOI: 10.1161/circulationaha.107.743963.
 38. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35(37):2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 39. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;5(40):373–83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 40. Sachdev M., Sun J.L., Tsiatis A.A. et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(3):576–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.031.
 41. Rapsomaniki E., Shah A., Perel P. et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35(13):844–52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu533.
 42. Califf R.M., Mark D.B., Jr. Harrell F.E. et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;1(11):20–6. DOI: 10.1016/0735-1097(88)90160-x.
 43. Davies R.F., Goldberg A.D., Forman S. et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;8(95):2037–43. DOI: 10.1161/01.cir.95.8.2037.
 44. Weiner D.A., Ryan T.J., McCabe C.H. et al. Prognostic importance of a clinical profile

- and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3(3):772–9.
DOI: 10.1016/s0735-1097(84)80254-5.
45. Mark D.B., Shaw L., Jr. Harrell. F.E. et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;12(325):849–53.
DOI: 10.1056/nejm199109193251204.
 46. Колтунов И.Е., Мазаев В.П., Марцевич С.Ю. Комплексная оценка результатов проб с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для стратификации больных на группы риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;2(3):53–8. [Koltunov I.E., Mazayev V.P., Martsevich C.J. A comprehensive evaluation of the results of exercise stress on the treadmill to stratify patients into risk groups. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and Prevention* 2003;2(3):53–8. (In Russ.)].
 47. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере 20-летнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца (лекция). *Терапевтический архив* 2005;77(1):12–5. [Oganov R.G., Martsevich S.Yu., Koltunov I.E. Informative value of exercise test for prognosis: case report of 20-year follow-up of a patient with ischemic heart disease (Lecture). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2005;77(1):12–5. (In Russ)].
 48. Lipinski M., Froelicher V., Atwood E. et al. Comparison of treadmill scores with physician estimates of diagnosis and prognosis in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;4(143):650–8.
DOI: 10.1067/mhj.2002.120967.
 49. Fearon W.F., Gauri A.J., Myers J. et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2002;25(3):117–22.
DOI: 10.1002/clc.4960250307.
 50. Lauer M.S., Pothier C.E., Magid D.J. et al. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med* 2007;12(147):821–8.
DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00001.
 51. Brown K.A. Prognostic value of thallium 201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83(2):363–81.
DOI: 10.1161/01.cir.83.2.363.
 52. Kotler T.S., Diamond G.A. Exercise thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990;113(9):684–702.
DOI: 10.7326/0003-4819-113-9-684.
 53. Emond M., Mock M.B., Davis K.B. et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;6(90):2645–657.
DOI: 10.1161/01.cir.90.6.2645.
 54. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002;16(105):1897–903.
DOI: 10.1161/01.cir.0000014682.14181.f2.
 55. Reeves T.J., Oberman A., Jones W.B. et al. Natural history of angina pectoris. *Am J Cardiol* 1974;33(3):423–30.
DOI: 10.1016/0002-9149(74)90327-0.
 56. Mock M.B., Ringqvist I., Fisher L.D. et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66(3):562–8.
DOI: 10.1161/01.cir.66.3.562.
 57. Campeau L., Corbara F., Crochet D. et al. Left main coronary artery stenosis: the influence of aortocoronary bypass surgery on survival. *Circulation* 1978;57(6):1111–5.
DOI: 10.1161/01.cir.57.6.1111.
 58. Conley M.J., Ely R.L., Kisslo J. et al. The prognostic spectrum of left main stenosis. *Circulation* 1978;5(57):947–52.
DOI: 10.1161/01.cir.57.5.947.
 59. Califf R.M., Armstrong P.W., Carver J.R. et al. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5):1007–19.
DOI: 10.1016/0735-1097(96)87733-3.
 60. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1(2):219–27.
 61. Farooq V., Vergouwe Y., Raber L. et al. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012;33(24):3098–104.
DOI: 10.1093/eurheartj/ehs295.
 62. Pijls N.H., de Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703–8.
DOI: 10.1056/nejm199606273342604.
 63. Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J. et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78(5 Pt. 1):1157–66.
DOI: 10.1161/01.cir.78.5.1157.
 64. Meijboom W.B., van Mieghem C.A., Mollet N.R. et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1469–75.
DOI: 10.1016/j.jacc.2007.07.007.
 65. Margolis J.R., Chen J.T., Kong Y. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology* 1980;137(3):609–16. *Radiology* 1980;137(3):609–16.
DOI: 10.1148/radiology.137.3.7444045.
 66. Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H. et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *Circulation* 2007;115(3):402–26.
DOI: 10.1161/circulationaha.107.181425.
 67. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(18):1860–70.
DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.079.
 68. Min J.K., Shaw L.J., Devereux R.B. et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(12):1161–70.
DOI: 10.1016/j.jacc.2007.03.067.
 69. Rubinshtein R., Halon D.A., Gaspar T. et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115(13):1762–8.
DOI: 10.1161/circulationaha.106.618389.
 70. Min J.K., Dunning A., Lin F.Y. et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk leased on coronary computed tomography angiography findings results from the International: Multicenter CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(8):849–60.
DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.074.
 71. Gilard M., le Gal G., Cornily J.C. et al. Midterm prognosis of patients with suspected coronary artery disease and normal multislice computed tomographic findings: a prospective management

outcome study. Arch Intern Med
2007;167(15):1686–9.
DOI: 10.1001/archinte.167.15.1686.

72. Ostrom M.P., Gopal A., Ahmadi N. et al.
Mortality incidence and the severity
of coronary atherosclerosis assessed

by computed tomography angiography.
J Am Coll Cardiol 2008;52(16):1335–43.
DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.027.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Н. Толпыгина/S.N. Tolpygina: <https://orcid.org/0000-0003-0160-0158>

С.Ю. Марцевич/S.Yu. Martsevich: <https://orcid.org/0000-0002-7717-4362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.01.2020. **Принята к публикации:** 19.03.2020.

Article submitted: 29.01.2020. **Accepted for publication:** 19.03.2020.

КАЛЬЦИНИРОВАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ: ИЗВЕСТНЫЕ ФАКТЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Ю. Карпова¹, М.А. Рашид², Н.С. Чипигина¹, Т.В. Казакова¹, А.Э. Зудилина¹

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

²ФГБУ «Федеральный центр цереброваскулярной патологии и инсульта» Минздрава России;
Россия, 117342 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Контакты: Михаил Акрамович Рашид miran68@mail.ru

Кальцинированный аортальный стеноз является распространенным кардиологическим заболеванием и самой частой причиной проведения оперативных вмешательств на клапанах сердца в пожилом возрасте. Стертое течение, неспецифичность клинических симптомов, поздние обращения пациентов за оперативной помощью приводят к высокой летальности, достигающей 50 % в течение ближайших 5 лет. Несмотря на частую встречаемость, наше знание о данном типе аортального порока остается неполным. Около 300 лет назад А. Bonnet впервые описал порок как случайную изолированную патоморфологическую находку у трупа парижского портного. Позднее R. Virchow обозначил эктопическую кальцификацию/оссификацию в качестве основной причины развития заболевания и выдвинул теорию гематогенного заноса. В 1904 г. J.G. Mönckeberg счел кальцинированный аортальный стеноз проявлением «сенильной дегенерации» клапанов и сосудов. W.S. Roberts ретроспективно соотнес классическую триаду симптомов с временем смерти пациентов с аортальным стенозом. Прогресс кардиохирургии в середине XX в. позволил подробно описать эктопический кальциноз как активный, прогрессирующий, рецидивирующий и потенциально модифицируемый процесс. В работах сотрудников кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова продемонстрирована высокая частота встречаемости порока в клинике внутренних болезней для популяции России.

Основными причинами развития симптомов являются прогрессирующая обструкция выходного тракта левого желудочка сердца, неравномерная его гипертрофия, нарушения ритма и проводимости в сочетании с сопутствующей артериальной гипертензией и другими коморбидными состояниями. Изменение характера систолического шума изгнания, недооценка симптомов врачами и самими пациентами, неоднозначность данных эхокардиографии приводят к поздней диагностике порока и несвоевременному обращению к хирургу. Нарушения кальциевого и костного метаболизма существенно снижают функциональный статус пациентов, в том числе вследствие неблагоприятного влияния на состояние внутрисердечной гемодинамики. Современные молекулярно-генетические исследования направлены на поиск возможных путей контроля системной воспалительной реакции, подавления перекисного окисления липидов, угнетения кальциноза и модификации остеогенного потенциала интерстициальных клеток клапанов сердца.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, клапанные пороки сердца, кальцинированный аортальный стеноз, гипертрофия левого желудочка, стенокардия, синкопальные состояния, одышка, костный обмен, метаболизм кальция, молекулярно-генетические исследования

Для цитирования: Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Чипигина Н.С. и др. Кальцинированный аортальный стеноз: известные факты и перспективные исследования. Клиницист 2020;14(1–2):34–41.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-34-41



CALCIFIC AORTIC STENOSIS: KNOWN FACTS AND PROMISING STUDIES

N. Yu. Karpova¹, M. A. Rashid², T. V. Kazakova¹, N. S. Chipigina¹, A. E. Zudilina¹

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

²Federal Center for Cerebrovascular Pathology and Stroke, Ministry of Health of Russia;
1 Build 10, Ostrovitianov St., Moscow 117342, Russia

Calcific aortic stenosis is a common heart disease and the most common cause of surgical interventions on heart valves in old age. Eliminated course, nonspecific clinical symptoms, and late patients seeking surgical help, lead to high mortality, reaching 50 % over the next 5 years. Despite the frequent occurrence, our knowledge of this type of aortic defect remains incomplete. About 300 years ago A. Bonnet first described defect as a random isolated pathological finding in the corpse of a Parisian tailor. Later, R. Virchow designated ectopic calcification/ossification as the main cause of the development of the disease and put forward the theory of hematogenous drift. In 1904, J.G. Mönckeberg considered calcific aortic stenosis a manifestation of “senile degeneration” of valves and blood vessels. W.S. Roberts retrospectively correlated the classic triad of symptoms with the time of death of patients with aortic stenosis. The progress of cardiac surgery

in the middle of the 20th century made it possible to describe in detail ectopic calcification as an active, progressive, recurrent and potentially modifiable process. In the works of the staff of the Nesterov's department of facultative therapy demonstrated a high incidence of the disease in the population of the Russia. The main reason for the development of symptoms is a progressive obstruction of the exit tract of the left ventricle of the heart, its uneven hypertrophy, rhythm and conduction disturbances in combination with concomitant arterial hypertension and other comorbidities. A change in the nature of systolic murmur, underestimation of symptoms by doctors and patients themselves, the ambiguity of echocardiography data lead to late diagnosis of the disease and untimely surgical treatment. Disturbances of calcium and bone metabolism significantly reduce the functional status of patients, including due to an adverse effect on cardiac hemodynamics. Modern molecular genetic studies are aimed at finding possible ways to control a systemic inflammatory reaction, suppress lipid peroxidation, inhibit calcification and modify the osteogenic potential of interstitial cells of heart valves.

Key words: cardiovascular diseases, valvular heart disease, calcific aortic stenosis, left ventricular hypertrophy, angina pectoris, syncope, shortness of breath, bone metabolism, calcium metabolism, molecular genetic studies

For citation: Karpova N. Yu., Rashid M.A., Kazakova T.V. et al. Calcific aortic stenosis: known facts and promising studies. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):34–41. (In Russ.).

Введение

Современные мировые демографические тенденции демонстрируют рост продолжительности жизни, что ведет к увеличению доли лиц старшего возраста. Так, по оценкам Организации Объединенных Наций, население мира в возрасте 60 лет и старше в 2009 г. насчитывало 737 млн человек, а к 2050 г. оно составит более 2 млрд человек [1]. В России доля пожилых людей среди населения превышает 25 % [2]. В связи с этим особый интерес клиницистов вызывают заболевания, развивающиеся в пожилом возрасте, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, поражения клапанного аппарата сердца.

Самым частым органическим поражением клапанов сердца, встречающимся в кардиологической практике, является кальцинированный аортальный стеноз (КАС), который среди всех клапанных пороков сердца составляет приблизительно 25 %. Частота встречаемости в общей популяции данного порока неуклонно повышается: у лиц старше 65 лет – 3–4 %, у пациентов 80 лет и старше – 7–8 % (дегенеративный, сенильный аортальный стеноз) [3, 4]. В указанной возрастной подгруппе КАС становится причиной развития острого коронарного синдрома в 5 % и хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 29 % случаев [5].

История вопроса

Изучение аортального стеноза началось более 300 лет назад, когда А. Bonnet при описании трупа парижского портного, умершего внезапно, отметил изолированное поражение и чрезвычайную костную плотность створок аортального клапана. В 1863 г. R. Virchow обнаружил в створках кальцинированного клапана аорты костную ткань с участками микропереломов и функционирующим костным мозгом. Он впервые обозначил данный процесс как оссификацию, отграничив ее от типичного кальциноза в ответ на проникновение инородного тела. В 1904 г. J.G. Mönckeberg при описании массивной петрификации клапанов аорты у пациентов старческого возраста выдвинул теорию «износа» как причины

поражения клапанов и ввел термин «сенильная дегенерация» [6, 7].

Следующей вехой в изучении КАС стали ретроспективные работы под руководством W.S. Roberts, в которых была исследована распространенность аортального стеноза, описана клиническая картина заболевания (триада Робертса) в сопоставлении с результатами патоморфологических исследований [8]. Еще через 30 лет, совпавших с бурным развитием кардиохирургии, была разработана теория эктопической кальцификации, описавшая рецидивирующую воспалительную оссификацию, происходящую на фоне конституциональной и функциональной модификации клеток клапанов сердца [8].

Современные тенденции

В последние годы при анализе морфологических особенностей аортального клапана у пациентов с аортальным стенозом после протезирования аортального клапана отмечено значительное уменьшение частоты воспалительных (постревматических) поражений, в то же время частота развития КАС (так называемой атеросклеротической формы заболевания) увеличилась в 1,5 раза, преимущественно в группе лиц пожилого возраста [10].

Наряду с широкой распространенностью для КАС характерны:

- поздняя обращаемость пациентов (как правило, при появлении симптомов ХСН);
- трудности в диагностике вследствие неспецифичности симптомов, неоднозначности инструментальных критериев и наличия ассоциированных заболеваний;
- отсутствие эффективного консервативного лечения;
- высокая летальность пациентов с наличием симптомов (15–30 % в год);
- существенный положительный эффект оперативного лечения даже в пожилом возрасте.

Особенности клинической картины

Классическими клиническими симптомами аортального стеноза являются стенокардия, обмороки

и одышка [6, 11]. Появление стенокардии связано с превышением потребности миокарда в кислороде над возможностью его доставки. Повышенная потребность в кислороде, в свою очередь, обусловлена гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличением систолического напряжения стенки, удлинением систолы. Уменьшение доставки кислорода и снижение коронарного резерва связано с малой плотностью капилляров на единицу массы увеличенного миокарда, компрессией субэндокардиально расположенных коронарных сосудов, укорочением диастолы. Благодаря внедрению новых методов кардиовизуализации выявлен другой механизм возникновения стенокардии при КАС – «реверсный» ток крови из коронарных артерий в аорту во время систолы желудочков [12, 13].

Вторым по частоте клиническим симптомом аортального стеноза являются синкопальные состояния. При КАС преходящие потери сознания могут быть вызваны:

- во время физической нагрузки – несоответствием ударного объема повышенной потребности в кровотоке (синдром малого фиксированного выброса);
- после нагрузки (рефлекс Бецоляда–Яриша) – активацией немиелиновых волокон миокарда в ответ на увеличение систолического давления в ЛЖ, приводящее к перевозбуждению бароцепторов ЛЖ с последующей брадикардией и гипотонией;
- в покое – нарушениями ритма и проводимости.

При КАС клиническая картина синкопальных состояний во многом обусловлена возрастными изменениями центральной нервной системы, нередко эквивалентом синкопе становятся головокружения или приступы необъяснимой слабости [6, 14].

Одышка часто оказывается первым и единственным клиническим симптомом КАС. Причина левожелудочковой недостаточности в таких случаях – диастолическая дисфункция, связанная с повышением жесткости миокарда ЛЖ, обусловленная неоднородной избыточной гипертрофией ЛЖ, а также накоплением коллагена и изменением его поперечной исчерченности. Описаны 2 варианта одышки при КАС: а) пароксизмальная ночная одышка вследствие снижения симпатического и повышения парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, вызванных кальцинозом проводящей системы и снижением количества пейсмекерных клеток с возрастом; б) приступы кардиальной астмы или альвеолярного отека легких, возникающих внезапно, чаще ночью без других проявлений ХСН из-за неуточненных нейрогуморальных механизмов [13, 15].

Нарушения ритма отражают общие функциональные и электрофизиологические особенности миокарда. При КАС они встречаются чаще за счет дополнительного патофизиологического механизма, заключающегося в индукции фибробластами механоэлектрической

обратной связи [16]. Особенность эмболических осложнений при КАС заключается в наличии микроэмболий, их высокой частоте (65–75 %), но низкой клинической проявляемости, вследствие чего они диагностируются редко. Наиболее часто они возникают при механических манипуляциях на клапанах сердца [17]. Редким, но специфичным для КАС осложнением является синдром Хейде, заключающийся в рецидивирующих кишечных кровотечениях, обусловленных ангиодисплазией подслизистого слоя тонкого кишечника. После проведения протезирования аортального клапана кровотечения бесследно исчезают [18].

Своевременное выявление симптомов – это краеугольный камень в ведении пациентов с КАС, поскольку их возникновение существенно ухудшает качество жизни и снижает ее продолжительность (при стенокардии – до 5, обмороках – до 3 и ХСН – до 2 лет), кроме того, это абсолютное показание для направления больного к кардиохирургу [6, 7, 19–23.]

Изучение кальцинированного аортального стеноза на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова

В 2002 г. под руководством профессора Н.А. Шостак была создана группа по изучению КАС (Н.Ю. Карпова, И.В. Егоров, М.А. Рашид, Д.В. Пискунов, М.Е. Ядров, А.Ю. Быкова, Т.В. Казакова, Н.С. Чипигина) [6, 7].

В ходе проведенных исследований были выявлены нозологическая обособленность КАС и его отличие от ревматического поражения аортального клапана, а также высокая частота нераспознанных пороков сердца (72 %), обусловленная наличием ассоциированных клинических состояний: артериальной гипертензии, хронических форм ИБС, нарушений ритма и проводимости и т.д. [7, 24, 25]. Свой вклад в гиподиагностику порока внесли аускультативные особенности систолического шума в проекции аортального клапана при КАС (ключевого объективного признака аортального стеноза):

- его музыкальный тембр (крик чайки) – 54 %;
- проведение на верхушку сердца (симптом Галавердена) – 53 %;
- феномен «прерывания» шума – 68 %;
- наличие сердечной недостаточности, что послужило причиной избыточной диагностики митральной регургитации и способствовало неверной трактовке шума в рамках ХСН и/или ИБС [26].

Такие особенности систолического шума обусловлены прежде всего преимущественным поражением фиброзного кольца клапана аорты, особенно в дебюте болезни, и сохраняющейся подвижностью створок аортального клапана [6, 7].

В исследованиях группы также было отмечено, что только 21 % пациентов имели ревматическую этиологию стеноза, тогда как у большинства больных пороков развился в пожилом возрасте [7, 24].

Нами были описаны особенности клинической картины пациентов с КАС: большая распространенность атипичного болевого синдрома в сердце (57 %), высокая частота головокружений и приступов необъяснимой слабости, отрицательная динамика показателей частотного спектра вариабельности сердечного ритма, отражающая дисбаланс вегетативных влияний на сердце [25, 26]. Среди показателей системы свертывания крови наиболее значимыми оказались вязкость плазмы и концентрация фактора фон Виллебранда [27].

Выявленная в серии патоморфологических образцов костная ткань в толще аортальных клапанов при КАС (как в наших исследованиях, так и в зарубежных работах) обусловила необходимость детального изучения кальциевого и костного обменов в этой группе пациентов. Впервые в нашей стране у больных КАС в 70 % случаев были установлены нарушения минеральной плотности костной ткани, высокий уровень недостаточности витамина D в указанной популяции, а также повышение уровня паратиреоидного гормона в 35 % случаев [28].

Наряду с костной системой указанные параметры влияли на состояние сердечно-сосудистой системы, в частности на показатели внутрисердечной гемодинамики. Так, повышение уровней щелочной фосфатазы и витамина D достоверно ассоциировалось со снижением способности миокарда ЛЖ к концентрическому ремоделированию, а высокие концентрации паратиреоидного гормона — с усугублением гипертрофии ЛЖ, снижением показателей систолической и диастолической функции, увеличением частоты митральной регургитации и расширением размеров левого предсердия. Таким образом, была описана взаимосвязь кардиоваскулярных нарушений с системным метаболизмом кальция при КАС [29].

Все вышесказанное позволило описать особенности кальцификации у больных аортальным стенозом в пожилом возрасте: ее активный характер, высокую встречаемость нарушений минеральной плотности костной ткани с облигатным поражением поясничного отдела позвоночника (включающего признаки как сенильного, так и постменопаузального остеопороза), влияние изменений кальциевого обмена на состояние внутрисердечной гемодинамики [6, 28]. Новые возможности неинвазивной диагностики аортального стеноза, его связь с атеросклерозом и нарушениями минеральной плотности костной ткани изучались и другими отечественными исследователями [30, 31].

Несмотря на широкую распространенность заболевания, наши знания о КАС остаются ограниченными. В начале 2000-х годов в работах С.М. Отто и соавт. в ходе проведения широкомасштабных эхокардиографических исследований был описан феномен «аортального склероза» — наличия центральных очагов утолщения и уплотнения створок аортального клапана в пожилом возрасте без вовлечения комиссур и/или

признаков обструкции выходного тракта ЛЖ [32]. Клиническая значимость находки заключалась в повышении частоты случаев инфаркта миокарда и внезапной кардиальной смерти в указанной группе пациентов, что было обнаружено в ходе краткосрочных наблюдений [33]. В масштабном исследовании Euro Heart Survey при анализе различных подгрупп пациентов была продемонстрирована большая частота развития аортального стеноза в подгруппе аортального склероза, чем в общей популяции [5]. В России аортальный склероз описан как своеобразный кардиальный фенотип, включающий максимальное накопление атеросклеротических факторов риска, а также предшественников будущего кальциноза клапанов [6]. В алгоритмах Американской кардиологической ассоциации и Американской коллегии кардиологов по ведению пациентов с клапанными пороками сердца от 2014 г. аортальный склероз отнесен к стадии А как предшественник заболевания [34].

Единственный метод лечения КАС — хирургическое вмешательство. В настоящее время наряду с классическим трансторакальным хирургическим протезированием аортального клапана используется транскатетерная имплантация аортального клапана. С учетом мультиморбидности пожилых пациентов все чаще указанные вмешательства сочетаются с проведением аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства и/или реконструктивной операции на корне аорты. В исключительных случаях пациентам с крайне высоким хирургическим риском проводится баллонная вальвулопластика, служащая своеобразным подготовительным этапом перед протезированием аортального клапана [35, 36].

Перспективные направления

В современной научной медицинской литературе КАС принято описывать в рамках «кальцинирующей болезни клапана аорты» (Calcific Aortic Valve Disease, CAVD) [37]. Заболевание охватывает все составляющие компоненты створок клапана аорты (внеклеточный матрикс, эндотелиальные и интерстициальные клетки), а также резидентные и циркулирующие иммунные клетки. В ходе патологического процесса развиваются воспаление, ангиогенез и отложение липидов на фоне «остеогенного ремоделирования» костного матрикса при дополнительном воздействии классических факторов риска (пожилой возраст, мужской пол, врожденные пороки развития клапанов, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и дислипидемия). Попытки изолированного воздействия на упомянутые факторы приводят к улучшению функционального статуса пациентов, но не имеют влияния на развитие и прогрессирование аортального порока. Научный поиск в рамках концепции трех «V» (valve, ventricle, vasculature) — клапан аорты, ЛЖ сердца и сосудистое русло — на разных уровнях

научных исследований является наиболее перспективным подходом.

Патогенетические механизмы кальцинированного аортального стеноза и методы лечебного воздействия

• **Повреждение эндотелия и накопление липидов** — морфологический маркер ранних стадий КАС. Ключевой фактор на данном этапе — липопротеин (а) (Lp(a)), который состоит из малой частицы липопротеина низкой плотности (ЛПНП), ковалентно связанной с аполипротеином В-100, не взаимодействует с рецепторами ЛПНП и не удаляется печенью, что делает Lp(a) резистентным к влиянию статинов. В то же время именно Lp(a) индуцирует трансформацию интерстициальных клеток через ферментный сигнальный путь транскрипционного фактора NF- κ B (LPA1/RhoA/NF- κ B), с одной стороны, и минерализацию матрикса через экспрессию гена *BMP2* — с другой. Снижение уровней Lp(a) или окисленных липопротеинов, а также прицельное ингибирование сигнального пути (LPA1/RhoA/NF- κ B) с помощью использования моноклональных антител (алирокумаба или эволокумаба) является привлекательной перспективой предотвращения развития КАС [38]. Несмотря на наличие плейотропных эффектов, применение статинов для замедления прогрессирования аортального стеноза с позиций доказательной медицины неоправданно [34, 39–41]. В то же время работы V.S. Vassiliou и соавт. [42], G. Thanassoulis и соавт. [43] позволяют считать Lp(a) значимым ассоциированным фактором кальцификации клапанов сердца в целом и КАС в частности. Влияние гиполипидемических препаратов на содержание Lp(a) и выраженность кальциноза клапана аорты изучаются в исследованиях FHLPA и EAVaLL [44, 45].

• **Воспаление** возникает после повреждения эндотелия и отложения липидов. Гистологически эти клетки представлены макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, располагающимися в окружении остеобластоподобных клеток и первичных узелков кальцификации. Данные позитронно-эмиссионной томографии выявили повышенный захват поврежденными створками клапанов 18-фтордезоксиглюкозы на стадиях аортального склероза и стеноза. Под влиянием окисленных липопротеинов иммунные клетки начинают секретировать провоспалительные цитокины (интерлейкин 2, 6, 1 β , фактор некроза опухолей α , матриксную металлопротеиназу), которые стимулируют интерстициальные клетки, ремоделирование матрикса, экспрессию остеогенных генов [46, 47]. Недавно было установлено, что клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (Clonal haematopoiesis of indeterminate potential, CHIP), определяемый как наличие расширенного клона соматических клеток крови без явных гематологических аномалий, увеличивается с возрастом и сопряжен с ИБС и клапанной кальцификацией. Было показано, что наиболее часто мутирующие гены *DNMT3A* и *TET2*

(CHIP-driver mutations) повышают воспалительный потенциал циркулирующих лейкоцитов, что ассоциируется с увеличением смертности пациентов, перенесших транскатетерную имплантацию аортального клапана [48].

• **Кальцификация** в естественных условиях (*in vivo*) ингибируется клетками эндотелия клапанов благодаря синтезу оксида азота, который подавляет остеогенную трансформацию клеток интерстиция. Под влиянием неизвестных повреждающих факторов (по-видимому, окисленных липопротеинов и/или фактора некроза опухолей α) работа синтетазы оксида азота разобщается, что приводит к избыточной продукции супероксида, возникновению окислительного стресса с последующим лавинообразным кальцинозом. Как оказалось, функционирование синтетазы оксида азота и клеток эндотелия в целом находится под влиянием фермента дипептидилпептидазы-4 и инсулиноподобного фактора роста 1. При снижении уровня оксида азота уровни дипептидилпептидазы-4 увеличиваются и блокируют каскад реакций инсулиноподобного фактора роста 1, что способствует кальцификации. Защитную роль также оказывает экспрессия на поверхности клеток эндотелия трансформирующего фактора роста 1 β , который препятствует образованию кальцинирующих узелков, перенося транскрипционный фактор Sox9 внутрь ядра интерстициальных клеток. Благодаря этому становится возможным *предполагать в будущем использование статинов* для усиления выработки оксида азота эндотелием и ингибиторов дипептидилпептидазы-4, хорошо зарекомендовавших себя в качестве пероральных сахароснижающих препаратов, на ранних стадиях формирования КАС. Однако почему макрофаги неспособны резорбировать узелки кальцификации или избыточные воспалительные клетки, остается неясным [49, 50].

• **Эктопическая оссификация.** Самая перспективная возможность затормозить прогрессирование уже сформированного аортального стеноза — модификация остеогенного потенциала интерстициальных клеток. В норме после формирования сердца интерстициальные клетки находятся в «спящем» состоянии. Под влиянием вышеописанных стимулов они активируются, дифференцируются в остеобластоподобные клетки с избыточной экспрессией типичных «костных» генов, включающих Runx2, щелочную фосфатазу, остеоонтин, остеокальцин и т.п. В этом процессе участвует множество клеточных и молекулярных механизмов. Ингибирование экспрессии костных генов и формирования кальцинирующих узелков целевым подавлением генов *Alk3*, рецептора 1A костного морфогенного белка позволит подавить кальцификацию на выраженных стадиях патологического процесса. Отдельные работы на «нокаутированных» мышах с использованием целекоксиба (преимущественного ингибитора циклооксигеназы-2) для подавления синтеза простагландинов (участников сигнального пути Notch1) дают

обнадеживающие результаты. Попытки ингибировать другой сигнальный путь (лиганды Wnt5b и Wnt11), стимулирующий дифференцировку интерстициальных клеток, апоптоз и отложение кристаллов гидроксиапатита, находятся на этапе эксперимента. Несмотря на кажущуюся доступность процесса, благодаря наличию клеточных линий интерстиция в лабораторных условиях практическое его использование крайне затруднено вследствие выраженной изначальной гетерогенности клеток и невозможности предсказать их поведение при пересадке в ткань организма человека [51–53]. В ряде ретроспективных работ было высказано предположение о способности бисфосфонатов замедлять эктопический кальциноз, что послужило основанием для проведения проспективного исследования

(SALTIRE II) влияния антиостеопоротических препаратов на прогрессирование КАК [54–56].

Заключение

Будущим исследователям при планировании работ, посвященных КАК, придется учитывать результаты молекулярно-генетических исследований в сопоставлении с клиническими симптомами заболевания, показателями внутрисердечной гемодинамики и исходами оперативных вмешательств. Полученные результаты расширят наши знания о заболевании, позволят регулировать этапы патогенеза, предложат эффективные методы фармакологической коррекции, а возможно, и профилактики, что в конечном итоге улучшит качество и продолжительность жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирный доклад о старении и здоровье. ВОЗ 2015. Доступно по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10. [World report on aging and health. WHO 2015. Available by: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789244565049_rus.pdf?sequence=10. (In Russ.)].
2. Медков В.М. Демография. Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 2003. [Medkov V.M. Demography. Tutorial. Moscow: INFRA-M, 2003. (In Russ.)].
3. Thaden J.J., Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56(6):565–71. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.02.006.
4. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):146–603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
5. Iung B., Baron G., Butchart E.G. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003;24(13):1231–43. DOI: 10.1016/s0195-668x(03)00201-x.
6. Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз. Монография. М.: Медиа Сфера, 2011. [Karpova N.Yu., Shostak N.A., Rashid M.A. et al. Calcined aortic stenosis. Monograph. Moscow: Media Sfera, 2011. (In Russ.)].
7. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения. Современная ревматология 2007;1(1):20–5. [Egorov I.V. Senile aortic stenosis: century of studies. *Sovremennaya reumatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2007;1(1):20–5. (In Russ.)].
8. Roberts W.C. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58(6):572–4. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90045-7.
9. Rajamannan N.M., Evans F.J., Aikawa E. et al. Calcific aortic valve disease: not simply a degenerative process: a review and agenda for research from the national heart and lung and blood institute aortic stenosis working group. Executive summary: calcific aortic valve disease – 2011 update. *Circulation* 2011;124(16):1783–1. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767.
10. Eveborn G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart* 2013;99(6):396–400. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
11. Lindman B.R., Bonow R.O., Otto C.M. Current management of calcific aortic stenosis. *Circ Res* 2013;113(2):223–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300084.
12. Rajappan K., Rimoldi O.E., Camici P.G. Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2003;107(25):3170–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074211.28917.31.
13. Lorell B.H., Carabello B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102(4):470–9. DOI: 10.1161/01.cir.102.4.470.
14. Carabello B.A. Is it too late to operate on the patient with valvular heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2004;44(2):376–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.061.
15. Lancellotti P., Magne J., Donal E. et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012;126(7):851–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427.
16. Czarny M.J., Resar J.R. Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8(Suppl. 1):15–24. DOI: 10.4137/CMC.S15716.
17. Khetarpal V., Mahajan N., Madhavan R. et al. Calcific aortic valve and spontaneous embolic stroke: a review of literature. *J Neurol Sci* 2009;287(1–2):32–5. DOI: 10.1016/j.jns.2009.07.018.
18. Hudzik B., Wilczek K., Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ* 2016;188(2):135–8. DOI: 10.1503/cmaj.150194.
19. Everett R.J., Clavel M.A., Pibarot P., Dweck M.R. Timing of intervention in aortic stenosis: a review of current and future strategies. *Heart* 2018;104(24):2067–76. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312304.
20. Дземешкевич С.Л. Пороки аортального клапана у взрослых: современная патология и показания к операции. Атмосфера. Новости кардиологии 2003;(2):2–4. [Dzemeshevich S.L. Aortic valve defects in adults: modern pathology and indications for surgery. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News* 2003;(2):2–4. (In Russ.)].
21. Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Особенности течения и диагностики аортального стеноза. Атмосфера. Новости кардиологии 2013;(1):10–3. [Mursalimova A.I., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Features of aortic stenosis course and diagnosis. *Atmosfera. Novosti kardiologii = Atmosphere. Cardiology News* 2013;(1):10–3. (In Russ.)].
22. Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С. Внезапная сердечная смерть и пороки митрального и аортального клапанов.

- Annals of Arrhythmology 2013;10(3):162–70. DOI: 10.15275/annaritm.2013.3.6. [Bokeria O.L., Bazarsadaeva T.S. Sudden cardiac death and defects of the mitral and aortic valves. *Annaly aritmologii = Annals of Arrhythmology* 2013;10(3):162–70. (In Russ.)].
23. Яковлев В.В., Королев Б.Е. Кальцинированные пороки аортального клапана: патогенез, клиника, диагностика, возможности лечения. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова 2015;10(3):66–70. [Iakovlev V.V., Korolev B.E. Calcific aortic valve disease: pathogenesis, clinic, diagnosis, the possibility of treatment. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center* 2015;10(3):66–70. (In Russ.)].
24. Рашид М.А., Ядров М.Е., Карпова Н.Ю. и др. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 S.1):309. [Rashid M.A., Yadrov M.E., Karpova N.Yu. et al. Эпидемиологические аспекты аортального стеноза в пожилом возрасте. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008;7(6 S.1):309. (In Russ.)].
25. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. и др. Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза – клинико-инструментальные показатели. Российский кардиологический журнал 2006;11(5):40–44. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-5-40-44. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. et al. Calcificated degenerative aortal stenosis: clinical and instrumental parameters. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2006;11(5):40–4. (In Russ.)].
26. Шостак Н.А., Карпова Н.Ю., Рашид М.А. Кальцинированный аортальный стеноз – принципы диагностики и лечения. Научно-практическая ревматология 2005;(5):52–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2005-43. [Shostak N.A., Karpova N.Yu., Rashid M.A. Aortal stenosis with calcinosis – diagnostic principles and treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2005;(5):52–4. (In Russ.)].
27. Рашид М.А., Шостак Н.А., Карпова Н.Ю. и др. Кальцинированный аортальный стеноз и система свертывания крови при различных клинических проявлениях заболевания. Вестник РГМУ 2009;(7):79–82. [Rashid M.A., Shostak N.A., Karpova N.Yu. et al. Calcined aortic stenosis and blood coagulation system in various clinical manifestations of the disease. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU* 2009;(7):79–82. (In Russ.)].
28. Карпова Н.Ю., Рашид М.А., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз и остеопороз: общие механизмы и перспективы фармакологической коррекции. Клиницист 2011;5(2):86–93. DOI: 10.17650/1818-8338-2011-2-86-93. [Karpova N.Yu., Rashid M.A., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcific aortic stenosis and osteoporosis: general mechanisms and perspectives of pharmacological correction. *Klinitsist = The Clinician* 2011;5(2):86–93. (In Russ.)].
29. Рашид М.А., Карпова Н.Ю., Шостак Н.А., Казакова Т.В. Кальцинированный аортальный стеноз: костный метаболизм и кальцификация аортального клапана у пожилых. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008;1(3):65–9. [Rashid M.A., Karpova N.Yu., Shostak N.A., Kazakova T.V. Calcined aortic stenosis: bone metabolism and aortic valve calcification in elderly people. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery* 2008;1(3):65–9. (In Russ.)].
30. Анохин В.Н., Назаренко Г.И., Андропова О.В. Новые перспективы неинвазивной диагностики аортального стеноза дегенеративного генеза. Клиницист 2007;(2):4–8. [Anokhin V.N., Nazarenko G.I., Andropova O.V. New prospects for noninvasive diagnosis of aortic stenosis of degenerative genesis. *Klinitsist = The Clinician* 2007;(2):4–8. (In Russ.)].
31. Андропова О.В., Алексеева Л.А., Минушкина Л.О. Факторы риска развития и прогрессирования кальцинированного аортального стеноза. Российский медицинский журнал 2017;23(3):152–7. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-152-157. [Andropova O.V., Alekseeva L.A., Minushkina L.O. The risk factors of development and progression of calcined aortic stenosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;23(3):152–7. (In Russ.)].
32. Otto C.M., Lind B.K., Kitzman D.W. et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341(3):142–7. DOI: 10.1056/NEJM199907153410302.
33. Coffey S., Cox B., Williams M.J. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt. A):2852–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.018.
34. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):57–185. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
35. Соколов В.В., Пархоменко М.В., Ковалев А.И. и др. Сравнительная оценка методов протезирования аортального клапана у больных старше 70 лет с аортальным стенозом. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» 2018;7(3):227–33. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-227-233. [Sokolov V.V., Parkhomenko M.V., Kovalyov A.I. et al. Comparative evaluation of aortic valve replacement methods in patients over 70 with aortic stenosis. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'" = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"* 2018;7(3):227–33. (In Russ.)].
36. Амзаев С.А., Сергеев А.С., Сухов В.К. и др. Возможности интервенционной коррекции критического аортального стеноза: современное состояние проблемы и перспективы. Креативная хирургия и онкология 2017;7(1):4–10. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-1-4-10. [Amzaev S.A., Sergeev A.S., Sukhov V.K. et al. Possibilities of interventional correction of critical aortic stenosis: contemporary state of problem and perspectives. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative surgery and oncology* 2017;7(1):4–10. (In Russ.)].
37. Hulin A., Hego A., Lancellotti P., Oury C. Advances in pathophysiology of calcific aortic valve disease propose novel molecular therapeutic targets (mini review). *Frontiers in cardiovascular medicine* 2018;5(21):1–8. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00021.
38. Karatasakis A., Danek B.A., Karacsonyi J. et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6(12):006910. DOI: 10.1161/JAHA.117.006910.
39. Cowell S.J., Newby D.E., Prescott R.J. et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis (SALTIRE). *N Engl J Med* 2005;352(23):2389–97. DOI: 10.1056/NEJMoa043876.
40. Rossebo A.B., Pedersen T.R., Boman K. et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS study). *N Engl J Med* 2008;359(13):1343–56. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602.
41. Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G. et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER trial). *Circulation* 2010;121(2):306–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
42. Vassiliou V.S., Flynn P.D., Raphael C.E. et al. Lipoprotein(a) in patients with aortic stenosis: insights from cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One*

- 2017;12(7):0181077.
DOI: 10.1371/journal.pone.0181077.
43. Thanassoulis G., Campbell C.Y., Owens D.S. et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368(6):503–12. DOI: 10.1056/NEJMoal1109034.
 44. Lp(a) and aortic valve calcification trial (FHLPA). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02976818>.
 45. Early aortic lipoprotein(a) lowering trial (EAVaLL). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109614>.
 46. Dweck M.R., Jones C., Joshi N.V. et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012;125(1):76–86. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051052.
 47. Pawade T.A., Carlidge T.R., Jenkins W.S. et al. Optimization and reproducibility of aortic valve ¹⁸F-fluoride positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9(10):005131. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005131.
 48. Mas-Peiro S., Hoffmann J., Fichtlscherer S. et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2020;41(8):933–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz591.
 49. Miller J.D., Chu Y., Brooks R.M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):843–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.043.
 50. Choi B., Lee S., Kim S.M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 induces aortic valve calcification by inhibiting insulin-like growth factor-1 signaling in valvular interstitial cells. *Circulation* 2017;135(20):1935–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.02427075.
 51. Acharya A., Hans C.P., Koenig S.N. et al. Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One* 2011;6(11):27743. DOI: 10.1371/journal.pone.0027743.
 52. Wirrig E.E., Gomez M.V., Hinton R.B., Yutzey K.E. COX2 inhibition reduces aortic valve calcification *in vivo*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(4):938–47. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305159.
 53. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(7):513–32. DOI: 10.1038/nrd4233.
 54. Aksoy O., Cam A., Goel S.S. et al. Do bisphosphonates slow the progression of aortic stenosis? *J Am Coll Cardiol* 2012;59(16):1452–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.024.
 55. Innasimuthu A.L., Katz W.E. Effect of bisphosphonates on the progression of degenerative aortic stenosis. *Echocardiography* 2011;28(1):1–7. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2010.01256.x.
 56. Study investigating the effect of drugs used to treat osteoporosis on the progression of calcific aortic stenosis (SALTIRE II and RANKL Inhibition in Aortic Stenosis). Available by: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02132026>.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.Ю. Карпова/N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0001-7841-8966>
 М.А. Рашид/M.A. Rashid: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>
 Н.С. Чипигина/N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>
 Т.В. Казакова/T.V. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0001-7378-9709>
 А.Э. Зудилина/A.E. Zudilina: <https://orcid.org/0000-0001-5323-006X>

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

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

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ДЕГЕНЕРАТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ДИСКА И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

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

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

Контакты: Анна Владимировна Новикова anpove2008@mail.ru

Боль в спине — одна из основных мировых проблем здравоохранения, имеющая высокий уровень распространенности и инвалидизации больных. В большинстве случаев она ассоциирована с дегенеративным поражением позвоночника (дегенеративной болезнью диска), дорсопатией, дископатией (M51 и M53 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), затрагивающими все уровни межпозвоночного диска (МПД) как единого целого (цитологического, химического и биохимического) с участием биологических молекул, регулирующих гомеостаз межклеточного вещества диска (ростовых факторов, провоспалительных цитокинов, энзимов). Ключевой момент в дегидратации МПД — преобладание катаболических процессов над анаболическими вследствие изменения экспрессии генов соответствующих биологически активных молекул, явлений ангиогенеза в диске и неоиннервации структур фиброзного кольца и пульпозного ядра. Последнее обуславливает формирование и поддержание хронического болевого синдрома у пациентов.

Клетки, поддерживающие гомеостаз в пульпозном ядре, — хондроциты — осуществляют постоянный синтез и восстановление протеогликанов и гиалуроновой кислоты в пульпозном ядре, воспроизводя амортизирующие функции позвоночно-двигательного сегмента. Снижение активности и гибель хондроцитов в аваскулярной структуре диска представляют собой серьезную проблему с точки зрения репаративной медицины. В соответствии с концепцией взаимодействия молекулярно-клеточных механизмов МПД разрабатываются многочисленные подходы к терапии дегенеративной болезни диска, каждый из которых, воздействуя на одно из звеньев патогенеза, оказывает прямое или опосредованное влияние на репарацию МПД.

В статье изложены морфологические, патогенетические и генетические основы дегенеративной болезни диска, описаны основные современные стратегии биологической терапии: тканевая инженерия, применение биологически активных субстанций локально в матрице МПД, в том числе PRP-терапия (лечение «богатой тромбоцитами плазмой» — Platelet Rich Plasma), методы генной (с использованием вирусного вектора) и клеточной терапии, а также опыт локального применения генно-инженерных биологических препаратов. Большинство успешных работ представляет комбинацию клеточной и генной терапии с использованием синтезированных матриц.

Ключевые слова: боль в спине, дегенеративная болезнь диска, морфология при дегенеративной болезни диска, межпозвоночный диск, провоспалительные цитокины, биологическая терапия, тканевая инженерия, генная терапия, клеточная терапия, генно-инженерная биологическая терапия, PRP-терапия

Для цитирования: Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Клеточно-молекулярные аспекты дегенеративной болезни диска и потенциальные стратегии биологической терапии. Клиницист 2020;14(1–2):42–54.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-42-54



CELLULAR AND MOLECULAR ASPECTS OF DEGENERATIVE DISC DISEASE AND POTENTIAL STRATEGIES OF BIOLOGICAL THERAPY

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

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

Back pain is one of the main global health problems with a high level of prevalence and patients' disability. In most cases, it is associated with degenerative spine damage (degenerative disc disease), dorsopathy, discopathy (M51 and M53 according to the International Classification of Diseases, 10th revision), affecting all levels of the intervertebral disc (IVD) (cytological, chemical and biochemical) as a whole as well as biological molecules that regulate homeostasis of the disc intercellular substance (growth factors, pro-inflammatory cytokines, enzymes). A key point in IVD dehydration is that catabolic processes predominate over anabolic ones due to changed gene expression in the corresponding biologically active molecules, disc angiogenesis and neoinnervation of the structures of the fibrous ring and pulposus nucleus. The latter is responsible for chronic pain in patients.

Cells supporting homeostasis in nucleus pulpous, chondrocytes, continuously synthesize and restore proteoglycans and hyaluronic acid in nucleus pulpous, restoring shock-absorbing functions of the vertebral-motor segment. Decreased activity and death of chondrocytes in the avascular disc structure is a serious problem for reparative medicine. In accordance with IVD molecular-cellular mechanisms, numerous approaches to treat degenerative disc disease are being developed, each of which, influencing one of the links in the pathogenesis, has a direct or indirect effect on IVD repair.

The article describes morphology, pathogenesis and genetics of degenerative disc disease, as well as main modern strategies of biological therapy: tissue engineering, biologically active substances locally used in IVD matrix, including PRP therapy (Platelet Rich Plasma therapy), methods of gene (using the viral vector) and cell therapy, as well as experience in the local use of genetically engineered biological products. Most successful studies are a combination of cell and gene therapy with the use of synthesized matrices.

Key words: back pain, degenerative disc disease, morphology of degenerative disc disease, intervertebral disc, pro-inflammatory cytokines, biological therapy, tissue engineering, gene therapy, cell therapy, genetic engineering biological therapy, PRP therapy

For citation: Novikova A. V., Pravdyuk N. G., Shostak N. A. Cellular and molecular aspects of degenerative disc disease and potential strategies of biological therapy. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):42–54. (In Russ.).

Введение

Боль в спине — одна из основных мировых проблем здравоохранения, имеющая высокий уровень распространенности [1]. К формированию стойкого болевого синдрома ведут как физиологические, так и психологические факторы, включая механизмы центральной сенситизации [2]. Большинство случаев боли в спине приходится на долю дискогенной боли, в частности, из-за обширных разрушительных изменений в позвоночно-двигательном сегменте, которые в конечном итоге приводят к отсутствию движений вплоть до состояния анкилоза неаутоиммунного происхождения [3, 4]. Дискогенная боль в спине обозначает дегенерацию межпозвоночного диска (МПД) при отсутствии грыжевого выпячивания, анатомической деформации позвоночного столба и других состояний, которые могут быть явной причиной боли и инвалидизации больного [5]. Дегенеративная болезнь диска (ДБД) — хроническое расстройство с тенденцией к прогрессированию, которое ассоциируется чаще всего с болевым синдромом в спине. Несмотря на то что до сих пор нет однозначных критериев для разграничения физиологического старения диска и патологической дегенерации, термин ДБД используют и клиницисты, и патологоанатомы для обозначения дезинтеграции межклеточного матрикса диска с нарушением гомеостаза и индукцией воспалительной активности в пространстве диска [4].

Морфология межпозвоночного диска с позиций терапевтических вмешательств

Межпозвоночный диск — уникальная анатомическая структура опорно-двигательного аппарата, не являющаяся ни истинным суставом, ни синхондрозом. Наличие гелеобразной субстанции — пульпозного ядра (ПЯ) — в центре плотно-волокнистого кольцевидного хрящевого образования — фиброзного кольца (ФК) — несет мощную амортизирующую функцию к осевым, колебательным, вращательным нагрузкам в пределах 1 позвоночно-двигательного сегмента или всего позвоночного столба [6]. Уже на стадии незначительной

дегидратации, при которой еще нет снижения высоты диска и не визуализируется уменьшение интенсивности сигнала на магнитно-резонансных изображениях, происходит первоначальная утрата «нормальной биомеханики» диска: значительно замедляется время восстановления высоты и приобретения первоначальной выпуклости поверхности МПД в сторону замыкающих пластин (ЗП) прилежащих позвонков. Даже небольшая потеря гликозаминогликанов (ГАГ) приводит к изменениям в процессе восстановления МПД [7].

Главные клетки, поддерживающие гомеостаз в ПЯ, — хондроциты. Их количество в МПД не превышает 2 %, остальное пространство занимает межклеточное вещество, представленное соединительной тканью различного качества организации и экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ). Хондроциты осуществляют постоянный синтез и восстановление протеогликанов и гиалуроновой кислоты, которые обеспечивают высокую вязкость и эластичность ПЯ, обмен межмолекулярной воды (ее содержание в ПЯ достигает 80 %) [8], а также синтез коллагена 2-го типа, являющегося в интактном ПЯ единственным и незаменимым фибриллярным белком, способным противостоять компрессионным нагрузкам [6]. И хотя в ПЯ количество клеток в среднем вдвое меньше, чем в ФК, их метаболическая активность выше в несколько раз. На это оказывают влияние как биомеханические факторы, так и биохимические. Механическое давление существенно влияет на пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность клеток МПД. Физиологический уровень нагрузок на МПД оказывает стимулирующее влияние — значительно повышается количество коллагена 2-го типа в ПЯ, но в то же время чрезмерные нагрузки угнетают пролиферацию и количество хондроцитов, приводя к деградации межклеточного матрикса.

Диск представляет собой самую большую аваскулярную структуру в теле человека. Транспорт питательных веществ в хондроциты — достаточно трудный процесс, который осуществляется путем диффузии глюкозы, лактата, сульфата и кислорода, а также конвекции

для молекул более крупного размера. Нарушение биохимического гомеостаза диска вследствие сокращения нутритивного транспорта через ЗП из капиллярной сети тела позвонка также ведет к снижению функции хондроцитов. Высокогидратированное ПЯ содержит большое количество протеогликана агрекана, который имеет отрицательный фиксированный заряд на своих сульфатированных ГАГ. Это создает высокое внутреннее давление набухания при нагрузке на диск давлением извне и поддерживает осмотическое давление в МПД [9]. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что гиалуроновая кислота способствует активации и биосинтезу в хондроцитах [10]. Как показали исследования, окклюзия канальцев костного слоя ЗП коррелирует с низким содержанием ГАГ в ПЯ [11]. Кальцификация ЗП и появление растворенных в межучточном веществе ионов кальция активируют фермент агреканазу, расщепляющую основную функциональную составляющую протеогликана матрикса диска, повышается соотношение кератансульфатов (с менее выраженным отрицательным зарядом) по отношению к хондроитинсульфатам, что также способствует дегидратации. Возникающая вследствие этого утечка воды из межучточного вещества замедляет диффузию питательных веществ в диск, замыкая порочный круг нарушения молекулярного обмена. Доказано, что гипоксия МПД, нарушение кислотно-основного состояния (особенно в сторону закисления среды), дефицит глюкозы в течение 3 дней угнетают анаболическую активность хондроцитов ПЯ [9].

Неоднократно было также продемонстрировано, что деградация агрекана является пусковым фактором дегенерации МПД. Она осуществляется с помощью специализированных ферментов (матриксных металлопротеиназ (ММП)) и агреканазы. Роль агрекана в здоровом диске заключается не только в сохранении гидрофильности диска, но и в подавлении роста сосудов и нервов в хрящевой ткани. В норме нервные волокна присутствуют только в наружных отделах ФК. Фрагментация протеогликанов и утрата агрекана сопровождается процессом неоиннервации как в краевых отделах ФК, так и в ПЯ. На растущих нервных волокнах обнаружены рецепторы фактора роста нервов (ФРН), который экспрессируется хондроцитами ФК и ПЯ [6].

Роль воспалительных цитокинов в деградации матрикса. Молекулярный паттерн дегенерации межпозвонкового диска

Продукты генной экспрессии, которые запускают репаративные процессы в диске или уровни экспрессии которых изменяются в зависимости от степени дегенерации диска, представляют большой интерес с точки зрения разработки биологической терапии [12].

Уменьшение содержания агрекана запускает процесс васкуляризации диска с привлечением в ткань

«доступного диска» иммунокомпетентных клеток – CD68 лимфоцитов, обладающих фагоцитирующей активностью, макрофагов и MAST-клеток. Экспрессия трансмембранных Toll-подобных рецепторов (TLRs) на хондроцитах и фибробластах позволяет идентифицировать фрагменты ЭЦМ (таких как гиалуроновая кислота и фибронектин), одновременно сенсibiliзирует их к продуктам деградации матрикса, активируя продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками, – так называемый ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн. Если же выявляется деятельность анаэробных бактерий в ткани диска, то принято говорить о патогенетически ассоциированном молекулярном паттерне. В свою очередь, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкин 1β (ИЛ- 1β) активируют ММП, усугубляя деградацию матрикса МПД, тромбоспондин и дизинтегрин [4]. В экспериментальных моделях на тканях здорового диска введение провоспалительных цитокинов в ПЯ вызывало экспрессию нейротрофинов ФРН и нейротрофического фактора мозга [13].

Связь ДБД с асептическим воспалением исследуется на протяжении последних 20 лет. Асептическое воспаление включает присутствие провоспалительных медиаторов (простагландина E2, индуцируемой синтазы оксида азота, циклооксигеназы 2) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8), повышающих уровень экспрессии цитокинов ФНО- α и ИЛ- 1β , синтезируемых клетками деградируемого МПД, а также экспрессию факторов роста фибробластов, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), ФРН и нейротрофического фактора мозга [4]. Сигнальными путями для активации клеток МПД являются интрацеллюлярные протеинкиназы (intracellular protein kinases) и факторы транскрипции (NF κ B, c-JUN, MAPK) [4]. В исследованиях было установлено, что именно хондроцитоподобные клетки ПЯ в дисках, претерпевших выраженную дегенерацию, являются источником медиаторов воспаления. Таким образом, механические сигналы, проходящие сквозь ЭЦМ, изменения осмотического давления, биохимический стресс повышают экспрессию определенных генов клеток ПЯ, ФК и ЗП как напрямую, так и опосредованно с участием широкого спектра воспалительных биомолекул.

Баланс анаболических и катаболических процессов в межпозвонковом диске

Для сохранения матрикса МПД и его функций в клетках ПЯ и ФК существует синергичный ответ на стимуляцию в физиологических и патологических условиях. Во-первых, анаболический ответ клеток регулируется генами синтеза агрекана, коллагена, бигликана, декорина и ингибиторов энзимов (тканевый ингибитор металлопротеиназы 1). В анаболической активности принимают огромное и, вероятно, определяющее участие факторы роста, вырабатываемые

хондроцитами ПЯ. Так, ТФР- β 1 стимулирует пролиферацию самих клеток МПД и синтез протеогликанов, ингибируя параллельно ММП [14]. Основным фактором роста фибробластов продуцируется в ткани диска и обладает высокой ангиогенной активностью, обнаруживается в большинстве образцов грыж, изъятых после дискэктомии. Эту же функцию в меньшей степени выполняет фактор роста эндотелия сосудов. Ему отводится ведущая роль во внутридисковом ангиогенезе, что обуславливает определенные терапевтические подходы. ФРН не проявляет пролиферативных или анаболических функций на клетках диска, но проявляет нейротрофические свойства, что объясняет болевую ноцицепцию у пациентов с хронической болью в спине.

Во-вторых, антикатаболические реакции реализуются посредством уменьшения экспрессии энзимов ММП и воспалительных медиаторов – ингибитора оксида азота и циклооксигеназы 2 [4]. Тканевые ингибиторы металлопротеиназы 1, 2, 3 определяют количество свободных активных протеиназ [15]. Дисбаланс между ММП-3 и тканевыми ингибиторами металлопротеиназы 1 может быть дополнительной составляющей дегенерации диска [16]. Как бы то ни было, подверженность клеток чрезмерным нагрузкам индуцирует их катаболическую активность, представленную повышением ферментов деградации ММП и воспалительных факторов – ингибитора оксида азота и циклооксигеназы 2.

Один из активных участников катаболического процесса, направленный на деградацию агрекана, – агреканиназа 1, или ADAMTS4 (адизинтегрин, металлопротеиназа и тромбоспондин 4). Как показано в исследованиях, количество этого комплекса возрастает с увеличением дегенерации и коррелирует с низкой экспрессией генов матрикса – агрекана и коллагена [12]. Катепсины D, L, K и G, ферменты, разрушающие коллаген и протеогликаны, также участвуют в деградации матрикса, и наибольшая их активность выявлена в дезорганизации структуры ЗП и ФК. В регуляции синтеза катепсинов также участвуют провоспалительные цитокины и факторы роста.

Что касается снижения анаболической активности, интересно отметить, что депривация гравитационной нагрузки во время космического полета также усиливает катаболические процессы в связи со снижением синтеза протеогликанов, ГАГ и коллагенов клетками зон ПЯ и ФК. Вследствие уменьшения внутридискового давления ядерные хондроциты начинают синтезировать коллаген 1-го типа, нехарактерный для этой зоны диска, что приводит к фиброзу ПЯ и продукции оксида азота, который, в свою очередь, уменьшает синтез ГАГ и усугубляет клеточный апоптоз. Это подтверждает существенный вклад механической нагрузки в поддержание гомеостаза и сохранение выпуклой формы МПД [12].

Возможности биологической терапии при боли в спине

Общая цель методов биологической терапии – устойчивая доставка в диск биологически активных факторов, которые должны стимулировать регенерацию или сохранять статус-кво пораженной ткани [12]. На сегодняшний день палитра биологического воздействия на МПД включает:

- стратегии тканевой инженерии;
- введение активных субстанций в пространство ПЯ;
- генную терапию с изменением уровня экспрессии генов клеток МПД;
- клеточную терапию;
- комбинации этих методов;
- антицитокиновую терапию (генно-инженерные биологические препараты).

Стратегии тканевой инженерии для лечения дегенеративной болезни диска

Многочисленные исследования проводятся для восстановления отдельных структур МПД (ПЯ, ФК) и подавления ангиогенеза в МПД с целью предотвращения ассоциированной с неоангиогенезом дегенерации МПД [17] (табл. 1).

В качестве замещающей и одновременно восстанавливающей терапии для структуры ПЯ при снижении его гидрофильности, частичной или полной утрате ионного заряда применяются синтетические гидрогели с различными молекулярными и биохимическими свойствами, структура которых позволяет воспроизводить механические функции сжатия и восстановления при нагрузке натурального ПЯ [18]. Создание гидрогелей на основе натуральных веществ (гидрогель дигидразида гиалуроновой кислоты и желатин-адипиновой кислоты) позволило рабочей группе из Китая придать гидрогелю иммунологическую активность, подавляющую воспаление и повышающую, как выяснилось, пролиферацию и экспрессию генов коллагена 2-го типа и агрекана. Недавно обнародован опыт комбинированного подхода генной и тканевой терапии: были использованы полимеры нановолокон для доставки высокоплазмидной ДНК в ткань диска у животных, ДНК сохраняла возможность самосборки в условиях синтетического матрикса [19].

Для регенерации ФК в качестве монотерапии ранее применялись коллаген, гиалуроновая кислота, хитозан, альгинат, фибрин шелка и хондроитинсульфат [20]. Сегодня можно достичь восстановления ФК, в частности повышения продукции коллагена 1-го типа, являющегося основным структурным компонентом ФК, с помощью синтетических природных материалов, вводимых непосредственно в ткань волокнистого хряща. К ним относятся политриметиленкарбонат, полилактидо-гликолид, поли- ϵ -капролактон, поли-DL-лактид, поли-L-лактид, полиуретан и полиэтиленгликоль на основе гиалуроновой кислоты [21, 22]. Интересен также опыт по созданию биоразлагаемого матрикса,

Таблица 1. Стратегии тканевой инженерии для лечения дегенеративной болезни диска (сводные данные на основании источников [18, 20–28])
Table 1. Tissue engineering strategies to treat degenerative disc disease (summary data based on sources [18, 20–28])

Вид биологической стратегии Type of biological strategy	Структура, подлежащая терапевтическому воздействию Structure subjected to therapeutic treatment	Название вводимой субстанции Injected substance	Свойства вещества и функциональные характеристики Substance properties and functional characteristics
Введение натуральных биологических полимеров Injection of natural biological polymers	ПЯ NP	Гидрогель с декстраном и гидрогель с полиэтиленгликолем Dextran hydrogel and polyethylene glycol hydrogel	Восстановление структуры ПЯ. Создают трехмерную сетевую структуру, воссоздавая биомеханические характеристики, присущие природному МПД NP structure restoring. Create a three-dimensional network, reconstructing native biomechanical characteristics of IVD
	ФК FR	Коллаген, гиалуроновая кислота (НА), хитозан, альгинат, фибрин шелка и хондроитина сульфат Collagen, hyaluronic acid (HA), chitosan, alginate, silk fibrin and chondroitin sulfate	Восполнение дефицита деградированных структур матрикса диска Supplementing the deficit of degraded disc matrix structures
Введение синтетических полимерных материалов Injection of synthetic polymeric materials	ПЯ NP	Гидрогель дигидразида гиалуроновой кислоты и желатин-адипиновой кислоты (окси-HAG-ADH) Oxidated hyaluronic acid/adipic acid dihydrazide hydrogel (oxi-HAG-ADH)	Высокая молекулярная масса, вязкоупругие свойства, сходные с нативной тканью. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие. Поддержание фенотипа клеток ПЯ и их пролиферации. Индукция экспрессии генов коллагена 2-го типа, агрекана, Sox-9 и HIF-1A-ЭЦМ ПЯ High molecular weight, viscoelastic properties similar to native tissue. Anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Maintaining NP cells phenotype and proliferation. Induction of gene expression of type 2 collagen, aggrecan, Sox-9, and HIF-1A- and ECM genes of NP
		Ламининсодержащие гидрогели и самоорганизующиеся пептидные гидрогели Laminin-containing hydrogels and self-organizing peptide hydrogels	Высокая эластичность субстанции по сравнению в натуральным ПЯ. Повышение экспрессии маркеров ПЯ KRT8, KRT18 и FOXF1, синтеза коллагена 2-го типа и агрекана High substance elasticity compared to native NP. Increased expression of NP markers KRT8, KRT18 and FOXF1, synthesis of type 2 collagen and aggrecan
		Высокоплазмидная ДНК, соединенная с гиперразветвленным полимером (pDNA-HP) High-plasmid DNA combined with hyperbranched polymer (pDNA-HP)	Тонкие губчатые микросферы, в которые помещается ДНК. Способ генной терапии. Подавление фиброза и способствование регенерации ПЯ Thin spongy microspheres where DNA is placed. The method of gene therapy. Fibrosis suppression and facilitating NP regeneration
	ФК Применяется в качестве биоматрикса <i>in vitro</i> для культивирования МСК FR Used as an <i>in vitro</i> biomatrix to cultivate MSCs	Политриметиленкарбонат Полилактид-ко-гликолид поли-ε-капролактон; поли-DL-лактид; поли-L-лактид; полиуретан и НА-полиэтиленгликоль Poly (trimethylene carbonate); poly (lactide-co-glycolide); poly-ε-caprolactone; poly-DL-lactide; poly-L-lactide; polyurethane and HA-polyethylene glycol Полиэфиркарбонатуретан мочевины poly (ester-carbonate urethane) urea	Композитный материал для СК. Повышает высоту МПД, протекция от грыжи. Являются матрицей для МСК, повышается экспрессия коллагена 5-го типа. Для выращивания фиброцитов из МСК. Composite material for SC. Increases IVD height, protection from a hernia. Matrix for MSCs; increases expression of type 5 collagen. For fibrocytes growth from MSCs. Биоразлагаемый материал Biodegradable material

Окончание таблицы 1

The end of table 1

Вид биологической стратегии Type of biological strategy	Структура, подлежащая терапевтическому воздействию Structure subjected to therapeutic treatment	Название вводимой субстанции Injected substance	Свойства вещества и функциональные характеристики Substance properties and functional characteristics
	Блокирование ангиогенеза Angiogenesis blocking	Гель альбумина, соединенный с полиэтиленгликолем Albumin gel combined with polyethylene glycol	Снижает адгезию эндотелиоцитов к гелю и пролиферацию эндотелия Reduces endotheliocyte adhesion to gel and endothelial proliferation
		Гидрогель на основе галангана. Гидрогель, содержащий блокатор фактора роста эндотелия сосудов Gellangan based hydrogel. Hydrogel containing vascular endothelial growth factor blocker	Снижает рост капилляров и приводит к редукции уже имеющегося капиллярного русла на границе ПЯ и ФК Reduces capillaries growth and leads to reduction of the existing capillary bed at the border of the NP and FR
Замена отсутствующего ПЯ Replacing a missing NP	Ядро протезного диска Prosthetic disc nucleus	Гидрогели полигидратированные с расширенными механическими возможностями Polyhydrated hydrogels with enhanced mechanical capabilities	Частота протрузий и экструзий искусственного ПЯ – 20–30 % Frequency of protrusion and extrusion of artificial NP is 20–30 %
Пластика дефектов ФК Plasty of FR defects	ПЯ NP	Плотная субстанция на основе коллагена 1-го типа. Аллотрансплантат из ткани перикарда Dense substance based on type 1 collagen. Pericardial tissue allograft	Подавляет прогрессирование ДБД Suppresses DDD progression
Тканевая инженерия – цельный имплант МПД Tissue engineering – one-piece IVD implant	ПЯ и ФК-комплекс NP and FR complex	ПЯ из геля хитозана. ФК из волокон полибутилена сукцината-терефталата сополиэфира (PBST) и твердого PBST NP from chitosan gel. FR from Poly (butylene succinate-co-butylene terephthalate) (PBST) copolyester fibers and solid PBST	Заместительная терапия МПД. Содержит МСК. Внешний слой ФК обеспечивает механическую поддержку всего импланта IVD replacement therapy. Contains MSCs. Outer FR layer provides mechanical support for the entire implant

Примечание. ПЯ – пульпозное ядро; МПД – межпозвоноковый диск; ФК – фиброзное кольцо; СК – стволовые клетки; МСК – мезенхимальные стволовые клетки; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; ДБД – дегенеративная болезнь диска.
Note. NP – nucleus pulposus; IVD – intervertebral disc; FR – fibrous ring; SC – stem cells; MSCs – mesenchymal stem cells; ECM – extracellular matrix; DDD – degenerative disc disease.

в котором культивируются стволовые клетки (СК), производные ФК [23].

Известно, что ангиогенез в диске тесно связан с процессом дегенерации и неоиннервации диска, а также с появлением ноцицептивной чувствительности в диске в связи с активностью ФРН и мозгового нейротрофического фактора. Исследователями был поставлен вопрос, возможно ли остановить процесс васкуляризации диска неиммунным способом.

Результатом поиска стал синтез геля с антиангиогенезной активностью [24]. Введение геля альбумина, соединенного с полиэтиленгликолем, в ФК снижает адгезию эндотелиальных клеток к поверхности геля и пролиферацию эндотелия. Другой субстанцией, направленной против появления эндотелиальных клеток

в матриксе ПЯ, стал гидрогель на основе галангана [25]. Использование блокатора фактора роста эндотелия сосудов в матрице геля позволило остановить врастание капилляров и даже вызвать редукцию уже имеющегося микроциркуляторного русла на границе ФК и ПЯ [26].

Кроме подвижных субстанций, для стабилизации различных свойств ПЯ диска и его оболочки были разработаны биологические импланты – аналоги ПЯ или всего диска с механической прочностью и степенью гидратации, близкой к натуральному биоматериалу. Ядро протезного диска создано на основе гидрогеля с учетом анионного заряда внутри. Были предприняты успешные попытки имплантации такого рода протеза (одобренного Food and Drug Administration,

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) [27]. Известно также наложение биологической заплатки на дефекты ФК из материалов на основе коллагена и аллотканей (перикарда) [28].

Таким образом, методы тканевой инженерии применимы и при начальной дегенеративной болезни диска, и на более поздних стадиях. Однако, несмотря на успехи дискзамещающей терапии и пластики ФК с помощью аллогенных материалов, перспективным остается направление, при котором биологические материалы будут обладать репаративной способностью. Необходимы технологии для изготовления материалов, которые не только обеспечивают механическую прочность, но и создают благоприятную среду для стимуляции пролиферации клеток и диффузии функциональных белков [17].

Использование биологически активных субстанций локально в матрице межпозвонкового диска

На сегодняшний день применяется как прямое введение активного вещества в матрицу МПД, так и введение аутологичной плазмы, обогащенной факторами роста, и биологически активными веществами.

Введение факторов роста, анаболических ферментов может осуществляться непосредственно в ткань поврежденного диска либо изначально в матрицу в условиях *in vitro*, затем такая матрица инъецируется также во внутридискное пространство, являясь субстратом для медленного высвобождения активных веществ.

Такой метод предполагает наличие в ткани диска достаточного количества жизнеспособных клеток, которые способны реагировать на кратковременную биологическую стимуляцию. Это возможно у пациентов с начальными стадиями дегенерации МПД (I, II, III стадии по Пфиррманну), сопровождающейся болевым синдромом. В исследованиях на животных метод применяли на кроликах с использованием суперсемейства ТФР- β -остеогенного белка 1. Результаты показали значительный синтез протеогликана, восстановление высоты диска, которая сохранялась около 8 нед после введения [29]. Более перспективным оказалось введение не 1 фактора, обладающего анаболической активностью, а смеси биологически активных агентов, полученных из компонентов матрицы и из вспомогательных составляющих, — так называемого раствора диска [30]. В течение 13 мес наблюдения за пациентами интенсивность боли в спине у них снизилась согласно визуально-аналоговой шкале, расширился двигательный режим. Это предполагает, что такое многокомпонентное введение эффективно даже на «продвинутых» стадиях ДБД, стимулируя остаток жизнеспособных клеток к секреции факторов роста и поддержанию матрицы. Отметим, что для указанных методов репарации диска общим является их кратковременный эффект вследствие истощения поставляемых агентов либо их утечки из дискового пространства.

Кроме перечисленных методов поддержки анаболических свойств МПД, к биологическим методам лечения присоединилась новая минимально инвазивная стратегия, которая заключается во введении в ткань диска аутологичной плазмы, обогащенной факторами роста и биологически активными веществами. Накоплен богатый клинический опыт назначения PRP-терапии (терапия плазмой, богатой тромбоцитами, (Platelet Rich Plasma)) при начальных стадиях остеоартрита (I–II стадии по классификации Келлгрена–Лоуренса) и других нозологических формах патологии костно-мышечной системы (включая патологию околоуставных мягких тканей), особенно с учетом хондропротективного эффекта плазмы и стимуляции репаративных процессов в суставном хряще, субхондральной кости, синовиальной оболочке. Разработаны отечественные методические рекомендации по применению данной методики при остеоартрите крупных суставов [31]. Плазма, обогащенная тромбоцитами и представляющая собой сложную биологически активную среду, вводилась в дегенерированные МПД как *in vitro*, так и *in vivo* на модели кроликов, будучи помещенной в желатиновые гидрогелевые микросферы [32, 33]. Вследствие стимуляции тромбоцитов плазмы выделяются ТФР- β , фактор роста тромбоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, ФРН, эпидермальный фактор роста (ЭФР), инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста гепатоцитов, нейротрофический фактор мозга, костный морфогенетический белок, хемокины и цитокины. Многие из этих субстанций осуществляют центральную роль в реализации сигнальных путей при повреждении тканей для стимуляции репаративных процессов [34]. Было продемонстрировано, что применение PRP-терапии наряду с усилением синтеза ЭЦМ оказывает противовоспалительный, антиапоптозный и анальгетический эффекты. Это безопасный и эффективный терапевтический подход по отношению и к другим костно-мышечным дегенеративным заболеваниям [4]. Внутридискное введение обогащенной плазмы у людей было проведено в 6 исследованиях различного формата, в том числе в рамках двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования с оценкой клинических данных у больных с болью в нижней части спины в течение 8 нед после введения [35, 36].

Новые данные опубликованы относительно семейства факторов роста и дифференцировки (Growth/differentiation factor, GDF). При ДБД продемонстрирована особая перспектива в регенерации диска на моделях *in vitro* и *in vivo* из-за их решающей роли в хондрогенезе и гомеостазе хрящевой ткани, в том числе в сочетании с клеточной терапией. Семейство GDF, являясь частью семейства костного морфогенетического белка BMP, в дополнение к BMPs2 увеличивает продукцию ЭЦМ и BMPs7, усиливает синтез протеогликанов

и пролиферацию клеток ПЯ и ФК человека [37]. Части этого семейства, а именно GDF5 (BMP-14, морфогенетический белок хряща-1, CDMP-1); GDF6 (BMP-13, CDMP-2) и GDF7, могут быть идеальными молекулами для регенерации МПД [38]. В сравнительных исследованиях с использованием комбинации мезенхимальных СК, СК из жировой ткани и различных компонентов семейства GDF из всего комплекса белков именно GDF6 показал наибольшую активность в регенерации диска, обеспечивая процесс дифференцировки в хондроциты ПЯ [39].

Генная терапия

Цель данного метода – модифицирование генетического аппарата оставшихся дисковых клеток, для того чтобы осуществлялась экспрессия полезных генов.

На современном этапе применяются методы доставки генетического элемента (ДНК) в любой тип клетки-мишени. Генетический элемент содержит ген, кодирующий желаемый продукт, и элемент управле-

ния, модулирующий экспрессию соответствующего гена. Различают прямую (*in vivo*) и непрямую (*ex vivo*) генную терапию (табл. 2):

- 1) прямая генная терапия (*in vivo*) – прямое введение интересующего гена в резидентные клетки *in situ*;
- 2) непрямая генная терапия (*ex vivo*) – выделение клеток-мишеней из естественной биологической среды пациента, введение интересующего гена *in vitro* и реимплантация трансформированных клеток обратно в дисковое пространство.

Интеграция чистой ДНК в ядро клеток-хозяев не реализуется на необходимом уровне спонтанно, поэтому осуществляется с помощью специального носителя, так называемого вектора [40]. Ранее предпринимались попытки использовать в качестве векторов молекулярные комплексы ДНК, лиганды, липосомы, содержащие ДНК, либо опосредованный перенос гена частицами золота («генный переносчик») [41–43]. К сожалению, это дает ограниченное количество модифицированных

Таблица 2. Методы генной и клеточной терапии при дегенеративной болезни диска (данные на основании источников [40, 43, 44, 47, 48, 50, 54, 61–63])
Table 2. Methods of gene and cell therapy for degenerative disc disease (summary data based on sources [40, 43, 44, 47, 48, 50, 54, 61–63])

Генная терапия Gene therapy		
Прямая генная терапия <i>In vivo</i> gene therapy	Прямое введение интересующего гена в резидентные клетки <i>in situ</i> Direct introduction of the gene of interest into resident cells <i>in situ</i>	Низкоэффективно из-за спонтанности трансдукции ДНК в клетки Low effective due to spontaneous DNA transduction into cells
Непрямая генная терапия <i>Ex vivo</i> gene therapy	Выделение клеток-мишеней, введение интересующего гена <i>in vitro</i> и реимплантация трансформированных клеток обратно в дисковое пространство Isolation of target cells, introduction of the gene of interest <i>in vitro</i> , and reimplantation of the transformed cells back into disk space	Интеграция чистой ДНК в ядро клеток-хозяев осуществляется с помощью вирусного «вектора» Integration of pure DNA into the nucleus of host cells is carried out using the viral “vector”
Клеточная терапия Cell therapy		
Имплантация аутологичных клеток, выделенных из межпозвонкового диска Implantation of autologous cells isolated from the intervertebral disc	Непосредственная имплантация извлеченных и культивированных <i>in vitro</i> клеток обратно в ткань пульпозного ядра межпозвонкового диска Direct implanting <i>in vitro</i> extracted and cultured cells back into the tissue of the nucleus pulpous of the intervertebral disc	
	Генетическая модификация клеток с помощью вирусной инженерии до имплантации (непрямая генная терапия) Genetic modification of cells using viral engineering prior to implantation (indirect gene therapy)	
	Тканевая инженерия – имплантация клеток вместе с каркасом (поддерживающим биоматериалом), в который они были помещены <i>in vitro</i> Tissue engineering – implanting cells together with supporting biomaterial where they were placed <i>in vitro</i>	
Имплантация стволовых клеток Stem cells implantation	Выделены из костного мозга, жировой ткани, мышечной ткани, гемопоэтических, обонятельных мембран, синовиальных Isolated from bone marrow, adipose tissue, muscle tissue, hematopoietic, olfactory membranes, synovial	
Комбинации непрямой генной инженерии и тканевой инженерии Combinations of indirect gene engineering and tissue engineering	Суспендирование клеток в растворе-матриксе и их дифференцировка с использованием генной терапии Cell suspension in a matrix solution and their differentiation using gene therapy	

клеток-мишеней, вероятно вследствие его эписомальной локализации, поэтому стойкий эффект пока не достигнут.

Вирусные векторы позволяют достичь стабильной интеграции ДНК в геном клетки-хозяина, принимающей на себя репликацию ДНК и механизм экспрессии белка. Такими генами на сегодняшний день являются анаболические факторы, ТФР- β 1, латентный мембранный протеин, он же онкопротеин, усиливающий экспрессию ТФР- β 1, Sox9 (белок, фактор транскрипции Sox9, участвующий в процессе дифференцировки хондроцитов) и антикатаболический фактор тканевого ингибитора металлопротеиназы 1.

Специально сконструированный вирус должен эффективно инфицировать неделящиеся, покоящиеся хондроциты ПЯ, которые, кроме того, находятся там в очень малом количестве (на долю клеток приходится всего 1–2 % объема ткани МПД), и распределены они на расстоянии друг от друга, препятствующем эффективному заражению клеток [6]. С другой стороны, аваскулярное пространство инкапсулированного в ФК диска, наоборот, позволяет достичь высоких концентраций вируса и создает низкий риск иммунной реакции против вирусных белков [12].

Были продемонстрированы эффективные модели с применением ретровирусных и аденовирусных конструкций [44, 45]. Необходимым условием для широкого применения этого метода является независимость эффективности трансдукции вектора в клетки-мишени от степени дегенерации диска и иммунологической безопасности вируса по отношению ко всему организму пациента [46]. Для повышения безопасности процесса трансдукции вируса в клетки был сконструирован аденоассоциированный вирусный вектор для лечения ДБД [47]. Пилотное исследование, проведенное с целью интеграции экзогенного гена ТФР- β 1 в диск кроликов с помощью аденовирусного вектора, показало увеличение ТФР- β 1 и продукцию протеогликана в инъецированном диске [48]. Экспрессия анаболических цитокинов мРНК BMP-2, -7 и мРНК агрекана в ткани МПД кроликов также повышалась после введения альтернативного аденовируса, несущего минерализующий протеин 1 (повышалась экспрессия протеогликанов посредством повышения экспрессии костных морфогенетических белков латентного мембранного протеина 1, BMP-2 и -7 в клетках ПЯ) [49]. Альтернативным терапевтическим подходом является перенос гена Sox9 с помощью аденовирусного вектора в ткань поврежденного диска человека для повышения продукции коллагена 2-го типа [50]. В настоящее время ведутся работы по синергичному повышению амплификации структурных белков матрикса путем введения вирусных переносчиков сразу нескольких анаболических факторов [51]. Также были осуществлены успешные попытки генно-вирусной инженерии для подавления катаболических процессов в матриксе МПД.

Замедление его деградации достигалось использованием аденовирусного вектора-гена, кодирующего тканевые ингибиторы металлопротеиназы 1, полученного *ex vivo*, в результате чего повышалось содержание протеогликана в клеточных культурах дисков [52].

Клеточная терапия

Имплантация аутологичных клеток, выделенных из межпозвонкового диска

Различают 3 вида обработки аутологичных клеток (полностью иммунологически совместимых с клетками МПД) перед их имплантацией в ткань МПД:

- непосредственная имплантация извлеченных и культивированных *in vitro* клеток обратно в ткань ПЯ МПД;
- генетическая модификация клеток с помощью вирусной инженерии до имплантации (непрямая генная терапия);
- тканевая инженерия – имплантация клеток вместе с каркасом (поддерживающим биоматериалом), в который они были помещены *in vitro* (см. выше).

Введение суспензии пролиферированных *ex vivo* клеток диска сопряжено с риском инвазивной нуклеотомии, – трудность представляют изъятие достаточного количества клеток ПЯ для успешного культивирования *in vitro*, а также утечка биоматериала после трансплантации через поврежденное ФК [53]. Поэтому применение комбинации непрямой генной инженерии и тканевой инженерии (суспендирования клеток в растворе фибриноген-тромбина) является более надежным способом из всех представленных. Перенос пролиферированных и модифицированных хондроцитов с помощью матрицы обеспечивает максимальное выживание инъецированных клеток [54]. Но и после успешной имплантации остается проблема нутритивной поддержки матрицы внутри матрикса деградированного диска, который сам представляет из себя агрессивную среду с низкими значениями pH, высоким содержанием лактата, гипоксемией и гипогликемией.

Таким образом, не решен вопрос выживаемости пересаженных хондроцитов в разрушенном диске. Усовершенствованный подход – культивирование клеток диска в трехмерной системе перед имплантацией с использованием каркаса на основе неиммуногенного производного коллагена ателоколлагена – повышает шансы на выживание в агрессивной среде. Так, клетки ФК, культивированные в течение 3 нед, проявили способность экспрессировать мРНК коллагена 2-го типа, депонировать коллаген и синтезировать протеогликан [55, 56]. В дальнейшем в структуре МПД, а именно в области наружного края ФК, были выявлены не только зрелые клетки, но и популяции СК, которые способны к активации при дегенерации МПД, так называемые прогениторные клетки [57]. Стволоподобные клетки также выделены в дегенерированном диске человека [58]. И те и другие клеточные популяции

способны к дифференцировке в любую ткань мезодермального происхождения, т. е. обладают полипотентными свойствами. Также непосредственно в ткани ФК недегенерированного МПД была обнаружена прогениторная популяция клеток, сходная по своему иммунофенотипу с мезенхимальными СК [59].

Перед имплантацией прогениторные клетки должны быть дифференцированы в хондроцитоподобные клетки. Это достигалось с помощью ростовых факторов семейства BMP, о которых упоминалось ранее, и специфичного фактора дифференцировки из семейства Sox9 [59, 60]. При имплантации системы мезенхимальных клеток, находящихся в коллагеновом геле, в МПД, у кроликов отмечено сохранение структуры ПЯ и ФК, стабильный синтез протеогликанов, увеличение высоты МПД [61]. Похожие результаты получены на животных после инъекции суспензии прогениторных клеток в МПД, заключенных в гидрогель. Имплантация клеток приводила к улучшению гистологической архитектоники матрикса хряща МПД, его биомеханических свойств [61].

Генная терапия на основе стволовых клеток

На сегодняшний день методы клеточной терапии, основанные на применении СК, активно применяются в репарации различных тканей, в том числе и хрящевых дефектов при остеоартрите, травмах опорно-двигательного аппарата, в спортивной медицине. Известны следующие виды СК у взрослого человека, которые активно используются: мезенхимальные, полученные из костного мозга; выделенные из жировой ткани; полученные из мышечной ткани; гемопоэтические; обонятельных мембран; синовиальные. Уникальная особенность СК, как известно, заключается в том, что она может дифференцироваться *in vitro* в хондроцитоподобный фенотип. После достижения стадии зрелости *in vitro* клетки инъецируют в межклеточное вещество МПД. Так, первое исследование по имплантации мезенхимальных СК в дегенерированные МПД пациентов было осуществлено в 2011 г. Через 3 мес после введения значительно уменьшалась интенсивность болевого синдрома и сокращались сроки нетрудоспособности больных с хронической болью в спине. По данным магнитно-резонансной томографии, происходило «обратное развитие ДБД»: усиливалась гидратация дисков и увеличивалась их высота [62]. Сам способ дифференцировки при некоторых подходах имел не меньший эффект, чем при использовании факторов роста или модификации клеток. А сокультивирование в одной питательной среде *in vitro* мезенхимальных СК из жировой ткани и клеток ПЯ и ФК МПД стимулировало морфологическое созревание СК с приобретением функций хондроцитов. Кроме того, выяснилось, что у жировых СК увеличена экспрессия генов коллагена 2-го типа и агреккана [63]. Терапия

СК — современное и перспективное направление среди малоинвазивных методов лечения ДБД — потенциально может восполнить дефицит клеток, а следовательно, и матрикс. Для понимания причин успешной или неуспешной имплантации необходимо в дальнейшем изучать жизнеспособность и активность имплантированного материала под влиянием различных факторов, а также способы нутритивного гомеостаза внутри дискового пространства после имплантации биоматериала [6].

Генно-инженерная биологическая терапия при дегенеративной болезни диска

Очевидно, что цитокины играют ведущую роль в формировании ДБД и ассоциированного с ней болевого синдрома. Так как в последних исследованиях не были выявлены уровни воспалительных биомаркеров в сыворотке крови в группах пациентов с люмбоишиалгией и нейрогенной болью в ногах (с компрессией нервного корешка или без компрессии), интерес к локальной антицитокиновой терапии пациентов с болью в нижней части спины обоснован и имеет четкие точки приложения. В дегенерированных дисках и материале грыжи диска содержатся повышенные уровни ИЛ-1, 4, 6, 12, 17, ФНО- α , интерферона γ [64]. Такой цитокиновый каскад возможен только при проникновении иммунокомпетентных клеток-макрофагов CD68, CD4⁺ Th и других в ткань МПД [65]. Более того, экспериментальные исследования с внутрисуставной инъекцией цитокинов ФНО- α подтверждают корреляцию уровня экспрессии цитокинов в ткани ПЯ диска с интенсивностью боли в спине, потерей высоты диска и высоким уровнем ИЛ-1 [66].

В соответствии с имеющимися на сегодня целями терапии для подавления асептического воспаления в диске применяются препараты:

- с анти-ФНО-активностью: этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб;
- антитела к рецептору ИЛ-6: тоцилизумаб;
- ингибитор рецептора эпидермального фактора роста: gefитиниб.

Во всех исследованиях было продемонстрировано снижение болевой чувствительности у пациентов с острой, подострой и хронической радикулопатией, развившейся вследствие грыжи МПД и даже стеноза спинного мозга.

Стоит отметить, что пилотные исследования с применением анти-ФНО-препаратов проводились среди пациентов с грыжами МПД и неврологической симптоматикой: люмбалгией, люмбоишиалгией, прогрессирующим корешковым синдромом и неврологическим дефицитом, в том числе вследствие поясничного стеноза. Так, эпидуральное введение этанерцепта в область корешка спинального нерва приводило к значительному уменьшению боли в нижней части спины, снижению иррадиации в нижние конечности и чувства

онемения ног [67–69]. Применение адалимумаба продемонстрировало также положительное неврологическое воздействие и сокращение количества необходимых операций на протяжении трехлетнего наблюдения рабочей группы под руководством S. Genevay [70]. Введение инфликсимаба в МПД в рандомизированном контролируемом исследовании показало наибольшую эффективность в группе пациентов с радикулопатией и грыжами диска на уровне L_{III}–L_{IV} или L_{IV}–L_V в сочетании с реактивными изменениями в телах позвонков типа Modic [71]. Отчетливый анальгетический эффект был выявлен при инъекциях блокатора рецептора ИЛ-6 во внутрискровое пространство. Было показано, что экспрессия ИЛ-6 локализуется во внутренних слоях ФК и ЗП и связана с гиперэкспрессией «болевого» пептида – кальцитонина, особенно в нейронах ганглиев задних корешков спинальных нервов [72].

Как уже говорилось ранее, различные факторы роста вносят свой вклад в ДБД. Так, ЭФР, известный как маркер и терапевтическая мишень при немелкоклеточном раке легких, положительно коррелирует со степенью дегенерации МПД, будучи повышенным в клетках ПЯ. Инъекции ингибитора рецептора ЭФР эффективно блокировали продукцию хемокинов (в частности, CXCL8), участвующих в привлечении иммунокомпетентных клеток и запуске каскада иммунологических реакций [73]. Кроме того, в исследова-

нии на мышцах при блокировании рецептора ЭФР повышался синтез матрикса ПЯ и снижалась экспрессия ММП-13. У пациентов с немелкоклеточным раком легких, получавших ингибитор рецептора ЭФР гефитиниб в течение 5 лет, наблюдалось более медленное прогрессирование дегенерации диска по сравнению с контрольной группой [74]. Это создает предпосылки для дальнейших исследований в сфере применения генно-инженерной биологической терапии и низкомолекулярных лекарственных средств в лечении ДБД.

Заключение

Последние достижения в области молекулярной и клеточной биологии открыли новые горизонты в понимании патогенеза дегенеративного поражения МПД. Основная терапевтическая цель в лечении или предотвращении дегенерации МПД – восстановление способности диска синтезировать полноценный внеклеточный матрикс, богатый протеогликанами. Некоторые гены и клеточные факторы роста влияют на анаболические и катаболические процессы, которые регулируют постоянство внутренней среды внеклеточного матрикса. Нами представлен перечень потенциальных стратегий биологической терапии ДБД, которые могут быть применены в лечении болевого синдрома в спине, ассоциированного с дегенеративным поражением позвоночника.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине: морфогенетические аспекты. *Клиницист* 2017;11(3–4):17–22. DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-17-22. [Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Degenerative spine injury associated with back pain: morphogenetic aspects. *Klinitsist = The Clinician* 2017;11(3–4):17–22. (In Russ.)].
2. Nijs J., Clark J., Malfliet A. et al. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl. 107(5):108–15.
3. Raastad J., Reiman M., Coeytaux R. et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44(5):571–85. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.006.
4. Anitua E., Padilla S. Biologic therapies to enhance intervertebral disc repair. *Regen Med* 2018;13(1):55–72. DOI: 10.2217/rme-2017-0111.
5. Fujii K., Yamazaki M., Kang J.D. et al. Discogenic back pain: literature review of definition, diagnosis, and treatment. *JBMR Plus* 2019;3(5):10180. DOI: 10.1002/jbm4.10180.
6. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Бардонова Л.А., Белых Е.Г. Дегенерация межпозвонкового диска и возможности тканевой инженерии: обзор литературы. *Хирургия позвоночника* 2017;14(1):60–7. DOI: 10.14531/ss2017.1.60-67. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Bardonova L.A., Belykh E.G. Intervertebral disc degeneration and possibilities of tissue engineering. *Hirurgia Pozvonochnika = Spine Surgery* 2017;14(1):60–7. (In Russ.)].
7. Paul C.P.L., Emanuel K.S., Kingma I. et al. changes in intervertebral disk mechanical behavior during early degeneration. *J Biomech Eng* 2018;140(9). DOI: 10.1115/1.4039890.
8. Kushchayev S.V., Glushko T., Jarraya M. et al. ABCs of the degenerative spine. *Insights Imaging* 2018;9(2):253–74. DOI: 10.1007/s13244-017-0584-z.
9. Fields A.J., Ballatori A., Liebenberg E.C., Lotz J.C. Contribution of the endplates to disc degeneration. *Curr Mol Biol Rep* 2018;4(4):151–60. DOI: 10.1007/s40610-018-0105-y.
10. Urban J.G., Holm S., Maroudas A. Diffusion of small solutes into the intervertebral disc: an *in vivo* study. *Biorheology* 1978;15(3–4):203–21. DOI: 10.3233/bir-1978-153-409.
11. Benneker L.M., Heini P.F., Alini M. et al. 2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration. *Spine* 2005;30(2):167–73. DOI: 10.1097/01.brs.0000150833.93248.09.
12. Paesold G., Nerlich A.G., Boos N. Biological treatment strategies for disc degeneration: potentials and shortcomings. *Eur Spine J* 2007;16(4):447–68. DOI: 10.1007/s00586-006-0220-y.
13. Srivastava A., Isa I.L., Rooney P., Pandit A. Bioengineered three-dimensional diseased intervertebral disc model revealed inflammatory crosstalk. *Biomaterials* 2017;123:127–41. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.045.
14. Gruber H.E., Fisher E.C.Jr., Desai B. et al. Human intervertebral disc cells from the annulus: three-dimensional culture in agarose or alginate and responsiveness to TGF-beta1. *Exp Cell Res* 1997;235(1):13–21. DOI: 10.1006/excr.1997.3647.
15. Stamenkovic I. Matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2000;10(6):415–33. DOI: 10.1006/scbi.2000.0379.

16. Kanemoto M., Hukuda S., Komiya Y. et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs. *Spine* 1996;21(1):1–8. DOI: 10.1097/00007632-199601010-00001.
17. Zhao R., Liu W., Xia T., Yang L. Disordered mechanical stress and tissue engineering therapies in intervertebral disc degeneration. *Polymers (Basel)* 2019;11(7):1151. DOI: 10.3390/polym11071151.
18. Seliktar D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science* 2012;336(6085):1124–8. DOI: 10.1126/science.1214804.
19. Feng G., Zhang Z., Dang M. et al. Injectable nanofibrous spongy microspheres for NR4A1 plasmid DNA transfection to reverse fibrotic degeneration and support disc regeneration. *Biomaterials* 2017;131:86–97. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.029.
20. Nakashima S., Matsuyama Y., Takahashi K. et al. Regeneration of intervertebral disc by the intradiscal application of cross-linked hyaluronate hydrogel and cross-linked chondroitin sulfate hydrogel in a rabbit model of intervertebral disc injury. *Biomed Mater Eng* 2009;19(6):421–9. DOI: 10.3233/BME-2009-0608.
21. Nerurkar N.L., Sen S., Baker B.M. et al. Dynamic culture enhances stem cell infiltration and modulates extracellular matrix production on aligned electrospon nanofibrous scaffolds. *Acta Biomater* 2011;7(2):485–91. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.08.011.
22. Vadalà G., Mozetic P., Rainer A. et al. Bioactive electrospon scaffold for annulus fibrosus repair and regeneration. *Eur Spine J* 2012;21(Suppl. 1):20–6. DOI: 10.1007/s00586-012-2235-x.
23. Zhu C., Li J., Liu C. et al. Modulation of the gene expression of annulus fibrosus-derived stem cells using poly(ether carbonate urethane)urea scaffolds of tunable elasticity. *Acta Biomater* 2016;29:228–38. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.09.039.
24. Scholz B., Kinzelmann C., Benz K. et al. Suppression of adverse angiogenesis in an albumin-based hydrogel for articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Eur Cell Mater* 2010;20:24–37. DOI: 10.22203/ecm.v020a03.
25. Silva-Correia J., Miranda-Gonçalves V., Salgado A.J. et al. Angiogenic potential of gellan-gum-based hydrogels for application in nucleus pulposus regeneration: *in vivo* study. *Tissue Eng Part A* 2012;18(11–12):1203–12. DOI: 10.1089/ten.TEA.2011.0632.
26. Perugini V., Guildford A.L., Silva-Correia J. et al. Anti-angiogenic potential of VEGF blocker dendron loaded on to gellan gum hydrogels for tissue engineering applications. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12(2):669–78. DOI: 10.1002/term.2340.
27. Schmocker A., Khoushabi A., Frauchiger D.A. et al. A photopolymerized composite hydrogel and surgical implanting tool for a nucleus pulposus replacement. *Biomaterials* 2016;88:110–9. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.015.
28. Yuan D., Chen Z., Xiang X. et al. The establishment and biological assessment of a whole tissue-engineered intervertebral disc with PBST fibers and a chitosan hydrogel *in vitro* and *in vivo*. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2019;107(7):2305–16. DOI: 10.1002/jbm.b.34323.
29. An H.S., Thonar E.J., Masuda K. Biological repair of intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(Suppl. 15):86–92. DOI: 10.1097/01.BRS.0000076904.99434.40.
30. Klein R.G., Eek B.C., O'Neill C.W. et al. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J* 2003;3(3):220–6. DOI: 10.1016/s1529-9430(02)00669-1.
31. Маланин Д.А., Трегубов А.С., Демешенко М.В., Черезов Л.Л. PRP-терапия при остеоартрите крупных суставов. Методические рекомендации. Волгоград: ВолГМУ, 2018. С. 46. [Malanin D.A., Tregubov A.S., Demeshchenko M.V., Cherezov L.L. PRP therapy in osteoarthritis of large joints. Guidelines. Volgograd: Volgograd State Medical University 2018. P. 46. (In Russ.)].
32. Pirvu T., Schroeder J., Peroglio M. et al. Platelet-rich plasma causes proliferation of fibrous ring cells and matrix formation. *Eur J Spine* 2014;23(4):745–53. DOI: 10.1007/s00586-014-3198-x.
33. Nagae M., Ikeda T., Mikami Y. et al. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres. *Tissue Eng* 2007;13(1):147–58. DOI: 10.1089/ten.2006.0042.
34. Nurden A.T., Nurden P., Sanchez M. et al. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008;13:3532–48.
35. Akeda K., Yamada J., Linn E.T. et al. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res* 2019;12:753–67. DOI: 10.2147 / JPR.S153085.
36. Tuakli-Wosornu Y.A., Terry A., Boachie-Adjei K. et al. lumbar intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *PMR* 2016;8(1):1–10. DOI: 10.1016/j.pmrj.2015.08.010.
37. Imai Y., Miyamoto K., An H.S. et al. Recombinant human osteogenic protein-1 upregulates proteoglycan metabolism of human annulus fibrosus and nucleus pulposus cells. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(12):1303–9. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3180593238.
38. Hodgkinson T., Shen B., Diwan A. et al. Therapeutic potential of growth differentiation factors in the treatment of degenerative disc diseases. *JOR Spine* 2019;2(1):1045. DOI: 10.1002/jsp2.1045.
39. Clarke L.E., McConnell J.C., Sherratt M.J. et al. Growth differentiation factor 6 and transforming growth factor-beta differentially mediate mesenchymal stem cell differentiation, composition, and micromechanical properties of nucleus pulposus constructs. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R67. DOI: 10.1186/ar4505.
40. Wolff J.A., Malone R.W., Williams P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. *Science* 1990;247(4949 Pt. 1):1465–8. DOI: 10.1126/science.1690918.
41. Li S., Wu S.P., Whitmore M. et al. Effect of immune response on gene transfer to the lung via systemic administration of cationic lipidic vectors. *Am J Physiol* 1999;276(5):796–804. DOI: 10.1152/ajplung.1999.276.5.L79.
42. Mahato R.I., Kawabata K., Takakura Y., Hashida M. *In vivo* disposition characteristics of plasmid DNA complexed with cationic liposomes. *J Drug Target* 1995;3(2):149–57. DOI: 10.3109/10611869509059214.
43. Yang N.S., Burkholder J., Roberts B. et al. *In vivo* and *in vitro* gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(24):9568–72. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9568.
44. Wehling P., Schulitz K.P., Robbins P.D. et al. Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(10):1092–7. DOI: 10.1097/00007632-199705150-00008.
45. Kroeber M.W., Unglaub F., Wang H. et al. New *in vivo* animal model to create intervertebral disc degeneration and to investigate the effects of therapeutic strategies to stimulate disc regeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(23):2684–90. DOI: 10.1097/00007632-200212010-00007.
46. Ritter T., Lehmann M., Volk H.D. Improvements in gene therapy: averting the immune response to adenoviral vectors. *BioDrugs* 2002;16(1):3–10. DOI: 10.2165/00063030-200216010-00001.
47. Lattermann C., Oxner W.M., Xiao X. et al. The adeno associated viral vector as a strategy for intradiscal gene transfer in immune competent and pre-exposed rabbits. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(5):497–504. DOI: 10.1097/01.brs.0000154764.62072.44.
48. Nishida K., Kang J.D., Gilbertson L.G. et al. Modulation of the biologic activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy: an *in vivo* study of adenovirus-mediated transfer of the human transforming growth factor beta 1 encoding gene. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999;24(23):2419–25. DOI: 10.1097/00007632-199912010-00002.
49. Yoon S.T., Park J.S., Kim K.S. et al. ISSLS prize winner: LMP-1 upregulates intervertebral disc cell production of proteoglycans and BMPs *in vitro* and *in vivo*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(23):2603–11. DOI: 10.1097/01.brs.0000146103.94600.85.

50. Paul R., Haydon R.C., Cheng H. et al. Potential use of Sox9 gene therapy for intervertebral degenerative disc disease. *Spine* 2003;28(8):755–63. DOI: 10.1097/00007632-200304150-00006.
51. Moon S.H., Nishida K., Gilbertson L. et al. Biologic response of human intervertebral disc cell to gene therapy cocktail. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008;33(17):1850–5. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817e1cd7.
52. Wallach C.J., Sobajima S., Watanabe Y. et al. Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in cells from degenerated human intervertebral discs. *Spine* 2003;28(10):2331–7. DOI: 10.1097/01.BRS.0000085303.67942.94.
53. Ganey T., Libera J., Moos V. et al. Disc chondrocyte transplantation in a canine model: a treatment for degenerated or damaged intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003;28(23):2609–20. DOI: 10.1097/01.BRS.0000085303.67942.94.
54. Bertram H., Kroeber M., Wang H. et al. Matrix-assisted cell transfer for intervertebral disc cell therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331(4):1185–92. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.04.034.
55. Sato M., Asazuma T., Ishihara M. et al. An experimental study of the regeneration of the intervertebral disc with an allograft of cultured annulus fibrosus cells using a tissue-engineering method. *Spine* 2003;28(6):548–53. DOI: 10.1097/01.BRS.0000049909.09102.60.
56. Sato M., Kikuchi M., Ishihara M. et al. Tissue engineering of the intervertebral disc with cultured annulus fibrosus cells using atelocollagen honeycomb-shaped scaffold with a membrane seal (ACHMS scaffold). *Med Biol Eng Comput* 2003;41(3):365–71. DOI: 10.1097/01.BRS.0000049909.09102.60.
57. Richardson S.M., Walker R.V., Parker S. et al. Intervertebral disc cell-mediated mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells* 2006;24(3):707–16. DOI: 10.1634/stemcells.2005-0205.
58. Moore R.J. The vertebral endplate: disc degeneration, disc regeneration. *Eur Spine* 2006;15(Suppl 3):333–7. DOI: 10.1007/s00586-006-0170-4.
59. Zhang Y.G., Guo X., Xu P. et al. Bone mesenchymal stem cells transplanted into rabbit intervertebral discs can increase proteoglycans. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(430):219–26. DOI: 10.1097/01.blo.0000146534.31120.cf.
60. Tam V., Rogers I., Chan D. et al. A comparison of intravenous and intradiscal delivery of multipotential stem cells on the healing of injured intervertebral disk. *J Orthop Res* 2014;32(6):819–25. DOI: 10.1002/jor.22605.
61. Leckie S.K., Sowa G.A., Bechara B.P. et al. Injection of human umbilical tissue-derived cells into the nucleus pulposus alters the course of intervertebral disc degeneration *in vivo*. *Spine J* 2013;13(3):263–72. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.12.004.
62. Orozco L., Soler R., Morera C. et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. *Transplantation* 2011;92(7):822–8. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182298a15.
63. Lu Z.F., Doulabi Z.B., Wuisman P.I. et al. Differentiation of adipose stem cells by nucleus pulposus cells: configuration effect. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;359(4):991–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.002.
64. Hider S.L., Konstantinou K., Hay E.M. et al. Inflammatory biomarkers do not distinguish between patients with sciatica and referred leg pain within a primary care population: results from a nested study within the ATLAS cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):202. DOI: 10.1186/s12891-019-2604-2.
65. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(1):44–56. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.160.
66. Evashwick-Rogler T.W., Lai A., Watanabe H. et al. Inhibiting tumor necrosis factor-alpha at time of induced intervertebral disc injury limits long-term pain and degeneration in a rat model. *JOR Spine* 2018;1(2):1014. DOI: 10.1002/jsp2.1014.
67. Ohtori S., Miyagi M., Eguchi Y. et al. Epidural administration of spinal nerves with the tumor necrosis factor-alpha inhibitor, etanercept, compared with dexamethasone for treatment of sciatica in patients with lumbar spinal stenosis: a prospective randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(6):439–44. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318238af83.
68. Okoro T., Tafazal S.I., Longworth S., Sell P.J. Tumor necrosis α -blocking agent (etanercept): a triple blind randomized controlled trial of its use in treatment of sciatica. *Clinical Spine Surgery* 2010;23(1):74–7. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31819afdc4.
69. Cohen S.P., White R.L., Kurihara C. et al. Epidural steroids, etanercept, or saline in subacute sciatica: a multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156(8):551–9. DOI: 10.7326/0003-4819-156-8-201204170-00002.
70. Genevay S., Finckh A., Zufferey P. et al. Adalimumab in acute sciatica reduces the long-term need for surgery: a 3-year follow-up of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):560–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200373.
71. Korhonen T., Karppinen J., Paimela L. et al. The treatment of disc-herniation-induced sciatica with infliximab: one-year follow-up results of FIRST II, a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31(24):2759–66. DOI: 10.1097/01.brs.0000245873.23876.1e.
72. Sainoh T., Orita S., Miyagi M. et al. Interleukin-6 and interleukin-6 receptor expression, localization, and involvement in pain-sensing neuron activation in a mouse intervertebral disc injury model. *J Orthop Res* 2015;33(10):1508–14. DOI: 10.1002/jor.22925.
73. Huang B.R., Chen T.S., Bau D.T. et al. EGFR is a pivotal regulator of thrombin-mediated inflammation in primary human nucleus pulposus culture. *Sci Rep* 2017;7(1):8578. DOI: 10.1038/s41598-017-09122-3.
74. Pan Z., Sun H., Xie B. et al. Therapeutic effects of gefitinib-encapsulated thermosensitive injectable hydrogel in intervertebral disc degeneration. *Biomaterials* 2018;160:56–68. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.01.016.

ORCID авторов/ORCID of authorsA.B. Новикова/A.V. Novikova: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>Н.Г. Правдюк/N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.**Financing.** The work was performed without external funding.**Статья поступила:** 29.02.2020. **Принята к публикации:** 21.03.2020.**Article submitted:** 29.02.2020. **Accepted for publication:** 21.03.2020.

СКЛЕРОДЕРМИЯ КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОПУХОЛИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.Ю. Андрияшкина

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

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Больные системной склеродермией, или системным склерозом (СС), имеют повышенный риск развития злокачественных новообразований. Рак может быть диагностирован непосредственно перед появлением симптомов СС, на этапе установления диагноза и спустя годы после постановки диагноза СС. В первых двух случаях может идти речь о наличии у пациента склеродермоподобного паранеопластического синдрома. В этой ситуации основной механизм развития паранеопластического синдрома связан с активацией иммунной системы антигенами, экспрессируемыми опухолевыми клетками, что приводит к выработке антител, которые перекрестно реагируют с тканями организма, вызывая их повреждение и вторичную регенерацию. Таким образом, рак индуцирует аутоиммунитет – мутационно-специфический Т-клеточный иммунный ответ, а патогенетические механизмы могут быть едиными как для фиброгенеза, так и для онкогенеза.

К клиничко-лабораторным особенностям СС, свидетельствующим о паранеопластической этиологии, относятся минимальная разница во времени между установлением диагноза склеродермии и рака, наличие онкопатологии в анамнезе у пациента или семейный анамнез рака, позднее начало заболевания (после 50 лет), развитие симптомов СС у мужчины, внезапное начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов, выраженные или нетипичные для СС общие симптомы (недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела), асимметричный феномен Рейно или отсутствие последнего, наличие антител против РНК-полимеразы III, отсутствие антицентромерных антител и анти-Scl70, отклонения в лабораторных исследованиях, свидетельствующие о возможной онкопатологии (анемия, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия), отсутствие ответа на лечение СС, исчезновение симптомов СС после противоракового лечения и их появление при реактивации онкологического заболевания. С другой стороны, пациенты со склеродермией имеют повышенный риск всех видов рака, причем риск у мужчин выше, чем у женщин. Постоянная аутоиммунная стимуляция, активация В-клеток, хронический воспалительный процесс и фиброз у больных СС могут привести к злокачественной трансформации в определенных системах органов, прежде всего в легких.

Наиболее важным фактором риска развития рака легких у больных СС является интерстициальное поражение легочной ткани, что требует особого внимания со стороны врача при ведении таких больных. Кроме рака легких, больные СС чаще, чем в общей популяции, страдают от злокачественных гематологических заболеваний, рака пищевода, гепатоцеллюлярной карциномы и рака мочевого пузыря. Также возможно развитие склеродермоподобных изменений кожи при воздействии цитотоксических препаратов, используемых для лечения рака (доцетаксел, паклитаксел, блеомицин и др.), лучевой терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, системный склероз, злокачественные заболевания, склеродермоподобный паранеопластический синдром, паранеоплазия, опухолеассоциированная склеродермия, злокачественная трансформация, очаговая склеродермия, локализованная склеродермия, морфея, фиброгенез, склеродактилия, синдром Рейно, капилляроскопические изменения сосудов ногтевого ложа, аутоиммунитет, антиядерные антитела, аутоантитела к топоизомеразе I, антицентромерные антитела, аутоантитела к РНК-полимеразе III, интерстициальное поражение легких, пищевод Барретта, рак легкого, цитотоксическая терапия, циклофосфамид, доцетаксел, блеомицин, профилактика онкопатологии

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Андрияшкина Д.Ю. Склеродермия как паранеопластический синдром и опухоли, ассоциированные со склеродермией. Клиницист 2020;14(1–2):55–61.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-55-61



SCLERODERMA AS A PARANEOPLASTIC SYNDROME AND TUMORS ASSOCIATED WITH SCLERODERMA

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D. Yu. Andriyashkina

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

Patients with systemic scleroderma, or systemic sclerosis (SS), have an increased risk of developing malignant neoplasms. Cancer can be diagnosed immediately prior to SS symptoms, at the stage of diagnosis and years after SS diagnosis. The first two cases may indicate scleroderma-like paraneoplastic syndrome. In this case, the main mechanism of paraneoplastic syndrome development is associated with immune system activation by antigens, expressed by tumor cells, which leads to the development of antibodies that cross-react with body tissues,

causing damage and secondary regeneration. Thus, cancer induces autoimmunity – mutation-specific T-cell immune response, and pathogenetic mechanisms can be the same for fibrogenesis and oncogenesis.

SS clinical and laboratory characteristics that indicate paraneoplastic etiology include minimum time difference between diagnosing scleroderma and cancer, as well as oncopathology in a patient's or family cancer history, late disease onset (after 50 years), SS symptoms in a man, sudden onset and rapid progression of clinical symptoms, expressed or atypical SS symptoms (malaise, fever, significant weight loss), asymmetric or absent Raynaud syndrome, antibodies against RNA polymerase III, absence of anticentromeric antibodies and anti-Scl70, deviations in laboratory tests indicating possible oncopathology (anemia, hypercalcemia, hypergammaglobulinemia), no response to SS treatment, disappearance of SS symptoms after anticancer treatment and their appearance when cancer reactivation. On the other hand, patients with scleroderma have an increased risk of all types of cancer, with men at higher risk than women. Continuous autoimmune stimulation, B-cell activation, chronic inflammatory process and fibrosis in SS patients can lead to malignant transformation in certain organ systems, especially in lungs.

The most important risk factor for lung cancer in SS patients is interstitial lung disease, requiring special attention from a physician. In addition to lung cancer, SS patients more likely than the general population suffer from malignant hematologic diseases, esophageal cancer, hepatocellular carcinoma and bladder cancer. Scleroderma-like skin changes are also possible when cytotoxic drugs are used to treat cancer (docetaxel, paclitaxel, bleomycin, etc.), as well as during radiation therapy.

Key words: systemic scleroderma, systemic sclerosis, malignancies, scleroderma-like paraneoplastic syndrome, borderline cancer, tumor-associated scleroderma, malignant transformation, circumscribed scleroderma, localized scleroderma, morphea, fibrogenesis, sclerodactyly, Raynaud syndrome, capillaroscopic changes of nailfold vessels, autoimmunity, antinuclear antibodies, autoantibodies to topoisomerase I, anticentromeric antibodies, autoantibodies to RNA polymerase III, interstitial lung disease, Barrett's esophagus, lung cancer, cytotoxicotherapy, cyclophosphamide, docetaxel, bleomycin, cancer prevention

For citation: Shostak N.A., Klinenko A.A., Demidova N.A., Andriyashkina D. Yu. Scleroderma as a paraneoplastic syndrome and tumors associated with scleroderma. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):55–61. (In Russ.).

Введение

Злокачественные заболевания наряду с инфекционными и сердечно-сосудистыми осложнениями являются одними из наиболее частых причин смерти больных системной склеродермией, или системным склерозом (СС), не связанных непосредственно с данной патологией. Согласно анализу базы данных EUSTAR, включающей 5860 больных СС (из них умерли 284 человека, проанализировано 234 летальных случая), злокачественные новообразования составили в структуре смертности 31 % (33 % – инфекционные осложнения, 29 % – сердечно-сосудистые заболевания) [1]. Рак может быть диагностирован непосредственно перед появлением симптомов СС, на этапе установления диагноза СС и спустя годы после постановки диагноза СС (наиболее часто – спустя 2–3 года после установления диагноза) [2]. В первых 2 случаях может идти речь о наличии у пациента склеродермоподобного паранеопластического синдрома (ПНС). Механизм развития ПНС связан с тем, что антигены, экспрессируемые опухолевыми клетками, активируют иммунную систему, что приводит к выработке антител, которые перекрестно реагируют с тканями организма, вызывая их повреждение и вторичную регенерацию [3, 4]. Таким образом, рак индуцирует аутоиммунитет – мутационно-специфический Т-клеточный иммунный ответ, а патогенетические механизмы могут быть едиными как для фиброгенеза, так и для онкогенеза [5]. Показано, что основной фактор роста фибробластов (bFGF), являющийся одним из ключевых патогенетических механизмов СС, вырабатывается также клетками рака легких и может вызывать фиброз кожи.

С другой стороны, больные СС имеют повышенный риск развития рака по сравнению с населением

в целом, при этом рак является следствием длительного повреждения органов при склеродермии, результатом воздействия цитотоксической терапии, используемой для ее лечения. Предполагают, что постоянная аутоиммунная стимуляция, активация В-клеток, хронический воспалительный процесс и фиброз у больных СС могут привести к злокачественной трансформации в определенных системах органов, прежде всего в легких.

В настоящей статье мы подробно остановимся на склеродермии как проявлении ПНС, а также рассмотрим причины, механизмы, предикторы повышения частоты развития онкопатологии у больных СС.

Системный склероз как проявление паранеопластического синдрома: клинические и иммунологические особенности

Паранеопластический синдром представляет собой гетерогенную группу расстройств с вовлечением различных органов или систем органов, если появление симптомов причинно связано со злокачественной опухолью, протекающей оккультно или манифестно, а симптомы регрессируют при успешном лечении злокачественного заболевания. Симптомы паранеоплазии не связаны с инвазией, метастазированием или компрессией окружающих тканей опухолью. Основная причина развития тех или иных ПНС связана с воздействием биологически активных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками, или развитием аутоиммунных реакций, вызванных раком.

Приблизительно 8 % всех пациентов со злокачественными новообразованиями страдают от ПНС [6]. Существуют ревматологические, эндокринологические (например, синдром неадекватной секреции

антидиуретического гормона), неврологические (например, синдром Ламберта—Итона), дерматологические (например, черный акантоз) и гематологические паранеоплазии (например, истинная эритроцитарная аплазия) [7]. Ревматологические ПНС связаны с вовлечением суставов, фасций, мышц, кровеносных сосудов или костей.

К ревматологическим ПНС относятся:

1. Часто встречающиеся ПНС:
 - паранеопластический артрит;
 - ладонный (пальмарный) фасциит с полиартритом;
 - ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с отеком;
 - панникулит и полиартрит, ассоциированные с раком поджелудочной железы;
 - паранеопластический васкулит;
 - миозиты, ассоциированные со злокачественными опухолями;
 - гипертрофическая остеоартропатия (синдром Пьера Мари—Бамбергера);
 - опухолевая остеомалация;
 - склеродермоподобный ПНС.
2. Ревматологические синдромы с неоднозначной связью с опухолью:
 - ревматическая полимиалгия;
 - рецидивирующий полихондрит;
 - адгезивный капсулит;
 - синдром Рейно;
 - узловатая эритема;
 - волчаночноподобные симптомы;
 - синдром Стилла взрослых.

Одно из часто встречающихся ревматологических ПНС – СС, которая представляет собой редкое заболевание соединительной ткани, чаще диагностируемое у женщин среднего возраста и характеризующееся фиброзом тканей, дисфункцией сосудов (микроангиопатия) и синтезом специфических аутоантител [8]. Отличительной чертой СС является фиброз кожи (склеродермия). Клиническая картина склеродермии и паранеопластической склеродермии схожа, однако важно отметить, что при опухолеассоциированной склеродермии часто недостаточно всех критериев для установления диагноза СС. Начало заболевания часто внезапное, с диффузным утолщением кожи или генерализованной морфеей. Значительное поражение внутренних органов при паранеопластической СС не развивается. Возможно развитие распространенного утолщения кожи туловища и конечностей при отсутствии характерных склеродактилии, феномена Рейно, интерстициального поражения легких, желудочно-кишечного тракта и сердца [9].

Результаты капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов со склеродермоподобной СС противоречивы. Так, по некоторым данным, характерные для СС капилляроскопические изменения при ПНС отсутствуют [10]. По другим данным, характерные для СС капил-

ляроскопические паттерны (дилатация капилляров, наличие гигантских капилляров, кровоизлияния ногтевого ложа) неотличимы от таковых при склеродермоподобном ПНС [11].

При паранеопластической склеродермии значительно чаще, чем при склеродермии, не ассоциированной с опухолью, наблюдаются отрицательные результаты на антиядерные антитела. Может наблюдаться повышение титра антинуклеарного фактора в отсутствие специфических для СС антител, например высоких титров аутоантител к топоизомеразе I (анти-ScI-70), антицентромерных антител, что указывает, возможно, на существование других, пока неизвестных аутоантигенов, имеющих отношение к пониманию взаимосвязи между склеродермией и раком [10, 12]. С другой стороны, при наличии положительных титров антиядерных антител для больных СС, у которых диагностируется рак, отмечена значимая корреляционная связь выявленной онкопатологии с повышением уровня аутоантител к РНК-полимеразе III [12].

Итак, к клинико-лабораторным особенностям СС, свидетельствующим о паранеопластической этиологии, относятся:

- минимальная разница во времени между установлением диагноза склеродермии и рака;
- наличие онкопатологии в анамнезе у пациента или семейный анамнез рака;
- позднее начало заболевания (после 50 лет);
- развитие симптомов СС у мужчины;
- внезапное начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов;
- выраженные или нетипичные для СС общие симптомы, например недомогание, лихорадка, значительное снижение массы тела;
- асимметричный феномен Рейно, не отвечающий или плохо реагирующий на сосудорасширяющие препараты, или отсутствие феномена Рейно;
- наличие антител против РНК-полимеразы III;
- отсутствие антицентромерных антител и анти-ScI70;
- ненормальные результаты лабораторных исследований, свидетельствующих о возможной онкопатологии, например анемия, гиперкальциемия, гипергаммаглобулинемия;
- отсутствие ответа на лечение СС может быть связано с развитием онкологического заболевания;
- исчезновение симптомов СС после противоракового лечения и их появление при реактивации онкологического заболевания.

Ассоциация системной склеродермии и злокачественных заболеваний: распространенность, клинико-иммунологические особенности пациентов с системной склеродермией и раком

Распространенность злокачественных новообразований у пациентов с СС варьирует от 3 до 11 % [13]. Одним из механизмов рака при СС является процесс

хронического повреждения и, соответственно, регенерации ткани, что особенно ярко отражается при развитии рака легкого и пищевода [3]. Пациенты со склеродермией имеют повышенный риск всех видов рака, причем риск у мужчин выше, чем у женщин [12].

В многоцентровом исследовании, включавшем 210 пациентов с СС, у 10 % больных диагностированы злокачественные новообразования: наиболее часто — рак легкого, аденокарцинома молочной железы, колоректальный рак, реже — рак шейки матки и яичника, меланома, рак почки и щитовидной железы. Средняя выживаемость пациентов с СС и раком существенно не отличалась от пациентов без рака и составила 12 лет [14]. Согласно данным крупного метаанализа, включавшего более 6 тыс. пациентов, у больных СС чаще были диагностированы рак легких (относительный риск (ОР) 3,18, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,09–4,85), злокачественные гематологические заболевания (ОР 2,57, ДИ 1,79–3,68), гепатоцеллюлярная карцинома (ОР 4,36, ДИ 2,00–9,51) и рак мочевого пузыря (ОР 2,00, ДИ 1,06–3,77) [15].

Наиболее важным фактором риска развития рака легких у больных СС является интерстициальное поражение легочной ткани, что требует особого внимания со стороны врача при ведении таких пациентов [16]. По данным итальянского ревматологического центра, включавшего 318 больных СС, заболеваемость раком легкого у пациентов с СС по сравнению с общей популяцией, подобранной по полу и возрасту, примерно в 2,5 и более чем в 5 раз выше для пациентов мужского и женского пола соответственно. Наличие рака легких значительно коррелировало с мужским полом, наличием IgG-антител к антигену Scl-70 (ДНК топоизомераза I), терапией циклофосфамидом, форсированной жизненной емкостью легких <75 % и легочным фиброзом. Кроме того, пациенты с СС и раком были значительно моложе, чем больные СС без рака, а продолжительность заболевания у них была больше [17].

В случае наличия у больного СС рефлюкс-эзофагита, пищевода Барретта, частота развития которых значимо выше, чем в общей популяции, требуется настороженность в отношении развития у этой группы пациентов дисплазии и аденокарциномы пищевода [18]. Риск развития рака пищевода составляет 3 % в год для пациентов с пищеводом Барретта в течение трехлетнего проспективного исследования [19].

Большое внимание в литературе, посвященной опухолеассоциированной склеродермии, уделяется связи различных видов аутоантител с развитием рака у больных СС. Отмечено увеличение риска развития злокачественных новообразований у больных с повышенными титрами антител к РНК-полимеразе III: у таких лиц риск рака возрастал более чем в 5 раз в течение 2 лет после начала симптомов склеродермии [12, 20, 21]. Интересно, что среди пациентов с положительными значениями антител РНК к полимеразе III

диффузная форма СС была связана с раком молочной железы, в то время как лимитированная форма СС — с раком легкого. В целом существенной разницы в частоте развития онкопатологии между лимитированной и диффузными формами СС не отмечено [22].

В отличие от пациентов с положительными значениями антител к полимеразе III больные с положительными показателями антицентромерных антител имели более низкий риск развития рака (стандартизованный коэффициент заболеваемости — 0,59; ДИ 0,44–0,76) [23].

Существует также группа пациентов с СС, «отрицательных» по 3 видам наиболее распространенных аутоантител (антицентромерные (СЕНР), антитела к топоизомеразе I и антитела к РНК-полимеразе III), однако «положительных» по наличию антинуклеарных антител. При обследовании больных с отрицательными показателями по этим 3 видам антител у 12 % пациентов (в отличие от 3,8 % общей группы) выявлялись антитела к белку, связывающемуся с одной из малых ядерных РНК (анти-RNPC3), которые так же, как и антитела к РНК-полимеразе III, ассоциировались с повышенным риском развития рака при появлении склеродермии. Больные СС с аутоантителами против RNPC3 имели короткий интервал между выявлением рака (в среднем 0,9 года) и развитием СС, аналогичный тому, который наблюдается у пациентов с антителами против РНК-полимеразы III (в среднем 1 год). При этом они имели менее тяжелое поражение кожи и суставов, но более тяжелое рестриктивное поражение легких с более низкой форсированной жизненной емкостью и диффузионной способностью легких, имели легочную гипертензию, более тяжелый феномен Рейно, миопатию. В 50 % случаев злокачественных заболеваний у пациентов с положительными показателями анти-RNPC3 был выявлен рак молочной железы. Больные с анти-RNPC3-антителами также имели худший прогноз с меньшей продолжительностью жизни по сравнению с пациентами с другими подгруппами аутоантител [20].

Благодаря прогностической роли различных аутоантител некоторые авторы предпринимают попытки стратифицировать риск развития рака по клиническим и серологическим фенотипам и таким образом сделать возможным целенаправленный скрининг в этой популяции [23].

Роль цитотоксической терапии в развитии рака у больных склеродермией и развития склеродермии у пациентов с раком на фоне противораковой терапии

Хорошо известно, что иммуносупрессивная терапия, используемая для лечения СС, может способствовать повышению риска развития рака. Увеличение заболеваемости раком мочевого пузыря и онкогематологическими заболеваниями связывают прежде всего с накопленными дозами циклофосфамида [24].

Однако показано, что при лечении больных АНЦА-ассоциированными васкулитами цитостатическими препаратами с применением циклофосфида даже после 10 лет наблюдения риск развития рака мочевого пузыря или гематологических злокачественных новообразований по сравнению с общей популяцией не увеличивается, что связано с изменением схем терапии, более быстрым переходом на менее токсичные цитостатики, например азатиоприн. При этом если терапия циклофосфамидом продолжается больше 1 года, риск развития злокачественных новообразований увеличивается [25].

Необходимо помнить, что цитотоксическая противораковая терапия некоторыми препаратами (например, доцетаксел, паклитаксел, блеомицин или карбоплатин) может быть связана с развитием склеродермоподобных расстройств, таких как феномен Рейно, дигитальная ишемия и фиброз кожи, напоминающий СС. В этом случае склеродермоподобные клинические проявления не рассматриваются как паранеопластические [3]. Механизм развития данных повреждений до конца не ясен, однако некоторые авторы связывают их развитие с отложением гликопротеина внеклеточного матрикса (версикана) в коже после лечения доцетакселом [26]. Вследствие механизма окислительного стресса возможно повреждение эндотелиальных клеток с развитием дигитальной ишемии и формированием легочной артериальной гипертензии [27]. Недавно описан случай диагностики СС с поражением внутренних органов, вызванной приемом доцетаксела больной раком молочной железы. У пациентки развились диффузный фиброз кожи кистей, предплечий, склероз кожи и подкожной клетчатки грудной клетки спереди, легочная артериальная гипертензия, выявлено повышение титра антиядерных антител при отсутствии специфических для склеродермии антител, а в ходе наблюдения развился склеродермический почечный криз (при биопсии почки выявлена тромботическая микроангиопатия), что потребовало проведения гемодиализа [28].

Связь онкопатологии и локализованной склеродермии

Злокачественный опухолевый процесс может сочетаться также с локализованной (очаговой, ограниченной) склеродермией [29]. Локализованная склеродермия подразделяется на наиболее часто встречающуюся бляшечную, линейную, многоочаговую и смешанную формы [30]. В контексте связи онкопатологии и локализованной склеродермии чаще других упоминается лучевая терапия, способная стимулировать развитие очаговой склеродермии или усугубить уже существующие индуративные изменения кожи [31–33]. Склеродермия, вызванная облучением (поверхностная очаговая склеродермия (морфея) после облучения), является достаточно частым осложнением лучевой терапии. Это состояние чаще встречается у женщин, которым проводится лучевая терапия в связи с раком молочной

железы (грудь является наиболее распространенной локализацией, наблюдаемой в 88 % всех зарегистрированных случаев) [34]. У больных появляются четко отграниченные уплотненные бляшки с эритемой различной степени выраженности, локализованные в месте облучения, у части больных распространяющиеся на окружающие области. Возможно образование пузырей [32]. По данным А. Mittal и соавт., у большинства пациентов с морфеей, выходящей за пределы поля излучения, имеются аутоиммунные заболевания, наиболее часто ревматоидный артрит, отмечается увеличение титров антиядерных антител [34].

Морфея обычно развивается в течение года после лучевой терапии. Более чем в 25 % случаев уплотнение распространяется за пределы облученной области и может даже распространяться на отдаленные от облучения участки тела. Описаны случаи развития морфеи после облучения у больных с предшествующими аутоиммунными заболеваниями (витилиго, тиреоидитом Хашимото), что еще раз подтверждает связь развития морфеи с повышенным уровнем антиядерных антител и ее существование с множественными аутоиммунными синдромами [35].

При лечении пациентов с локализованной склеродермией, ассоциированной с лучевой терапией по поводу рака, применяются местные и системные глюкокортикоиды, введение их в поврежденные участки кожи, ингибиторы кальциневрина, гидроксихлорохин, фототерапия и метотрексат (2,5–5 мг в неделю) [33]. В литературе представлен случай эффективности применения тофацитиниба у пациентки с локализованной склеродермией, развившейся после лучевой терапии по поводу протоковой карциномы молочной железы с недостаточной эффективностью преднизолона и непереносимостью метотрексата. Примечательно, что в этом описанном случае пациентка за 3 года до развития рака молочной железы лечилась внутривенным введением иммуноглобулина в связи с синдромом Гийена–Барре, а мать больной страдала ревматоидным артритом [36]. В редких случаях у пациентов с очень сильной болью в области уплотнения кожи может потребоваться паллиативная мастэктомия. Реконструктивные хирургические вмешательства противопоказаны [33].

Меры, направленные на скрининг онкопатологии при системной склеродермии

Все пациенты с ревматическими воспалительными заболеваниями, в том числе со склероподобными изменениями кожи, при малейшем подозрении на онкопатологию должны пройти обследование с применением скрининговых методов диагностики опухолей, разработанных для населения в целом с учетом возраста больного, включая внимательное физикальное, лабораторное и инструментальное обследование. Особенно сильная онкологическая настороженность

рекомендуется в течение первых 5 лет после постановки диагноза. Показано, что большинство случаев рака молочной железы диагностируется в течение 2–3 лет после первого появления симптомов склеродермии [10].

Очень важное значение имеют такие методы:

- самостоятельная проверка родинок и других образований кожи, особенно асимметричных, с нечеткими границами, изменением цвета или большим диаметром (> 6 мм), регулярные осмотры дерматологом, защита от солнечных лучей;
- внимательный осмотр больного, включающий пальпацию передних и задних шейных, надключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов;
- регулярная проверка функции легких, а также рентгенография грудной клетки или компьютерная томография высокого разрешения 1 раз в год, особенно для курящих пациентов;
- самостоятельное обследование молочных желез 1 раз в месяц, пальпация молочных желез при каждом посещении врача, маммография, ультразву-

ковое исследование молочных желез 1 раз в год, начиная с 40 лет (важно помнить, что фиброз кожи грудной клетки может затруднить пальпацию и повлиять на интерпретацию визуализации) [10].

Широкое внедрение в практику современных медицинских технологий, позволяющих выявлять онкологические заболевания на ранних стадиях, усиление профилактической деятельности учреждений здравоохранения будут способствовать улучшению диагностики онкопатологии и увеличению продолжительности жизни пациентов [37].

Заключение

Связь между склеродермией и раком не вызывает сомнений. Часто невозможно провести различие, особенно на ранней стадии заболевания, между идиопатической СС и склеродермоподобными изменениями кожи на фоне необнаруженной опухоли. В связи с этим пациенты с симптомами СС, особенно пожилые, должны быть тщательно обследованы на предмет онкологической патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma. Trials and research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809–15. DOI: 10.1136/ard.2009.114264.
2. Zhang J.Q., Wan Y.N., Peng W.J. et al. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;37(5):523–7. DOI: 10.1016/j.canep.2013.04.014.
3. Shah A.A., Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(6):530–5. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834a5081.
4. Kowal-Bielecka O., Bielecki M. Twardzina ukladowa. W: *Reumatologia. Wielka interna*. Ed. M. Puszczewicz, Warszawa: Medical Tribune Polska, 2010. Ss.: 127–41. [Kowal-Bielecka O., Bielecki M. Systemic sclerosis. In: *Rheumatology. Great Internet*. Ed. M. Puszczewicz, Warsaw: Medical Tribune Polska, 2010. Pp.: 127–41. (In Polish).
5. Joseph C.G., Darrach E., Shah A.A. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science* 2014;343(6167):152–7. DOI: 10.1126/science.1246886.
6. Pelosof L.C., Gerber D.E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):838–54. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099.
7. Schmalzing M. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Z Rheumatol* 2018;77(4):309–21. DOI: 10.1007/s00393-018-0445-2.
8. Hachulla E., Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40(2):78–83. DOI: 10.1007/s12016-010-8198-y.
9. Keragala B.S.D.P., Herath H.M.M.T.B., Janappriya G.H.D.C. et al. Scleredema associated with immunoglobulin A-κ smoldering myeloma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019;13(1):145. DOI: 10.1186/s13256-019-2072-1.
10. Marek M., Rudny R. Scleroderma of geriatric age and scleroderma-like paraneoplastic syndrome – description of two cases. *Reumatologia* 2016;54(2):91–4. DOI: 10.5114/reum.2016.60220.
11. Lambova S., Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1597–9. DOI: 10.1007/s00296-010-1715-8.
12. Shah A.A., Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27(6):563–70. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000222.
13. Airo' P., Ceribelli A., Cavazzana I. et al. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol* 2011;38(7):1329–34. DOI: 10.3899/jrheum.101144.
14. Catano J., Guedon A., Riviere S. et al. Cancers in systemic sclerosis: risk factors, impact on survival and literature review. *Rev Med Interne* 2019;40(10):637–44. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.06.004.
15. Onishi A., Sugiyama D., Kumagai S., Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum* 2013;65(7):1913–21. DOI: 10.1002/art.37969.
16. Kang K.Y., Yim H.W., Kim I.J. et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009;38(4):299–303. DOI: 10.1080/03009740802642062.
17. Colaci M., Giuggioli D., Sebastiani M. et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013;12(3):374–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.06.003.
18. Derk C.T., Rasheed M., Artlett C.M., Jimenez S.A. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33(6):1113–6.
19. Wipff J., Coriat R., Masciocchi M. et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR scleroderma trials and research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1440–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ker110.
20. Shah A.A., Xu G., Rosen A. et al. Brief Report: Anti-RNPC-3 antibodies as a marker of cancer-associated

- scleroderma. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(6):1306–12. DOI: 10.1002/art.40065.
21. Nadelman D.A., Orbuch D., Sandigursky S., Femia A.N. Systemic sclerosis with malignant acanthosis nigricans in a patient with gastric adenocarcinoma. *JAAD Case Rep* 2019;5(12):1045–7. DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.10.003.
 22. Marie I., Gehanno J.F., Bubenheim M. et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(2):151–6. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.002.
 23. Igusa T., Hummers L.K., Visvanathan K. et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1179–86. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-212999.
 24. Zeineddine N., Khouly L.E., Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a review of current data. *J Clin Med Res* 2016;8(9):625–32. DOI: 10.14740/jocmr2606w.
 25. Rahmattulla C., Berden A.E., Wakker S.C. et al. Incidence of malignancies in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis diagnosed between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(12):3270–8. DOI: 10.1002/art.39317.
 26. Okada K., Endo Y., Miyachi Y. et al. Glycosaminoglycan and versican deposits in taxane-induced sclerosis. *Br J Dermatol* 2015;173(4):1054–8. DOI: 10.1111/bjd.13899.
 27. Hung C.H., Chan S.H., Chu P.M. et al. Docetaxel facilitates endothelial dysfunction through oxidative stress *via* modulation of protein kinase C beta: the protective effects of sotrastaurin. *Toxicol Sci* 2015;145(1):59–67. DOI: 10.1093/toxsci/kfv017.
 28. Park B., Vemulapalli R.C. Gupta A. et al. Docetaxel-induced systemic sclerosis with internal organ involvement masquerading as congestive heart failure. *Case Reports Immunol* 2017;2017:4249157. DOI: 10.1155/2017/4249157.
 29. Дворников А.С., Скрипкина П.А., Дворников С.К. и др. Опухоль-ассоциированная локализованная склеродермия в сочетании с приобретенным витилиго: клиническое наблюдение. *Архив внутренней медицины* 2017;7(1):60–5. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-60-65. [Dvornikov A.S., Skripkina P.A., Dvornikov S.K. et al. Tumor-associated localized scleroderma in conjunction with acquired disseminated form of vitiligo: a clinical case. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2017;7(1):60–5. (In Russ.)].
 30. Шостак Н.А., Дворников А.С., Клименко А.А. и др. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике. *Лечебное дело* 2015;(4):45–52. [Shostak N.A., Dvornikov A.S., Klimenko A.A. Localized (focal) scleroderma in general medical practice. *Lechebnoye delo = Medical business* 2015;(4):45–52. (In Russ.)].
 31. Colver G.B., Rodger A., Mortimer P.S. et al. Post-irradiation morphea. *Br J Dermatol* 1989;120(6):831–5. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01382.x.
 32. Gonzalez-Ericsson P.I., Estrada M.V., Al-Rohil R., Sanders M.E. Post-irradiation morphea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology* 2018;72(2):342–50. DOI: 10.1111/his.13343.
 33. Garcia-Arpa M., Lozano-Martín E., Rodríguez C.R., Rodríguez-Vázquez M. Morphea following radiation therapy in a patient with breast cancer. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(3):243–5. DOI: 10.1016/j.ad.2014.07.005.
 34. Mittal A., Mittal V., Panse G. et al. Radiation-induced morphea: Association with autoimmune comorbidities, severity, and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):260–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.039.
 35. Machan A., Oumakhir S., Khalidi M. et al. Radiation-induced morphea: autoimmunity as a risk factor. *Neth J Med* 2019;77(1):29–31. PMID: 30774102.
 36. Kim S.R., Charos A., Damsky W. et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep* 2018;4(5):443–5. DOI: 10.1016/j.jidcr.2017.12.003.
 37. Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г., Лопак К.В. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. *Социальные аспекты здоровья населения* 2011;3(19):2. [Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Estimation of the prospects for early detection of diseases in Russia on the base of questionnaire of users of internet about their attitudes toward prophylaxis. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2011;3(19):2. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 А.А. Клименко/A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
 Д.Ю. Андрияшкина/D.Yu. Andriyashkina: <https://orcid.org/0000-0001-8266-6022>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.03.2020. **Принята к публикации:** 20.03.2020.

Article submitted: 09.03.2020. **Accepted for publication:** 20.03.2020.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И СОСУДОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РОЛЬ СОПУТСТВУЮЩЕГО ОЖИРЕНИЯ

В. Н. Кандилова

Центральная военная поликлиника Министерства обороны Азербайджанской Республики;
Азербайджан, 370065 Баку, ул. А. Шаига, 245 А/16

Контакты: Веджиха Назим кызы Кандилова viji65@mail.ru

Цель исследования – оценка структурно-функциональных изменений сердца и общих сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–III степени и определение значимых критериев их ремоделирования у больных с отсутствием и наличием сопутствующего ожирения (ОЖ) различной степени.

Материалы и методы. Были обследованы 124 больных (86 мужчин и 38 женщин) в возрасте от 27 до 81 года (средний возраст 55,7 ± 1,01 года). У 19 (12 мужчин и 7 женщин) из них отмечена АГ I степени, у 87 (65 мужчин и 22 женщины) – II степени, у 18 (9 мужчин и 9 женщин) – III степени. Диагноз АГ и ее степень верифицировали в соответствии с существующими современными клиническими рекомендациями (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology's, 2013). Клинико-анамнестическое и инструментальное обследование пациентов было проведено с оценкой имеющегося у них варианта ремоделирования миокарда в соответствии с рекомендациями. Наличие и степень сопутствующего ОЖ определяли в соответствии с рассчитанным индексом массы тела и рекомендуемыми градациями. С помощью эхокардиографии и ультразвукового сканирования были исследованы общие сонные артерии с обеих сторон, а по результатам пробы реактивной гиперемии – ряд параметров, отражающих состояние внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования миокарда и артерий. Лабораторное обследование включало определение основных показателей липидного профиля плазмы крови. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.6.

Результаты. У больных АГ с сопутствующим ОЖ отмечен ряд отличий со стороны сердца и сосудов в сравнении с больными АГ без ОЖ. Со стороны сердца: увеличение размеров и объемов левого желудочка, массы миокарда, индекса массы миокарда, снижение показателей сократимости и более частое выявление диастолической дисфункции левого желудочка сердца. Со стороны сосудов: увеличение толщины комплекса интима–медиа, снижение интерадвентициального диаметра правой и левой общих сонных артерий, более частое выявление нарушения сосудодвигательной функции эндотелия на примере правой плечевой артерии. Полученные данные подтвердили наличие существенного ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ, зависящего от наличия и степени сопутствующего ОЖ: более выраженный прогресс ремоделирования сердца и артерий наблюдался у части больных АГ с сопутствующим ОЖ, отчасти зависимым от степени последнего и, по всей видимости, связанного с гормональными изменениями, приводящими к ускорению процессов, лежащих в основе формирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Сочетание АГ с ОЖ различной степени приводит к учащению случаев формирования ремоделирования сердечно-сосудистой системы в целом в сравнении с больными АГ без сопутствующего ОЖ, при этом изменения липидного профиля крови при сопутствующем АГ ОЖ разной степени характеризуются повышением его атерогенных фракций, усугубляющимся по мере нарастания степени ОЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеросклероз, ожирение, ремоделирование сердца, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование каротидных артерий, диастолическая дисфункция левого желудочка, вазомоторная дисфункция эндотелия, липидный профиль плазмы крови, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Для цитирования: Кандилова В. Н. Ремоделирование сердца и сосудов при артериальной гипертензии: роль сопутствующего ожирения. Клиницист 2020;14(1–2):62–72.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-62-72



CARDIAC AND VASCULAR REMODELING IN ARTERIAL HYPERTENSION: THE ROLE OF CONCOMITANT OBESITY

V.N. Kandilova

Central Military Polyclinic of the Ministry of Defense of the Republic of Azerbaijan; 245 A/16, A. Shaiga St., Baku 370065, Azerbaijan

The aim of the study evaluation of the structural and functional changes of the heart and common carotid arteries (CCA) in patients with AH I–III degree with the definition of significant criteria for their remodeling in patients with the absence and presence of accompanying obesity (OB) of varying degrees.

Materials and methods. 124 patients (86 men and 38 women) aged 27 to 81 years (average age 55.7 ± 1.01 years) were examined. In 19 of them (12 men and 7 women) AH of I degree, in 87 (65 men and 22 women) II degree AH, in 18 (9 men and 9 women) III degree AH was diagnosed. The diagnosis of AH and its degree was verified in accordance with the existing current clinical guidelines (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology's, 2013). Clinical-anamnestical and instrumental examination of patients were carried out with the assessment of their reflection of myocardial remodeling in accordance with the recommendations. Availability and degree of concomitant OB was carried out in accordance with the calculated body mass index and recommended gradations. Echocardiographic examination, ultrasound scanning were used to study the heart and CCA on both sides and reactive hyperemia test used for studying a number of parameters reflecting the remodeling of myocardium and arteries. Laboratory examination included determination of the main parameters of blood plasma lipid profile. The data analysis was carried out with the help of Statistica 12.6 application package.

Results. Patients with AH and concomitant OB have a number of differences in the heart and arteries compared to patients with AH without OB. Heart: increased size and volume, myocardial mass, myocardial mass index, decreased contractility and more frequent detection of diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart. Arteries: increase in thickness of the intima-media complex, decrease in intraadventitial diameter of the right and left common carotid arteries, more frequent detection of endothelial vasomotor function impairment using the right brachial artery as an example. The analysis of the obtained data confirmed the presence of significant remodeling of the cardiovascular system (CVS) in patients with AH, which is dependent on the presence and degree of concomitant OB: a more pronounced progress in remodeling of the heart and arteries was observed in some patients with AH with concomitant OB, partly dependent on the degree of the latter and, apparently, associated with hormonal changes that lead to an acceleration of processes underlying the formation of CVS remodeling.

Conclusion. The combination of AH with OB of different degrees leads to an increase in the frequency of cases of remodeling of the CVS as a whole in comparison with patients with AH without accompanying OB, with changes in the lipid profile of the blood at the accompanying AH OB of different degrees characterized by an increase in its atherogenic fractions, exacerbated with the increase in the degree of OB.

Key words: arterial hypertension, atherosclerosis, obesity, heart remodeling, left ventricular hypertrophy, carotid artery remodeling, left ventricular diastolic dysfunction, endothelial vasomotor dysfunction, blood plasma lipid profile, cardiovascular diseases risk factors

For citation: Kandilova V. N. Cardiac and vascular remodeling in arterial hypertension: the role of concomitant obesity. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):62–72. (In Russ).

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на современном этапе остается одной из наиболее серьезных медицинских проблем с огромной социальной значимостью, что связано как с ее широким распространением, так и с существенным риском развития на ее фоне сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта), способствующих инвалидизации и повышающих смертность среди населения [1, 2].

Одним из прогностически неблагоприятных факторов, в той или иной степени практически всегда сопровождающих течение АГ, является ремоделирование сердца и крупных сосудов, которое способствует дальнейшему прогрессированию заболевания и обуславливает развитие его опасных осложнений [3]. Ремоделирование сердца, включающее изменения размера, формы, структуры полостей сердца, а также биохимических, электрофизиологических и функциональных свойств миокарда, развивается под влиянием различных факторов, одним из которых является ожирение (ОЖ) [4].

Показано, что ОЖ может выступать в роли предиктора установления постоянно повышенного уровня артериального давления (АД) и поражения сердца [5]. Принимая во внимание несомненное участие ОЖ в повышении сердечно-сосудистого риска и смертности

вследствие сердечно-сосудистых причин, можно утверждать, что вклад этого компонента в развитие ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с АГ изучен недостаточно.

Цель исследования – оценка структурно-функциональных изменений сердца и общей сонной артерии (ОСА) при АГ I–III степени, определение значимых критериев их ремоделирования у больных с отсутствием и наличием ОЖ различной степени.

Материалы и методы

Обследованы 124 больных АГ I–III степени в возрасте от 27 лет до 81 года (средний возраст $55,7 \pm 1,01$ года), 86 мужчин (средний возраст $54,7 \pm 1,24$ года) и 38 женщин (средний возраст $56,5 \pm 1,68$ года). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен этическим комитетом. Диагностирование АГ проводилось в соответствии с критериями European Society of Hypertension/European Society of Cardiology's (ESH/ESC) [6] и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7].

Критерием включения в исследование больных являлось наличие АГ I–III степени. Продолжительность заболевания составляла в среднем $8,36 \pm 0,37$ года (от 1 до 21 года). У всех обследованных были исключены сахарный диабет 2-го типа, симптоматическая

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от наличия и степени ожирения, n (%)

Table 1. Patients' distribution by presence and degree of obesity, n (%)

Участники исследования Subjects	С массой тела в норме (ИМТ 18,5–24,99) Normal body weight (BMI 18,5–24,99)	С ожирением Obesity			Всего Total
		I степени (ИМТ 30,0–34,99) Class I (BMI 30,0–34,99)	II степени (ИМТ 35,0–39,99) Class II (BMI 35,0–39,99)	III степени (ИМТ >40,0) Class III (BMI >40,0)	
Мужчины Men	7 (5,65)	27 (21,77)	51 (41,13)	1 (0,81)	86 (69,4)
Женщины Women	8 (6,45)	9 (7,268)	19 (15,32)	2 (1,61)	38 (30,6)
Всего Total	15 (12,1)	36 (29,03)	70 (56,45)	3 (2,42)	124 (100)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Note. BMI – body mass index.

Таблица 2. Распределение больных с различной степенью артериальной гипертензии в зависимости от наличия и степени ожирения, n (%)

Table 2. Distribution of patients with various degrees of arterial hypertension by presence and degree of obesity, n (%)

Степень артериальной гипертензии Degree of hypertension	С массой тела в норме Normal body weight	С ожирением Obesity	
		I степени Class I	II–III степени Class II–III
I	4 (3,23)	9 (7,26)	6 (4,84)
II	9 (7,26)	22 (17,74)	56 (45,16)
III	2 (1,61)	5 (4,03)	11 (8,87)
Всего Total	15 (12,1)	36 (29,03)	73 (58,87)

АГ, острый инфаркт миокарда, нарушения ритма и проводимости сердца, заболевания крови, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, пороки сердца, дыхательная, почечная, печеночная и сердечная недостаточность. В исследование не включались больные, получавшие гипополипидемическую терапию (статины или фибратами).

У всех обследованных лиц был определен индекс массы тела для оценки отсутствия или наличия ОЖ и его степени в соответствии с имеющейся классификацией ВОЗ [8]. У всех включенных в исследование больных ОЖ наблюдался абдоминальный тип ОЖ (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см) [9].

Общее число обследованных лиц было разделено на группы в зависимости от наличия ОЖ и его степени (табл. 1).

В связи с тем, что ОЖ III степени было у 3 пациентов, мы объединили группы со II и III степенью ОЖ в общую группу.

Распределение больных с различной степенью АГ в группах с нормальной массой тела и ОЖ I и II–III степени (среди представленной выборки больных не бы-

ло пациентов с индексом массы тела, соответствующим избыточной массе тела) показано в табл. 2.

Всем обследованным пациентам проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), цветное дуплексное сканирование ОСА с обеих сторон и правой плечевой артерии с проведением пробы реактивной гиперемии.

Для оценки центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда были проведены трансторакальная ЭхоКГ, импульсно-волновая доплерография на аппарате Vivid S5 3ScRS (США) с применением датчика 3,5 МГц с импульсным режимом и цветным доплеровским исследованием.

Использовались стандартные доступы ЭхоКГ (параостеральный по длинной и короткой осям, апикальный и субкостальный) с оценкой конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического (КСР) размеров левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), переднезаднего размера левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия.

Расчеты сократительной функции сердца и центральной гемодинамики проводили с использованием бипланового метода дисков Симпсона (1972). Анализ показателей ЭхоКГ включал расчет показателей центральной и сердечной гемодинамики: ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ) по общепринятым методикам. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС ЛЖ} = \text{ТЗС ЛЖ}_д + \text{ТМЖП}_д / \text{КДР ЛЖ}.$$

Массу миокарда (ММ) и индекс ММ (ИММ) ЛЖ вычисляли по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977), по данным ЭхоКГ в М-режиме, при этом равенство или превышение ИММ (115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин) расценивали как проявление гипертрофии ЛЖ [10]. Определение типа ремоделирования ЛЖ проводилось по предложенным критериям [11].

Для оценки диастолической функции сердца производили измерение пиковых скоростей трансмитрального кровотока в импульсном режиме с расчетом коэффициента Е/А (соотношения максимальных скоростей потока крови в период раннего и позднего наполнения ЛЖ).

Ультразвуковое сканирование правой и левой ОСА в В-режиме в сочетании с доплерографией и цветовым картированием внутрисосудистого потока крови по артериям проводили на аппарате (Гонгконг, Китай) с использованием линейного датчика 7 мГц. В 3 плоскостях измерялись толщина комплекса интима—медиа (ТКИМ), интерадвентициальный диаметр (ИАД) и соотношение ТКИМ к ИАД (ТКИМ/ИАД), кроме того, определялось наличие внутрисосудистых атеросклеротических бляшек в ОСА в 3 плоскостях.

Изучение структуры комплекса интима—медиа проводили согласно рекомендациям международного консенсуса [12]. Количественную оценку ТКИМ выполняли на дистальном участке ОСА в 1–1,5 см от бифуркации, усредняя 3 максимальных измерения. Курсор устанавливался на границе «просвет артерии — интима сосуда» и на границе «медиа—адвентиция». Изображение синхронизировали с диастолой. Нормальные значения ТКИМ не должны были превышать 0,9 мм, ИАД не должен быть менее 8,3 мм, соотношения ТКИМ/ИАД — не более 0,130 [12, 13].

Сосудодвигательную функцию эндотелия на примере правой плечевой артерии исследовали по методике D.S. Celermajer и соавт. в модификации H. Alley и соавт. [14, 15].

Лабораторное исследование включало определение содержания глюкозы в плазме крови, общего холестерина (ОХ), триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) с использованием наборов Human (Германия) и Erba (Европейский Союз) на биохимическом анализаторе Multi+ (Poland). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности рас-

считывали по формуле [16]. Коэффициент атерогенности (КА) — по формуле:

$$\text{КА} = \text{ОХ} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}.$$

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладной программы Statistica 12.6. Методы описательной статистики включали вычисление средних значений (М), стандартной ошибки среднего (m) для нормального распределения. Результаты представляли в виде $M \pm m$. Сравнение 2 независимых групп с нормальным распределением количественных признаков проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

При распределении, отличном от нормального, результаты представляли в виде медианы (Med) и межквартильного размаха (верхний и нижний квартиль) с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни, χ^2 -критерия при множественном сравнении. Критический уровень значимости p был равен 0,05.

Результаты

Показатели, отражающие ремоделирование сердца и сосудов в группах больных АГ с наличием и без ОЖ различной степени представлены в табл. 3, 4, а также на рис. 1–3.

Данные, представленные в табл. 4, свидетельствуют, что у лиц с нормальной массой тела показатели ТМЖП и ТЗС ЛЖ были значимо меньше, нежели у больных с ОЖ. Размеры и объем ЛЖ (КДР, КСР, КДО и КСО) были значимо ниже в подгруппе пациентов без ОЖ. Наоборот, более высокими были показатели сократимости ЛЖ (ФВ, УО и ΔS %) у пациентов с АГ без сопутствующего ОЖ. Статистически значимо ниже были средние значения ОТС, ММ и ИММ ЛЖ в группе больных с нормальной массой тела.

При сравнении исследуемых показателей в группах с разными степенями ОЖ статистически значимых различий не было отмечено, хотя несколько выше показатели ТЗС ЛЖ, КСР, КДО, КСО, УО, ФВ, а также ММ и ИММ ЛЖ были у пациентов с большей степенью ОЖ.

Число больных с диастолической дисфункцией ЛЖ было статистически значимо меньше в группе без ОЖ. В группе с более высокой степенью ОЖ оно было сравнительно выше, хотя различия не достигали значимости.

Таким образом, согласно полученным нами данным при присоединении к АГ ОЖ наблюдалось сравнительно большее изменение параметров, указывающих на ремоделирование сердца, в частности ЛЖ, с нарушением его диастолической функции по релаксационному типу, при этом увеличение этих показателей, не достигающее статистической значимости, отмечалось с нарастанием степени сопутствующего ОЖ у обследованных пациентов.

При оценке ремоделирования ОСА ориентировались на изменение прямолинейности хода артерий,

Таблица 3. Медиана (межквартильный размах), средние значения ($M \pm m$), минимальное и максимальное значения показателей функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией без ожирения и с ожирением различной степени, n (%)

Table 3. Median (interquartile range), mean ($M \pm m$), minimum and maximum of the myocardial functional state in hypertensive patients with and without obesity, as well as with obesity of various degrees, n (%)

Показатель Parameter	Без ожирения (n = 15) No obesity (n = 15)	С ожирением Obesity		
		I степени (n = 36) Class I (n = 36)	II–III степени (n = 73) Class II–III (n = 73)	I–III степени (n = 109) Class I–III (n = 109)
ТМЖП, см IST, cm	1,05 (0,96; 1,2) ¹ (0,7–1,31)	1,23 (1,18; 1,3) (0,9–1,4)	1,22 (1,18; 1,3) (0,85–1,5)	1,22 (1,18; 1,3) ¹ (0,85–1,5)
ТЗС ЛЖ, см LV PWT, cm	1,0 (0,94; 1,1) ¹ (0,7–1,2)	1,11 (1,06; 1,2) (0,8–1,5)	1,15 (1,05; 1,22) (0,9–1,5)	1,14 (1,05; 1,2) ¹ (0,8–1,5)
КДР ЛЖ, см EDD LV, cm	4,8 (4,5; 5,0) ³ (4,4–5,4)	5,0 (4,7; 5,5) (3,8–5,9)	5,1 (4,9; 5,5) (4,2–6,1)	5,1 (4,8; 5,5) ³ (3,8–6,1)
КСР ЛЖ, см ESD LV, cm	3,3 (3,0; 3,5) ³ (2,8–4,3)	3,4 (3,25; 3,85) (2,5–4,8)	3,6 (3,3; 4,0) (2,6–4,9)	3,6 (3,3; 3,9) ³ (2,5–4,9)
КДО ЛЖ, мл EDV LV, ml	102,3 ± 4,381 (87,0–143,9)	112,5 ± 3,32 (62,0–168,0)	118,28 ± 2,45 (77,0–168,0)	116,39 ± 1,981 (62,0–168,0)
КСО ЛЖ, мл ESV LV, ml	34,0 (33,0; 44,0) ¹ (30,0–83,0)	47,5 (39,0; 59,0) (22,0–99,0)	50,0 (45,0; 59,0) (28,0–103,0)	49,0 (43,0; 59,0) ¹ (22,0–103,0)
УО ЛЖ, мл SV LV, ml	61,2 ± 2,971 (41,0–85,0)	2,1 ± 1,81 (38,0–90,0)	65,78 ± 1,58 (34,0–97,0)	64,56 ± 1,221 (34,0–97,0)
ФВ ЛЖ, % EF LV, %	62,06 (58,18; 65,9) ² (36,28–71,17)	56,8 (51,75; 61,72) (40,15–65,26)	55,96 (53,15; 60,1) (36,02–69,0)	56,31 (52,38; 60,34) ² (36,02–69,0)
Δ S, % Δ S, %	31,9 (30,0; 33,3) (20,37–39,13)	29,8 (27,7; 33,9) (18,18–38,18)	28,57 (25,58; 32,65) (17,85–39,53)	29,3 (25,9; 33,3) (17,85–39,53)
ММ ЛЖ, г MM LV, g	186,79 ± 11,761 (118,7–289,46)	238,3 ± 7,39 (150,56–320,24)	252,37 ± 5,84 (145,9–386,06)	247,72 ± 4,641 (145,9–386,06)
ИММ ЛЖ, г/м ² MMI LV, g/m ²	96,5 ± 5,831 (65,17–149,81)	115,82 ± 3,49 (72,96–155,18)	118,8 ± 2,84 (71,23–186,88)	117,8 ± 2,221 (71,2–186,88)
ОТС ЛЖ RWT LV	0,43 (0,39; 0,48) ⁴ (0,045–0,098)	0,46 (0,44; 0,51) (0,06–0,09)	0,46 (0,43; 0,51) (0,07–0,09)	0,46 (0,43; 0,51) ⁴ (0,07–0,09)
ДД (РТ) DD (RT)	6 (4,84) ³	27 (24,77)	56 (51,38)	83 (66,94) ³

Примечание. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; Δ S, % – фракция укорочения; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда; ОТС – относительная толщина стенок; ДД (РТ) – число больных с диастолической дисфункцией (релаксационный тип). Для всех значений, за исключением КДО, УО, ММ и ИММ, в верхней строке указаны медиана и межквартильный размах (верхний, нижний квартиль).

Для исключенных показателей: в верхней строке – среднее значение ± ошибка среднего, в нижней строке для всех показателей – минимальное и максимальное значения. Статистическая значимость различий между больными с нормальной массой тела и с ожирением: ¹p < 0,0001; ²p < 0,001; ³p < 0,01; ⁴p < 0,05.

Note. IST – interventricular septal thickness; LV PWT – left ventricular posterior wall thickness; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; SV – stroke volume; EF – ejection fraction; Δ S, % – fractional shortening; MM – myocardial mass; MMI – myocardial mass index; RWT – relative wall thickness; DD (RT) – the number of patients with diastolic dysfunction (relaxation type). For all values, except for EDV, SV, MM and MMI, the upper line shows median and interquartile range (upper, lower quartile).

For excluded parameters: upper line – mean ± error of mean, lower line for all parameters – minimum and maximum values. Statistical significance of the differences between patients with normal body weight and those with obesity: ¹p < 0.0001; ²p < 0.001; ³p < 0.01; ⁴p < 0.05.

выявление деформаций в различных отделах, утолщения комплекса интима–медиа, изменений ИАД, наличия внутрисосудистых атеросклеротических бляшек.

Как видно из табл. 4, как ТКМ, так и ИАД ОА в сравниваемых группах больных АГ с наличием и без ОЖ отклонялись от нормальных значений: ТКМ – в сторону повышения, ИАД – в сторону снижения.

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей ремоделирования общей сонной артерии и вазомоторной функции эндотелия у больных артериальной гипертензией без ожирения и с ожирением различной степени ($M \pm m$)

Table 4. Comparative characteristics of remodeling of the common carotid artery and endothelium vasomotor function in hypertensive patients with and without obesity of various degrees ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Без ожирения (n = 15) No obesity (n = 15)	С ожирением в целом (n = 109) With obesity in total (n = 109)	С ожирением Obesity	
			I степени (n = 36) Class I (n = 36)	II–III степени (n = 73) Class II–III (n = 73)
ТКИМ ОСА (п) IMT CCA (r)	1,08 (0,9; 1,27) (0,83–1,56)	1,18 (1,0; 1,35) (0,7–1,75)	1,17 (1,04; 1,3) (1,04–1,3)	1,19 (1,0; 1,38) (0,7–1,75)
ТКИМ ОСА (л) IMT CCA (l)	1,05 (0,9; 1,3) (0,8–1,66)	1,18 (1,0; 1,3) (0,78–1,7)	1,18 (1,0; 1,27) (0,8–1,7)	1,19 (1,0; 1,3) (0,78–1,65)
ИАД ОСА (п) IAD CCA (r)	7,87 (7,01; 8,2) (6,07–9,1)	7,76 (7,16; 8,11) (5,45–11,1)	7,86 (7,45; 8,33) (5,48–10,25)	7,75 (7,1; 8,09) (5,45–11,1)
ИАД ОСА (л) IAD CCA (l)	7,67 (6,53; 8,28) (6,03–12,18)	7,67 (6,95; 8,11) (5,52–10,94)	7,66 (6,97; 8,15) (6,31–9,7)	7,77 (6,95; 8,11) (5,52–10,94)
ТКИМ/ИАД ОСА (п) IMT/IAD CCA (r)	0,138 (0,109; 0,167) (0,104–0,216)	0,153 (0,128; 0,175) (0,081–0,269)	0,146 (0,129; 0,165) (0,09–0,236)	0,156 (0,128; 0,180) (0,081–0,269)
ТКИМ/ИАД ОСА (л) IMT/IAD CCA (l)	0,146 (0,116; 0,168) (0,106–0,254)	0,149 (0,131; 0,173) (0,100–0,235)	0,146 (0,124; 0,181) (0,107–0,235)	0,153 (0,132; 0,172) (0,100–0,221)

Примечание. ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа; ИАД – интерадвентициальный диаметр; ОСА – общая сонная артерия. Представлены медиана и межквартильный размах (верхний; нижний квартиль) значений ТКИМ, ИАД и соотношения ТКИМ/ИАД в правой (п) и левой (л) общих сонных артериях.

Note. IMT – intima–media thickness; IAD – interadventitial diameter; CCA – common carotid artery. Median and interquartile range (upper; lower quartile) of IMT, IAD and IMT/IAD ratio in the right (r) and left (l) common carotid arteries are shown.

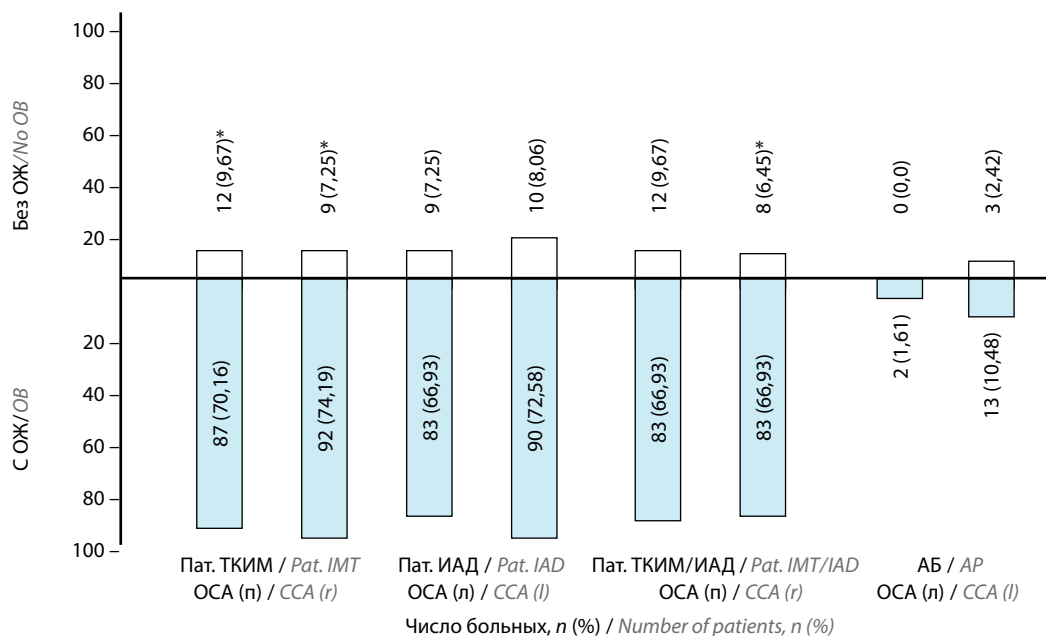


Рис. 1. Патологически измененные показатели (Пат.) в правой (п) и левой (л) общих сонных артериях (ОСА) у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением (ОЖ) и без ожирения. Здесь и на рис. 2: ТКИМ – толщина комплекса интима – медиа, ИАД – интерадвентициальный диаметр, ТКИМ/ИАД – соотношение показателей; АБ – атеросклеротические бляшки; *статистическая значимость различий между больными с нормальной массой тела и с ожирением: $p < 0,05$

Fig. 1. Pathologically altered parameters (Pat.) in the right (r) and left (l) common carotid arteries (CCA) in patients with arterial hypertension with and without concomitant obesity (OB). Here and in Fig. 2: IMT – intima–media thickness; IAD – interadventitial diameter, IMT/IAD ratio; AP – atherosclerotic plaques; *statistical significance of differences between patients with normal body weight and obesity: $p < 0.05$

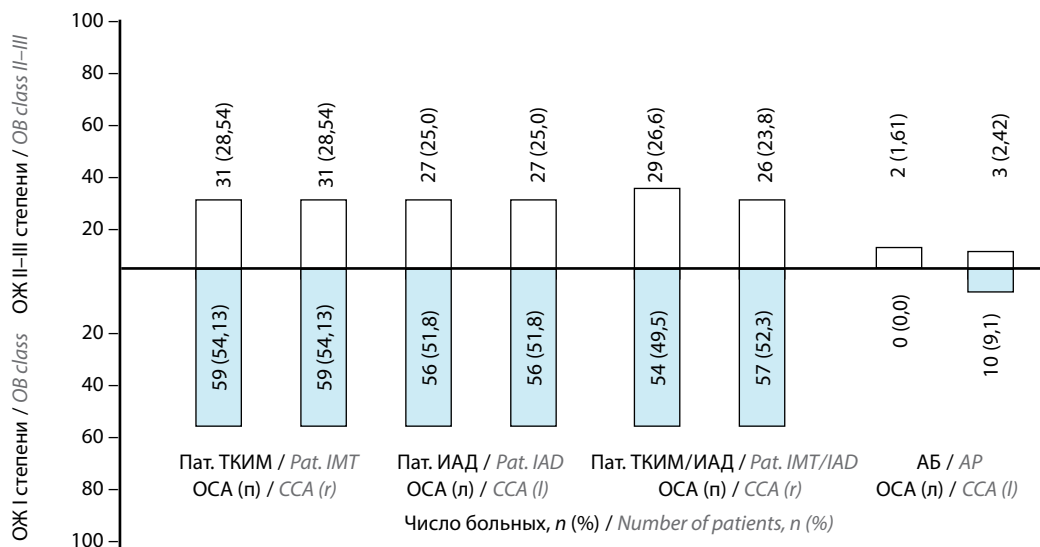


Рис. 2. Патологически измененные показатели (Пат.) в правой (n) и левой (l) общих сонных артериях (ОСА) у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением (ОЖ) I и II–III степени

Fig. 2. Pathologically altered parameters (Pat.) of the right (r) and left (l) common carotid arteries (CCA) in hypertensive patients with concomitant obesity (OB) of class I and II–III

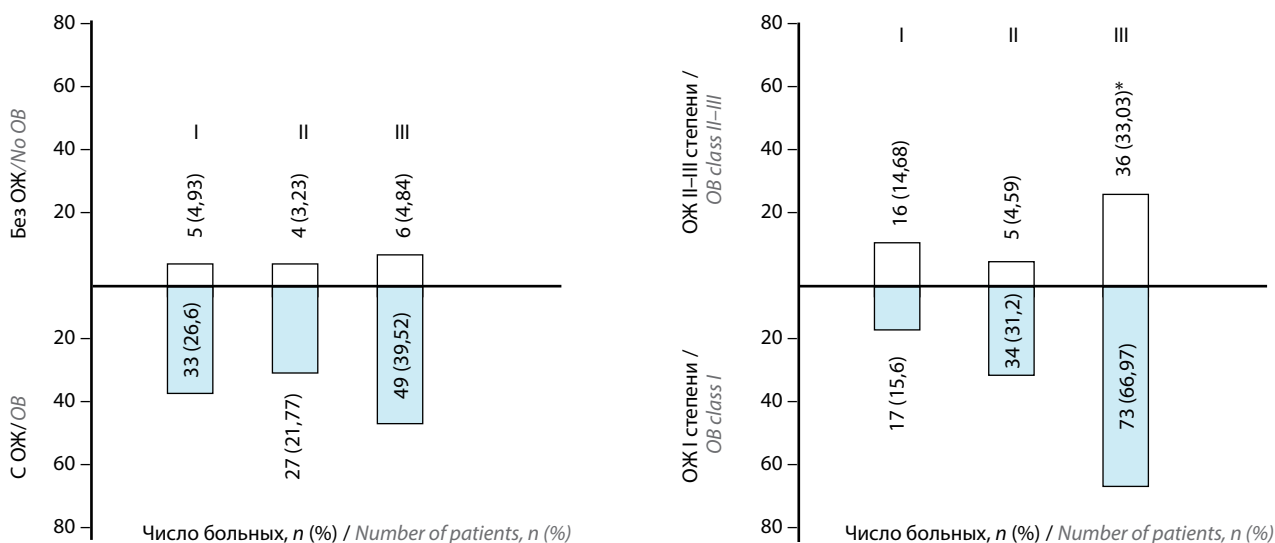


Рис. 3. Различные варианты реакции, отражающие вазомоторную функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией с ожирением различной степени и без ожирения ($M \pm m$): I – положительная, II – отрицательная, III – парадоксальная; *статистическая значимость различий между больными артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением I и II–III степени: $p < 0,05$

Fig. 3. Various reactions, reflecting endothelium vasomotor function in hypertensive patients with and without obesity of various degrees ($M \pm m$): I – positive, II – negative, III – paradoxical; *statistical significance of differences between hypertensive patients and concomitant obesity of classes I and II–III: $p < 0.05$

Достаточно часто выявлялись также и деформации участков ОСА различной степени, вплоть до патологической извитости, носящие односторонний и реже двусторонний характер. В подгруппе больных с нормальной массой тела регистрировались более низкие значения ТКИМ и ИАД ОСА, хотя различия и не достигали статистической значимости. В зависимости от степени ОЖ значимых различий не отмечалось.

Число патологически повышенных показателей как ТКИМ для ОСА с обеих сторон, так и соотношения ТКИМ/ИАД для левой ОСА (см. рис. 1 и 2) было

статистически значимо более низким у больных с нормальной массой тела. В отношении остальных значений существенно ниже было число больных с патологически измененными показателями ИАД для правой и левой ОСА, а также ТКИМ/ИАД для правой ОСА среди пациентов с нормальной массой тела, хотя различия и не были статистически значимыми.

Сравнительно более низким было также и число обнаруженных атеросклеротических бляшек среди больных с нормальной массой тела, хотя различия и не достигали статистической значимости.

Таблица 5. Сравнительная характеристика основных показателей липидного профиля крови и коэффициента атерогенности у больных артериальной гипертензией с ожирением различной степени и без ожирения

Table 5. Comparative characteristics of the main indicators of blood lipid profile and atherogenic coefficient in hypertensive patients with and without obesity of various degrees

Показатель Parameter	Без ожирения (n = 15) No obesity (n = 15)	С ожирением (n = 109) Obesity (n = 109)	С ожирением Obesity	
			I степени (n = 36) Class I (n = 36)	II–III степени (n = 73) Class II–III (n = 73)
ОХ, ммоль/л TC (mmol/l)	5,0 (4,5; 5,5)* (3,7–6,8)	5,5 (4,9; 6,2)* (3,0–11,2)	5,15 (4,8; 5,85)** (3,0–11,0)	5,78 (4,9; 6,2)** (4,2–11,2)
ЛПВП, ммоль/л HDL (mmol/l)	1,0 (0,9; 1,2) (0,8–1,6)	1,0 (0,9; 1,2) (0,7–1,8)	1,0 (0,9; 1,19) (0,7–1,8)	1,0 (0,9; 1,2) (0,7–1,8)
ЛПНП, ммоль/л LDL (mmol/l)	3,37 (2,29; 3,73)* (2,06–5,17)	3,62 (3,05; 4,31)* (1,5–7,49)	3,36 (2,72; 3,92)** (1,71–7,29)	3,75 (3,12; 4,38)** (1,5–7,49)
ЛПОНП, ммоль/л VLDL (mmol/l)	0,72 (0,63; 0,86) (0,36–0,95)	0,77 (0,68; 0,86) (0,36–4,36)	0,77 (0,66; 0,97) (0,36–1,9)	0,77 (0,68; 0,81) (0,42–4,36)
ТГ, ммоль/л TG (mmol/l)	1,6 (1,4; 1,9) (0,8–2,1)	1,7 (1,5; 1,9) (0,8–9,6)	1,7 (1,46; 2,15) (0,8–4,2)	1,7 (1,5; 1,8) (0,93–9,6)
КА, ед. CA (u)	3,87 ± 0,38 (1,62–6,55)	4,42 ± 0,11 (2,07–8,57)	4,19 ± 0,18 (2,07–7,2)	4,54 ± 0,13 (2,5–8,57)

*p < 0,05 – различия между больными с нормальной массой тела и с ожирением; **p < 0,05 – статистическая значимость различий между больными с ожирением I и II–III степени.

Примечание. ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ТГ – триглицериды; КА – коэффициент атерогенности. Для всех значений, за исключением КА, в верхней строке указаны медиана и межквартильный размах (верхний, нижний квартиль); для показателя КА: в верхней строке среднее значение ± ошибка среднего, в нижней строке для всех показателей – минимальное и максимальное значения.

*p < 0.05 – differences between patients with normal body weight and obesity; **p < 0.05 – statistical significance of differences between patients with obesity of class I and II–III.

Note. TC – total cholesterol; HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins; VLDL – very low density lipoproteins; TG – triglycerides; CA – coefficient of atherogenicity. For all the parameters, except for CA, the upper line shows median and interquartile range (upper, lower quartile); for CA: the upper line shows mean ± error of mean, for all the parameters the lower line shows minimum and maximum values.

Более высокой, хотя и незначимой, была частота выявления патологически измененных показателей ТКИМ, ИАД и соотношения ТКИМ/ИАД у больных со II–III степенью ОЖ в сравнении с пациентами с I степенью.

При исследовании вазомоторной функции эндотелия в сравниваемых группах было обнаружено, что у больных без ОЖ сравнительно более низким было число случаев всех вариантов ответа, при этом количество парадоксальных реакций сосудистого ответа на компрессию (свидетельствующих о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия) было значимо более высоким в подгруппе пациентов с ОЖ II–III степени в сравнении с больными, у которых отмечалась I степень ОЖ (см. рис. 3).

Таким образом, по нашим данным, среди больных АГ с нормальной массой тела сравнительно реже встречались признаки, отражающие ремоделирование ОСА, при этом у пациентов с большей степенью ОЖ чаще выявлялись ультразвуковые признаки ремоделирования ОСА, чем у лиц с I степенью.

При исследовании основных показателей липидного профиля у больных АГ с наличием и без ОЖ была выявлена общая тенденция к повышению атерогенной

фракции липидного профиля у больных АГ с сопутствующим ОЖ, усугубляющаяся среди больных с большей степенью ОЖ (табл. 5). Значимо более высоким был уровень ОХ и липопротеинов низкой плотности у больных ОЖ, а также у пациентов с большей степенью сопутствующего ОЖ. Аналогичная картина прослеживалась в отношении КА, хотя различия и не достигали статистической значимости.

Обсуждение

Эксперты ВОЗ отмечают эволюцию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в последние десятилетия. Если в 1960–70-х годах к подобным факторам относили курение, АГ, гиперхолестеринемия, на современном этапе к ним добавились метаболический синдром, абдоминальное ОЖ и сахарный диабет 2-го типа [17, 18].

Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых подчеркивалась взаимосвязь структурно-функциональных параметров ЛЖ у пациенток с АГ и ОЖ I степени, что отражалось в патологическом изменении последних по сравнению с контрольной группой больных АГ I степени без ОЖ,

а также с данными о повышении частоты выявления гипертрофии ЛЖ как основного проявления патологического ремоделирования миокарда у больных абдоминальным ОЖ в сравнении с пациентами с нормальной массой тела [19–22]. Было отмечено также, что при сопутствующем ОЖ чаще развивается концентрический тип ремоделирования ЛЖ [23]. Демонстрировалось значимое увеличение ИММ и ОТС ЛЖ $>0,45$ (признаки концентрической гипертрофии ЛЖ) у больных АГ с ОЖ III степени в сравнении с данными, полученными у здоровых женщин и женщин с ОЖ I степени, что, по мнению авторов, было связано с изменениями уровня инсулиноподобного фактора роста 1 в крови пациенток с АГ и метаболическим синдромом [24]. В другом исследовании было доказано, что ОЖ у больных с коморбидной кардиальной патологией способствует существенному повышению кардиометаболических факторов риска, усугубляющих ремоделирование сердца и негативно влияющих на функцию сердечной мышцы [21].

Нарушение диастолической функции ЛЖ, формирующееся уже на ранних этапах развития ОЖ и усиливающееся по мере нарастания его степени, выступает ранним проявлением последующих выраженных изменений сердца, так называемой кардиомиопатии ОЖ, наблюдающейся среди пациентов с ОЖ высокой степени [18]. Было высказано предположение, что у больных АГ с абдоминальным ОЖ происходит более явное и быстрое развитие фиброза миокарда, особенно в условиях выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ, вследствие чего развивается диастолическая дисфункция сердца, не корригируемая адекватной гипотензивной терапией, способствующей достижению целевых значений АД [20].

Согласно данным нашего исследования у больных АГ с нормальной массой тела в сравнении с лицами, у которых АГ сочеталась с ОЖ различной степени, реже встречались признаки ремоделирования сосудов на примере ОСА, а также случаи дисфункции эндотелия на примере правой плечевой артерии. У больных с большей степенью ОЖ (II–III) чаще выявлялись ультразвуковые признаки ремоделирования ОСА и сформировавшейся дисфункции эндотелия, чем у пациентов с АГ и I степенью ОЖ.

Полученные нами данные согласуются с результатами работы А.В. Гончарь и соавт., в которой было установлено, что среди пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с ОЖ, по мере роста индекса массы тела повышалось число больных с ремоделированием ОСА, связанным с увеличением просвета, ТКИМ, изменением массы артериального сегмента и ухудшением упруго-эластических свойств артерий [25].

По данным многофакторного анализа было показано, что у лиц с низким комплаенсом (нечетким соблюдением режима приема гипотензивных препаратов пациентами) снижение эндотелиального релаксирующего механизма в плечевой и подколенной

артериях ассоциировалось с величиной диастолического АД и наличием абдоминального ОЖ [5].

Ассоциация между утолщением комплекса интима–медиа каротидных артерий с отдельными компонентами метаболического синдрома, в частности с повышенным уровнем АД и абдоминальным ОЖ, была выявлена в ряде популяционных исследований [1, 22].

Патологическое уменьшение ИАД (внешнего диаметра) ОСА также находится в соответствии с существующими представлениями о влиянии АГ на процессы ремоделирования сосудистой стенки. Так, было показано, что под истощающим влиянием высокого внутрисосудистого уровня АД (особенно его пульсационного компонента) на коллаген и эластин сосудистой стенки значительно ускоряется развитие ее дегенеративных изменений с итоговым расширением ИАД [26, 27].

Имелись указания на возможную связь ухудшения эластических свойств артериальной стенки с итоговым развитием ремоделирования с гормональными изменениями, развивающимися при значительном ОЖ (активацией процессов карбонильного и окислительного стресса, хроническим субклиническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией, акселерацией субклинического атеросклероза вследствие активации атерогенных факторов на начальной стадии атерогенеза) [28].

Полученные нами данные о повышении атерогенных фракций липидного профиля у больных АГ с сопутствующим ОЖ также согласуются с данными литературы [18, 22].

Результаты, полученные в представленном исследовании, свидетельствуют о комплексном дополнительном патогенном воздействии ОЖ на ремоделирование всех звеньев сердечно-сосудистой системы (гипертрофия ЛЖ, ремоделирование ОСА, ухудшение вазомоторной функции эндотелия), претерпевающих изменения у больных АГ и в отсутствие сопутствующего ОЖ, что, возможно, связано с нарушениями липидного обмена и другими патологическими метаболическими воздействиями у данной категории больных.

Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение участия сопутствующего АГ ОЖ в механизмах ремоделирования сердца и сосудов, развития субклинических проявлений атеросклероза, а также причинно-следственных связей между ремоделированием миокарда и сосудов, прогрессирующим возрастанием жесткости артериальных стенок и акселерацией атеросклеротических поражений в сосудистом русле подобных больных.

Заключение

Сочетание АГ с ОЖ различной степени приводит к увеличению частоты случаев ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов. Изменения липидного профиля у больных АГ с сопутствующим ОЖ разной степени характеризуются повышением его атерогенных фракций, усугубляющимся по мере нарастания степени ОЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгалева И.В., Бразовская Н.Г., Иванова А.Ю. и др. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска). *Российский кардиологический журнал* 2019;24(1):32–7. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-32-37. [Dolgalev I.V., Brazovskaya N.G., Ivanova A.Yu. et al. Influence of arterial hypertension, smoking, and their combination on mortality (according to the results of a 27-year cohort prospective study of the unorganized population of Tomsk). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2019;24(1):32–7. (In Russ.)].
2. Redon J., Tellez-Plaza M., Orozco-Beltran D. et al. Impact of hypertension on mortality and cardiovascular disease burden in patients with cardiovascular risk factors from a general practice setting: the ESCARVAL-risk study. *J Hyperten* 2016;34(6):1075–83. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000930.
3. Azevedo P.S., Polegato B.F., Minicucci M.F. et al. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arg Bras Cardiol* 2016;106(1):62–9. DOI: 10.5935/abc.201600005.
4. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал* 2012;17(4):93–9. DOI 10.15829/1560-4071-2012-4-93-99. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A., Vorobyeva Y.V. Morphology, structure and function of the heart in obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2012;17(4):92–9. (In Russ.)].
5. Вялых Н.Ю., Хомаева Я.Б., Головской Б.В. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией. *Пермский медицинский журнал* 2013;30(2):55–60. [Vyalykh N.Yu., Khovayeva Y.B., Golovskoy B.V. Structurally functional features of cardiovascular system in patients with arterial hypertension. *Perm Medical Journal* 2013;30(2):54–9. (In Russ.)].
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. и др. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 *Российский кардиологический журнал* 2014;(1):7–94. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-1-7-94. [Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2014;(1):7–94. (In Russ.)].
7. Whitworth J.A. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983–92. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00002.
8. Technical report series 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 2004.
9. Obesity and overweight. Geneva: WHO, 2018. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
10. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55(4):613–8. DOI: 10.1161/01.cir.55.4.613.
11. Pugliese N.R., Fabiani I., la Carrubba S. et al. Classification and prognostic evaluation of left ventricular remodeling in patients with asymptomatic heart failure. *Am J Cardiol* 2017;119(1):71–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.018.
12. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima—media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34(4):290–6. DOI: 10.1159/000343145.
13. Дадова Л.В. Клиническое значение ультразвуковых доплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал* 2009;1(19):54–62. [Dadova L.V. Clinical significance of ultrasonic Doppler methods of investigation in patients with atherosclerosis of various vascular pools and diabetes mellitus type 2. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International Endocrinological Journal* 2009;1(19):54–62. (In Russ.)].
14. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111–5. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.
15. Alley H., Owens C.D., Gasper W.J., Grenon S.M. Ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery in clinical research. *J Vis Exp* 2014;(92):52070. DOI: 10.3791/52070.
16. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499–502.
17. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Метаболический синдром: от полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. М.: Медпрактика-М, 2013. [Chernavskiy S.V., Potyehkin N.P., Furov A.N. Metabolic syndrome: from polymetabolic disorders to nosological forms of diseases. Moscow: Medpraktika-M, 2013. (In Russ.)].
18. Дедов И.И., Александров А.А. Сердце и ожирение. *Ожирение и метаболизм* 2006;3(1):14–20. DOI: 10.14341/2071-8713-4938. [Dedov I.I., Aleksandrov A.A. Heart and obesity. *Ozhirenie I metabolism = Obesity and Metabolism* 2006;3(1):14–20. (In Russ.)].
19. Потехин Н.П., Орлов Ф.А., Алаторцева И.М. и др. Влияние абдоминального ожирения на ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина* 2015;93(7):67–70. [Potyehkin N.P., Orlov F.A., Alatorseva I.M. et al. Effect of abdominal obesity on left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine* 2015;93(7):67–70. (In Russ.)].
20. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Копина М.Н. и др. Влияние абдоминального ожирения на структурно-функциональные изменения сердца и возможность их медикаментозной коррекции у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008;4(4):28–31. DOI: 10.20996/1819-6446-2008-4-4-28-31. [Veber V.R., Rubanova M.P., Kopina M.N. et al. Influence of abdominal obesity on structural and functional changes of the heart and the possibility of their medical correction in patients with arterial hypertension. *Ratsionalnaya farmakoterapiya i kardiologiya = Rational Pharmacotherapy and Cardiology* 2008;4(4):28–31. (In Russ.)].
21. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал* 2017;4(144):40–6. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-40-46. [Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R. et al. Cardiac remodeling in overweight and obese patients with comorbid cardiac

- disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2017;4(144):40–6. (In Russ.).
22. Василькова Т.Н., Бахлаева Т.Б., Матаев С.И., Рыбина Ю.А. Роль ожирения в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина* 2013;7(76):117–22. [Vasilkova T.N., Baklayeva T.B., Matayev S.I., Rybina Y.A. The role of obesity in the formation of cardiovascular pathology. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2013;7(76):117–22. (In Russ.)].
 23. Полозова Э.И., Мамкина Н.Н. Особенности структурно-геометрической перестройки левого желудочка у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2017;(4):26–33. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.28.8737. [Polozova E.I., Mamkina N.N. Features of structural-geometric rearrangement of the left ventricle in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2017;(4):26–33. (In Russ.)].
 24. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э., Берг А.Г. Влияние инсулиноподобного фактора-1 на ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Кардиология* 2016: вызовы и пути решения. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. Екатеринбург, 2016. С. 425. [Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E., Berg A.G. Influence of insulin-like growth factor-1 on myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Theses of the Russian National Congress of Cardiology “Cardiology 2016: challenges and solutions”*. Ekaterinburg, 2016. P. 425. (In Russ.)].
 25. Гончарь А.В., Ковалева О.Н., Хмара А.Т. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2013;(18):73–8. [Gonchar' A.V., Kovalyova O.N., Khmara A.T. Remodeling of common carotid arteries in patients with hypertension and obesity. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia* 2013;(18):73–8. (In Russ.)].
 26. Чернавский С.В., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Метаболический синдром: от полиметаболических нарушений к нозологическим формам заболеваний. М.: Медпрактика-М, 2013. [Chernavskiy S.V., Potyekhin N.P., Fursov A.N. *Metabolic syndrome: from polymetabolic disorders to nosological forms of diseases*. Moscow: Medpraktika-M, 2013. (In Russ.)].
 27. Карпов П.С., Кошельская О.А., Винницкая И.В. Структурные изменения магистральных артерий при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом: гендерные особенности и влияние контроля артериального давления. *Сибирский научный медицинский журнал* 2012;32(1):67–80. [Karpov P.S., Koshelskaya O.A., Vinnitskaya I.V. Structural changes in the arterial arteries in arterial hypertension associated with diabetes mellitus: gender peculiarities and influence of arterial pressure control. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal* 2012;32(1):67–80. (In Russ.)].
 28. Schiffrin E.L. Vascular remodeling in hypertension. *Hypertension* 2012;59(2):367–74. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187021.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Н. Кандилова/V.N. Kandilova: <https://orcid.org/0000-0001-7092-854X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Центральной военной поликлиники Министерства обороны Азербайджанской Республики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Central Military Polyclinic of the Ministry of Defense of the Republic of Azerbaijan.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ И ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Д.П. Котова^{1,2}, В.С. Шеменкова^{1,2}, В.А. Демина¹

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

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

Контакты: Дарья Павловна Котова doc.kotova@mail.ru

Нехирургические сердечно-сосудистые осложнения, возникая наиболее часто после проводимых оперативных вмешательств, увеличивают длительность пребывания пациента в стационаре, повышая экономические затраты и процент летальных исходов. Велико и число пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которым требуется хирургическое вмешательство. Оптимизация медикаментозной терапии в периоперационном периоде – один из факторов успешного исхода проводимого хирургического вмешательства. Патофизиологической основой развития многих неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в послеоперационном периоде является повышение активности симпатической нервной системы, приводящее к увеличению частоты сердечных сокращений и большей потребности миокарда в кислороде, что, в свою очередь, может повышать риск развития ишемии миокарда, аритмий и других сердечно-сосудистых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Так, например, развитие инфаркта миокарда в периоперационном периоде приводит к повышению больничной летальности на 15–25 %, увеличению рисков развития смерти от сердечно-сосудистых причин в последующие несколько месяцев. Основная группа препаратов для купирования данных эффектов – бета-адреноблокаторы (БАБ). Этот класс препаратов имеет широкую область применения: лечение стенокардии, аритмий, гипертонической болезни, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. В настоящее время накоплена большая доказательная база возможности и целесообразности применения БАБ у пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству. В данной статье авторы освещают вопросы назначения БАБ у пациентов с сопутствующими заболеваниями в периоперационном периоде. Выполнены анализ и сравнение работ, в которых изучались различные аспекты применения БАБ в периоперационном периоде. В настоящее время имеется неоднозначное мнение относительно пользы и рисков периоперационной терапии БАБ, что обуславливает высокую актуальность данного вопроса для обсуждения.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, сердечно-сосудистые осложнения, периоперационный период, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, кардиальные риски, предоперационная подготовка, периоперационные осложнения, операции высокого риска, аритмия в послеоперационном периоде, аортокоронарное шунтирование

Для цитирования: Котова Д.П., Шеменкова В.С., Демина В.А. Возможности терапии бета-адреноблокаторами у пациентов в периоперационном периоде при кардиохирургических и внесердечных хирургических вмешательствах. Клиницист 2020;14(1–2): 73–81.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-73-81



POSSIBILITIES OF THERAPY WITH BETA-BLOCKERS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS DURING CARDIAC AND EXTRA-CARDIAC SURGERY

D.P. Kotova^{1,2}, V.S. Shemenkova^{1,2}, V.A. Demina¹

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Health Department; 8 Leninsky Prospekt, Moscow 117049, Russia;

²Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Cardiac complications are the most frequent non-surgical complications after surgical interventions, increasing the length of the patient's stay in the hospital, the economic costs and the percentage of deaths. The frequency of patients with cardiovascular diseases who require surgery is also high. Optimization of drug therapy in the perioperative period is one of the factors of successful outcome of the surgical intervention.

The pathophysiological basis for the development of many cardiac events in the postoperative period is an increase in the activity of the sympathetic nervous system, which leads to an increase in heart rate (HR) and myocardial oxygen demand. These changes may increase the risk of myocardial ischemia, arrhythmias, and other cardiovascular events in the early postoperative period. For example, the development of myocardial infarction (MI) in the perioperative period leads to an increase in hospital mortality by 15–25 %, and increase in the risk of developing cardiac death in the next few months.

The main group of drugs for relieving these effects is beta-blockers (BB). This drug class has a wide range of applications: treatment of angina, arrhythmias, hypertension, MI, heart failure. Currently, there is a large evidence for the possibility and feasibility of using BB in patients undergoing surgery.

In this article, the authors highlight the issues of prescribing BB in patients with comorbid pathology in the perioperative period. The analysis and comparison of studies on various aspects of BB use in the perioperative period performed. Currently, there is a mixed opinion about the benefits and risks of perioperative therapy of BB, which causes the high relevance of this issue for discussion.

Key words: beta-blockers, cardiovascular complications, perioperative period, coronary heart disease, myocardial infarction, cardiac risks, preoperative preparation, perioperative complications, high-risk surgery post-operative arrhythmia, coronary artery bypass grafting

For citation: Kotova D.P., Shemenkova V.S., Demina V.A. Possibilities of therapy with beta-blockers in the perioperative period in patients during cardiac and extra-cardiac surgery. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):73–81. (In Russ.).

Введение

Сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость в послеоперационном периоде преобладают среди всех осложнений как у пациентов, перенесших внесердечные вмешательства, так и у больных после кардиохирургических операций. Летальность при проведении операций на сердце составляет около 3 %, частота возникновения периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) – до 6 %, в целом частота сердечно-сосудистых осложнений – от 15 до 24 % в зависимости от типа операции и сопутствующих заболеваний. При внесердечных операциях у 4 % пациентов, по данным литературы, возникают периоперационные сердечно-сосудистые осложнения, и у 0,5 % пациентов операции осложняются ИМ [1].

В основе появления многих сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, лежит повышение активности симпатической нервной системы в периоперационном периоде с последующим учащением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением потребности миокарда в кислороде. Препараты, блокирующие бета-адренорецепторы и снижающие симпатическую гиперактивность, должны предотвращать развитие сердечно-сосудистых периоперационных осложнений. Однако данные многочисленных клинических исследований, проведенных за последние 20 лет, противоречивы.

Обобщению и систематизации исследований по влиянию бета-адреноблокаторов (БАБ) на периоперационную летальность и частоту осложнений при выполнении оперативных вмешательств было посвящено несколько печатных трудов, включая российские публикации В.В. Самойленко и соавт., Ю.В. Шукина и соавт. [2, 3]. В последние годы появились новые исследования, анализ которых и является целью данного обзора.

Влияние бета-адреноблокаторов на послеоперационную летальность по всем причинам

В большинстве исследований послеоперационная летальность являлась первичной конечной точкой

и определялась как частота летальных исходов, возникающих в течение 30 дней после проведения оперативного вмешательства или до момента выписки из стационара, если выписка была позже 30 дней.

Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

Согласно данным H. Blessberger и соавт. при анализе 24 исследований с участием 3783 пациентов, назначение БАБ не оказывало влияния на послеоперационную летальность (отношение шансов (ОШ) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,35–1,52; $p = 0,40$), а также на летальность вследствие сердечно-сосудистых причин (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,16–4,40, $p = 0,84$) [1]. Изучению влияния терапии БАБ на риск возникновения осложнений у пациентов при выполнении сосудистых и эндоваскулярных операций посвящен систематический обзор S. Hajibandeh и соавт. [4]. Терапия БАБ не снижала риск общей летальности (ОШ 1,1; 95 % ДИ 0,59–2,04, $p = 0,77$) и риск смерти от сердечно-сосудистых причин (ОШ 2,62; 95 % ДИ 0,86–8,05, $p = 0,09$).

Внесердечные хирургические вмешательства.

Наиболее крупным исследованием по изучению влияния терапии БАБ при внесердечных операциях является исследование POISE (2008). Это было мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 8351 пациента с наличием коронарного атеросклероза и отсутствием ишемической болезни сердца (ИБС). В POISE было показано, что риск летальных исходов наблюдался статистически значимо чаще в группе, принимающей метопролол (относительный риск (ОР) 1,33; 95 % ДИ 1,03–1,74; $p = 0,03$), по сравнению с группой плацебо. Увеличение смертности в группе, принимающей БАБ, было связано с увеличением количества инсультов, возникающих на фоне гипотензии. При дальнейшем анализе были выявлены 2 основные причины высокой частоты инсультов. Во-первых, в исследовании POISE терапия метопрололом была начата за 2–4 ч до планируемой операции. Во-вторых, дозу препарата подбирали без учета ЧСС пациента [5].

В систематический обзор 2019 г. Н. Blessberger и соавт. наряду с POISE были включены и другие исследования. Получены неубедительные данные о влиянии терапии БАБ на 30-дневную послеоперационную летальность у пациентов, перенесших внесердечные операции (ОР 1,17; 95 % ДИ 0,89–1,60; $p = 0,04$) [6].

Результаты исследования POISE были учтены при написании последних рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов при внесердечных вмешательствах, которые были опубликованы в 2014 г. (см. таблицу). Согласно этим рекомендациям прием БАБ должен быть продолжен, если пациент принимает препарат длительное время (класс I, уровень A). Начало терапии БАБ может быть рассмотрено у определенной группы пациентов перед операцией – это пациенты высокого риска (с ≥ 2 клиническими факторами риска индекса RCRI, доказанной ИБС или ишемией миокарда), которым планируется оперативное вмешательство среднего или высокого риска (класс IIb, уровень B). При начале терапии до операции препаратами первого выбора должны стать атенолол или бисопролол (класс IIb, уровень B) [7]. Данная терапия должна быть начата в интервале от 30 до 2 дней до операции с постепенным подбором дозы препарата (для достижения ЧСС 60–70 уд/мин и уровня артериального давления >100 мм рт. ст.).

Американские рекомендации по периоперационному ведению пациентов также были изменены (см. таблицу). В них подчеркнута, что не следует начинать терапию БАБ в день операции. Рекомендуется продолжать уже имеющуюся длительное время терапию, а также начинать прием препаратов до операции у пациентов высокого риска при проведении операции среднего и высокого риска [8].

Несмотря на появление рекомендаций, сложности в решении вопроса о назначении терапии БАБ в периоперационном периоде остаются. Так, в ретроспективном исследовании M.D. Kertai и соавт. прекращение терапии БАБ в периоперационном периоде, с одной стороны, сопровождалось ростом числа летальных исходов в течение 48 ч после операции, а с другой – уменьшением потребности в вазопрессорной поддержке и уменьшением продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии [9].

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения острого инфаркта миокарда

Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

В обзор Н. Blessberger и соавт. вошли 22 исследования с участием 3553 пациентов, перенесших операции на сердце. Авторы не обнаружили четких доказательств влияния БАБ на риск возникновения ИМ (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,71–1,51; $p = 0,85$), но отметили, что исследования с меньшим числом участников имели тенденцию переоценивать защитный эффект БАБ. При этом главным фактором, определяющим развитие ИМ у этих

пациентов, может выступать повреждение, возникающее в процессе самой операции аортокоронарного шунтирования (потенциальная окклюзия коронарных артерий, вызванная манипуляцией, повреждение эндотелия), а не симпатическая стрессовая реакция или повышенная потребность миокарда в кислороде, на которую могут оказать влияние БАБ [1]. В метаанализе, проведенном S. Najibandeh и соавт., терапия БАБ у пациентов, перенесших сосудистые операции, также не снижала риск развития ИМ (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,59–1,35; $p = 0,58$) и нестабильной стенокардии (ОР 1,34; 95 % ДИ 0,41–4,38; $p = 0,63$) [4].

Внесердечные хирургические вмешательства. По данным многочисленных исследований (S. Bangalore и соавт., 2008; S. Vouri и соавт., 2013; R.D. Stevens и соавт., 2003), защитный эффект терапии БАБ в отношении риска развития периоперационного ИМ не вызывает сомнения [10–12]. В анализе Н. Blessberger и соавт. ОР развития ИМ составил 0,72 (95 % ДИ 0,60–0,87) [6].

Еще в 1996 г. в исследовании D. Mangano и соавт. при назначении атенолола в ходе проведения внесердечных хирургических вмешательств описано снижение смертности в периоперационном периоде, что объясняли главным образом снижением количества случаев периоперационного ИМ [13]. В исследовании S. Vouri и соавт. также пришли к выводу, что назначение БАБ приводило к статистически значимому снижению количества ИМ (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,61–0,88; $p = 0,001$) [11].

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения ишемии миокарда

Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

Как было указано ранее, ишемия миокарда может быть следствием самой операции в большей степени, нежели симпатической гиперактивности и повышенной потребности миокарда в кислороде. При анализе объединенных результатов 4 исследований (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,25–1,05; $p = 0,07$) не обнаружено четких доказательств влияния терапии БАБ на риск возникновения ишемии миокарда [1].

Внесердечные хирургические вмешательства. Проанализировав 14 исследований (с участием 978 пациентов), Н. Blessberger и соавт. сделали вывод, что назначение терапии БАБ приводит к снижению количества эпизодов периоперационной ишемии миокарда (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,34–0,77; $p = 0,001$) [6].

Уменьшение количества случаев ишемии миокарда вследствие приема БАБ в периоперационный период согласуется с данными R.D. Stevens и соавт., а также S. Bangalore и соавт. В исследовании R.D. Stevens и соавт. были получены показатели ОШ для периоперационной и послеоперационной ишемии – 0,32 и 0,47 соответственно. Одним из ограничений этих результатов является то, что в большинстве исследований изучали интраоперационную ишемию, и поэтому ее выявление

было основано на мониторинге электрокардиографии, а не на клинических проявлениях [10, 12].

Антиишемические свойства БАБ хорошо известны и могут быть объяснены отрицательными инотропными и хронотропными эффектами, снижающими потребность миокарда в кислороде. Ишемические эпизоды могут спровоцировать желудочковые нарушения ритма, а уменьшение случаев ишемии может объяснить снижение частоты желудочковых аритмий, наблюдаемых у пациентов, принимающих БАБ в периоперационном периоде.

Влияние терапии бета-адреноблокаторов на риск возникновения цереброваскулярных осложнений

Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

Согласно данным L. D. Hillis и соавт., большое влияние на частоту цереброваскулярных осложнений при проведении операций на сердце оказывает техника хирургического вмешательства, которая может приводить к макро- и микроэмболизации при использовании

экстракорпорального искусственного кровообращения во время операции и манипуляциях с аортой [14].

В метаанализе S. Najibandeh и соавт. терапия БАБ не снижала риск развития инсульта у пациентов, перенесших операции на сосудах (ОШ 2,45; 95 % ДИ 0,89–6,75; $p = 0,08$). Отсутствие влияния терапии БАБ на риск возникновения цереброваскулярных осложнений подтверждают результаты H. Blessberger и соавт. [4].

Внесердечные хирургические вмешательства. Результаты 6 исследований (9460 участников) указывают на возможное увеличение риска развития периоперационных цереброваскулярных осложнений на фоне приема БАБ при внесердечных хирургических вмешательствах, однако выявленные различия были статистически недостоверны (ОР 1,65; 95 % ДИ 0,97–2,81) [6].

Напротив, в упомянутом ранее исследовании POISE наблюдалось увеличение числа инсультов в группе, принимающей БАБ. Этот эффект был объяснен более высокой частотой инсульта, вызванного гипотензией [5]. Более высокая частота инсульта у участников,

Обзор клинических рекомендаций по назначению бета-адреноблокаторов

Clinical guidelines to indicate beta-blockers

Рекомендации Guidelines recommendations	Класс рекомендаций Class	Уровень доказательности Level of evidence
Всероссийское научное общество кардиологов, 2011 The Russian Society of Cardiology, 2011		
Прием БАБ, применявшихся ранее для лечения состояний, являющихся показаниями класса I по рекомендациям ВНОК, должен быть продолжен у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам Intake of BB, previously used to treat conditions that are class I indications according to RSC recommendations, should be continued in patients undergoing surgery	I	C
Прием БАБ вероятно рекомендован пациентам, подвергающимся сосудистым хирургическим вмешательствам, которые относятся к высокому кардиальному риску в связи с наличием ИБС или ишемии миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного тестирования BB are probably recommended for patients undergoing vascular surgery, which are at high cardiac risk due to CHD or myocardial ischemia induced during preoperative stress testing	IIa	B
Обосновано назначение БАБ пациентам, которые подвергаются выполнению хирургического вмешательства промежуточного кардиального риска и у которых выявлена ИБС и/или наличие >1 клинического фактора риска BB indication is justified to patients, undergoing surgery of intermediate cardiovascular risk and having CHD and/or >1 clinical risk factor	IIa	B
Обосновано назначение БАБ пациентам, которые имеют >1 клинического фактора риска и подвергаются выполнению сосудистого хирургического вмешательства BB indication is justified to patients who have > 1 clinical risk factor and undergo vascular surgery	IIa	C
Целесообразность использования БАБ неясна у пациентов, подвергающихся сосудистым вмешательствам без клинических факторов риска и доказанной ИБС, которые в настоящее время не принимают БАБ BB use is unclear in patients undergoing vascular interventions without clinical risk factors and proven CHD who currently do not take BB	IIb	B
Рутинное назначение высоких доз БАБ без индивидуального подбора дозы нецелесообразно и может быть опасным для пациентов, которые подвергаются внесердечным хирургическим вмешательствам и не принимают в настоящее время БАБ Routine prescription of high doses of BB without individual dose selection is not useful and can be dangerous for patients, undergoing extracardiac surgery and do not currently taking BB	III	B

Окончание таблицы
The end of table

Рекомендации Guidelines recommendations	Класс рекомендаций Class	Уровень доказательности Level of evidence
БАБ не должны назначаться пациентам, подвергающимся хирургическим вмешательствам и имеющим абсолютные противопоказания для приема БАБ BB should not be indicated to patients undergoing surgery and having absolute contraindications for BB	III	C
Европейское общество кардиологов, 2014 European Society of Cardiology, 2014		
Рекомендуется продолжение лечения БАБ периоперационно у пациентов, получающих такое лечение до хирургического вмешательства Continued perioperative BB treatment is recommended in patients who had received it prior to surgery	I	B
Возможность назначения БАБ перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с ≥ 2 клиническими факторами риска или классом ASA \geq III Possible BB indication before high-risk interventions may be considered in patients with ≥ 2 clinical risk factors or ASA \geq III	IIb	B
Возможность назначения БАБ перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с диагностированной ИБС либо ишемией миокарда Possible BB indication before high-risk interventions can be considered in patients with diagnosed CHD or myocardial ischemia	IIb	B
При назначении пероральных БАБ пациентам перед выполнением внесердечных хирургических вмешательств препаратами выбора являются атенолол или бисопролол When indicating BB orally before extracardiac surgery, the drugs of choice to be atenolol or bisoprolol	IIb	B
Периоперационное начало терапии БАБ с высоких доз без постепенной титрации дозы не рекомендовано Perioperative start of high-dose BB therapy without gradual dose titration is not recommended	III	B
Не рекомендуется назначение БАБ пациентам перед выполнением вмешательств низкого риска Indicating BB to patients before low-risk interventions is not recommended	III	B
Американская кардиологическая ассоциация, 2014 American Heart Association, 2014		
Продолжить прием пациентам, получавшим постоянную терапию БАБ ранее Patients, who have received continuous BB therapy, should continue receiving it	I	B
Необходимость приема БАБ в послеоперационном периоде определяется клинической ситуацией Need for BB in the postoperative period is determined by the clinical situation	IIa	B
У пациентов со средним и высоким риском периоперационных осложнений может быть обосновано назначение БАБ In patients with an average and high risk of perioperative complications, BB indication can be justified	IIb	C
У пациентов с ≥ 3 баллами по шкале RCRI может быть обосновано назначение БАБ In patients with RCRI score ≥ 3 BB indication can be justified	IIb	B
Начало терапии БАБ в предоперационном периоде с целью снижения периоперационных рисков имеет неопределенные преимущества для пациентов, имеющих показания к долгосрочному приему БАБ, но не имеющих других факторов риска по шкале RCRI Start of BB therapy in the preoperative period to reduce perioperative risks has uncertain advantages for patients who have indications for long-term BB intake, but do not have other risk factors based on RCRI scale	IIb	B
Может быть обосновано заблаговременное начало периоперационной терапии БАБ с целью оценки ее безопасности и переносимости, предпочтительно более чем за 1 день до операции Early start of perioperative BB therapy can be justified to assess its safety and tolerability, preferably more than 1 day before surgery	IIb	B
Лечение БАБ не должно начинаться в день операции BB therapy should not start the same day as surgery	III	B

Примечание. БАБ – бета-адреноблокатор; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ASA – Американское общество анестезиологов; RCRI – Revised Cardiac Risk Index – шкала оценки кардиального риска.

Note. BB – beta-blocker; CHD – Coronary Heart Disease; ASA – American Society of Anesthesiologists; RCRI – Revised Cardiac Risk Index.

принимавших БАБ, перенесших внесердечные операции, была также подтверждена результатами метаанализа, проведенного S. Bourgi и соавт. (ОР 1,73; 95 % ДИ 1,00–2,99; $p = 0,05$) [11].

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения желудочковых аритмий и экстрасистол

Сердечные хирургические вмешательства. Согласно данным Н. Blessberger и соавт. терапия БАБ снижает риск развития послеоперационных желудочковых аритмий (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,24–0,58; $p < 0,05$) у пациентов при проведении кардиохирургических операций [1].

Внесердечные хирургические вмешательства. Еще в 1983 г. в своем исследовании J. Herlitz и соавт. обнаружили, что применение метопролола снижает вероятность развития фибрилляции желудочков после ИМ на 65 %. В основе многих желудочковых аритмий в периоперационном периоде лежит повышенная симпатическая активация [15].

В 5 исследованиях с общим числом участников 476 человек изучалось возникновение желудочковых аритмий в условиях внесердечной хирургии. Было обнаружено, что частота желудочковых аритмий выше при внесердечных операциях, чем при кардиохирургических. Возможно, это было вызвано более широким определением «желудочковой тахикардии». При объединении данных Н. Blessberger и соавт. не обнаружили четких свидетельств влияния БАБ на частоту возникновения желудочковых нарушений ритма (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,35–1,47) [6]. Было проанализировано несколько возможных влияющих факторов: время начала лечения БАБ, способ их применения и степень риска хирургического вмешательства. Стратификация по этим параметрам выявила защитный статистически значимый эффект БАБ при внутривенном введении во время операции при вмешательствах низкого или среднего риска [1].

Обобщая эти данные, можно сказать, что защитный эффект БАБ для профилактики возникновения желудочковых аритмий неоднороден. Есть данные, указывающие на то, что у пациентов, перенесших операции высокого риска, наиболее эффективно также внутривенное введение препарата во время операции. Вероятно, терапия БАБ потенциально может предотвращать периоперационные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и экстрасистолия в определенных подгруппах пациентов.

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск возникновения наджелудочковых аритмий

Сердечно-сосудистые хирургические вмешательства.

По данным F. Rader и соавт., у 30 % пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, развивается послеоперационная фибрилляция предсердий (ФП) [16]. В американских рекомендациях (The American College of Cardiology Foundation/American Heart

Association, 2011) по ведению пациентов при проведении аортокоронарного шунтирования терапия БАБ должна быть начата по крайней мере за 24 ч до операции, чтобы предотвратить послеоперационную ФП и ее последствия (класс рекомендации Ib) [14].

В метаанализе 27 исследований с участием 3840 пациентов, выполненном К. Arsenault и соавт. по профилактике послеоперационной ФП в кардиохирургии, БАБ снижали вероятность развития послеоперационной ФП на 61 % (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,28–0,52) [17]. В анализе Н. Blessberger и соавт. применение БАБ приводило к снижению риска развития наджелудочковых аритмий на 56 % (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,36–0,53; $p < 0,0001$) [1].

Внесердечные хирургические вмешательства. В 9 исследованиях, включивших 9080 пациентов, изучалось влияние БАБ на частоту возникновения наджелудочковых аритмий при внесердечных операциях. Их анализ показал, что терапия БАБ значительно снижает частоту развития наджелудочковых аритмий (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,79) [6].

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск развития брадикардии

При анализе исследований, посвященных риску возникновения брадикардии, обращает на себя внимание отсутствие ее единого определения в различных работах. Некоторые авторы классифицировали брадикардию как значение ЧСС < 60 уд/мин, в то время как другие определяли эпизод брадикардии только в том случае, если ЧСС была < 40 уд/мин или если брадикардия требовала лечения [1].

Сердечные хирургические вмешательства. В большинстве исследований не обнаружено четких доказательств влияния БАБ на эпизоды брадикардии в условиях операций на сердце. По данным Н. Blessberger и соавт., в исследованиях с общим числом участников 660 также не выявлено влияния терапии БАБ на риск возникновения брадикардии при проведении кардиохирургических операций (ОР 1,61; 95 % ДИ 0,97–2,66) [1].

Внесердечные хирургические вмешательства. При анализе 49 исследований, включавших 12 239 пациентов, терапия БАБ приводила к возникновению эпизодов брадикардии (ОР 2,49; 95 % ДИ 1,74–3,56), их вызывали все исследуемые препараты из группы БАБ, за исключением эсмолола (короткий период полувыведения и, следовательно, хорошая управляемость), атенолола и надолола (их получали немногие участники). Анализ подгрупп показал, что в исследованиях с более высоким процентом пациентов, страдающих ИБС, при проведении хирургического вмешательства высокого риска было зарегистрировано большее количество эпизодов брадикардии [6]. Кроме того, назначение БАБ до операции было связано с более высокой частотой ее развития.

S. Bangalore и соавт. в своем метаанализе также подчеркнули, что терапия БАБ приводит к возникновению эпизодов брадикардии (ОР 2,74; 95 % ДИ 2,29–3,29; $p < 0,0001$). Однако в их исследовании оценивалась только «брадикардия, требующая лечения» [10].

Влияние терапии бета-адреноблокаторами на риск развития гипотензии

Сердечные хирургические вмешательства. Снижение ЧСС и артериального давления является неотъемлемым свойством класса БАБ. В то же время при кардиохирургических вмешательствах наблюдается более жесткий контроль ЧСС и артериального давления по сравнению с внесердечными вмешательствами. С другой стороны, количество исследований, в которых проводили оценку данного показателя у пациентов с операциями на сердце, значительно уступает таковому при внесердечных хирургических вмешательствах (558 и 10947 пациентов соответственно), при этом ОР развития гипотензии по данным систематического обзора составляет 1,54 (95 % ДИ 0,67–3,51) [1].

Внесердечные хирургические вмешательства. Как уже упоминалось ранее, в исследовании POISE гипотензия была самым сильным фактором риска, который вызывал инсульт и в конечном итоге увеличивал смертность у пациентов, принимающих БАБ [5]. Результаты ≥ 3 поздних метаанализов также свидетельствуют о риске развития гипотензии при применении БАБ: S. Bangalore и соавт. обнаружили увеличение эпизодов гипотензии на 62 % (ОР 1,62; 95 % ДИ 1,44–1,82; $p < 0,0001$), S. Bourgi и соавт. выявили увеличение частоты возникновения эпизодов гипотензии в группе, принимающей БАБ, на 51 % (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,37–1,67; $p < 0,00001$), систематический обзор H. Blessberger и соавт. (49 исследований, 12 304 пациента) также показал значимый риск развития гипотензии (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,29–1,51; $p < 0,05$) [6, 10, 11].

Таким образом, в исследованиях у пациентов, перенесших внесердечные вмешательства, имеются данные, свидетельствующие об увеличении летальности и частоты возникновения инсультов при применении БАБ. С учетом того, что у экспертов остаются вопросы к качеству приведенных доказательств, а также того, что в основном выводы основаны на результатах 1 исследования (POISE, 2008), необходимо дополнительное изучение данного вопроса. БАБ существенно уменьшают риск возникновения наджелудочковых аритмий и ИМ при выполнении внесердечных операций. Согласно мнению некоторых исследователей, эти преимущества потенциально уравновешиваются повышенным риском инсульта и летальности. Индивидуальный риск инсульта, гипотензии и брадикардии должен быть сопоставлен с потенциальной пользой (профилактика инфаркта миокарда и аритмий) для каждого пациента.

В последние несколько лет большое внимание уделяется изучению отдельных вопросов назначения те-

рапии БАБ в периоперационном периоде у пациентов с разными сопутствующими заболеваниями. Опыт назначения БАБ в периоперационном периоде пациентам, перенесшим ранее коронарную реваскуляризацию и без систолической дисфункции левого желудочка перед выполнением внесердечной операции, описан в исследовании J. Park и соавт. [18]. Группа пациентов, получавшая БАБ, достоверно не отличалась от группы контроля по частоте послеоперационных осложнений (летальных исходов, развитию ИМ, повторной реваскуляризации, инсульта) в течение года после оперативного вмешательства.

В исследовании M.J. Jaska и соавт. были затронуты возрастные особенности влияния терапии БАБ на частоту периоперационных осложнений [19]. Авторы проанализировали результаты исследования POISE. С возрастом влияние БАБ на частоту возникновения серьезных послеоперационных осложнений не менялось, при этом отмечено значимое снижение ЧСС в покое в ответ на прием БАБ у пациентов старше 85 лет по сравнению с пациентами в возрасте 45–54 лет.

Назначению терапии БАБ пациентам с сахарным диабетом перед проведением внесердечной операции посвящено исследование R.J. Chen и соавт. [20]. Пациенты были разделены на группы принимающих кардиоселективные БАБ и принимающих другие БАБ, а также в зависимости от времени начала терапии: >30 дней до операции и <30 дней до операции. Было отмечено снижение риска летальных исходов у пациентов, принимающих кардиоселективные БАБ с началом терапии свыше 30 дней до операции.

Оптимальным сроком возобновления приема БАБ у пациентов с ФП после выполнения внесердечного вмешательства было посвящено исследование A.K. Khanna и соавт. [21]. В группе пациентов, возобновившей терапию БАБ в конце 1-х суток после операции, отмечено снижение частоты возникновения послеоперационной ФП по сравнению с группой, возобновивших терапию позднее (4,9 % против 7,0 % соответственно; $p = 0,026$).

Заключение

Таким образом, решение вопроса о терапии БАБ в периоперационном периоде зависит от нескольких существенных факторов: это прежде всего длительность приема БАБ до плановой операции и возможность коррекции дозы препарата для снижения риска развития нежелательных побочных явлений в раннем послеоперационном периоде. Важнейшим вопросом является также тип хирургического вмешательства, ведь влияние терапии БАБ на риск развития разных осложнений отличается у пациентов при проведении кардиохирургических и внесердечных вмешательств. Весьма вероятно, что в некоторых случаях хирургические аспекты операции, а не БАБ, являются важными сопутствующими факторами, вызывающими ИМ и цереброваскулярные

события, а также гипотензию вследствие кровопотери при операциях на сердце. Наконец, как правомерно отмечает J. Fragata в своем комментарии к обзору H. Blessberger и соавт., пациенты, имеющие показания к кардиохирургическому лечению, и пациенты, которым планируется вне-

сердечное вмешательство, могут существенно отличаться [22]. Так, гипотензивный эффект БАБ, приводящий в периоперационном периоде к повышенному риску инсульта и летальности, у пациентов при проведении внесердечных операций может быть более выражен.

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

- Blessberger H., Kammler J., Domano-vits H. et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD004476. DOI: 10.1002/14651858.CD004476.pub3.
- Самойленко В.В., Шевченко О.П., Бурцев В.И. Применение бета-адрено-блокаторов в периоперационном периоде: насколько убедительны доказательства? Рациональная фармако-терапия в кардиологии 2013;9(4):420–6. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-4-420-426. [Samoilenko V.V., Shevchenko O.P., Burtsev V.I. Use of beta-blockers in the perioperative period: how strong are the evidences? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9(4):420–6. (In Russ.)].
- Щукин Ю.В., Суркова Е.А., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В. Эффективность и безопасность терапии бета-адреноблокаторами в пери-операционном периоде внесердечных хирургических вмешательств – смена парадигмы? *Российский кардиологи-ческий журнал* 2014;(9):11–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-9-11-15. [Shchukin Yu.V., Surkova E.A., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V. Efficacy and safety of beta-adrenoblocker treatment during postoperational period after extracardial surgery – a paradigm shift? *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2014;(9):11–5. (In Russ.)].
- Hajibandeh S., Hajibandeh S., Antoniou S.A. et al. Effect of beta-blockers on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2017;118(1):11–21. DOI: 10.1093/bja/aew380.
- Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9627):1839–47. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60601-7.
- Blessberger H., Lewis S.R., Pritchard M.W. et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;CD013438. DOI: 10.1002/14651858.CD013438.
- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35(35):2383–431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(22):77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- Kertai M.D., Cooter M., Pollard R.J. et al. Is Compliance with surgical care improvement project cardiac (SCIP-Card-2) measures for perioperative β -blockers associated with reduced incidence of mortality and cardiovascular-related critical quality indicators after noncardiac surgery? *Anesth Analg* 2018;126(6):1829–38. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002577.
- Bangalore S., Messerli F.H. Beta-blockers as fourth-line therapy for hypertension: stay the course. *Int J Clin Pract* 2008;62(11):1643–6. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01916.x.
- Bouri S., Shun-Shin M.J., Cole G.D. et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart* 2014;100(6):456–64. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304262.
- Stevens R.D., Burri H., Tramer M.R. et al. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003;97(3):623–33. DOI: 10.1213/01.ane.0000074795.68061.16.
- Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A. et al. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter study of perioperative ischemia research group. *N Engl J Med* 1996;335(23):1713–20. DOI: 10.1056/NEJM199612053352301.
- Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. Special articles: 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Anesth Analg* 2012;114(1):11–45. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182407c25.
- Herlitz J., Elmfeldt D., Hjalmarson A. et al. Effect of metoprolol on indirect signs of the size and severity of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;51(8):1282–8. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90299-0.
- Rader F., Costantini O., Jarrett C. et al. Quantitative electrocardiography for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Electrocardiol* 2011;44(6):761–7. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2010.12.005.
- Arsenault K.A., Yusuf A.M., Crystal E. et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;31(1):CD003611. DOI: 10.1002/14651858.CD003611.pub3.
- Park J., Kim J., Kwon J.H. et al. Association between perioperative β -blocker use and clinical outcome of non-cardiac surgery in coronary revascularized patients without severe ventricular dysfunction or heart failure. *PLoS One* 2018;13(8):0201311. DOI: 10.1371/journal.pone.0201311.
- Jacka M.J., Guyatt G., Mizera R. et al. Age does not affect metoprolol's effect on perioperative outcomes (from the POISE database). *Anesth Analg* 2018;126(4):1150–7. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002804.
- Chen R.J., Chu H., Tsai L.W. Impact of beta-blocker initiation timing on mortality risk in patients with diabetes mellitus undergoing noncardiac surgery: a nationwide population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017;6(1):e004392. DOI: 10.1161/JAHA.116.004392.
- Khanna A.K., Naylor D.F.Jr., Naylor A.J. et al. Early resumption of β blockers is associated with decreased atrial fibrillation after noncardiothoracic and nonvascular surgery: a cohort analysis. *Anesthesiology* 2018;129(6):1101–10. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002457.
- Fragata J. Beta-blockers: protective against perioperative stress, but not for all – as the evidence shows. *Rev Port Cardiol* 2019;38(10):695–6. DOI: 10.1016/j.repc.2019.12.003.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.П. Котова/D.P. Kotova: <https://orcid.org/0000-0003-1071-0877>

В.С. Шеменкова/V.S. Shemenkova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-9665>

В.А. Демина/V.A. Demina: <https://orcid.org/0000-0002-3048-5542>

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

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

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.В. Белова, Н.П. Савилов

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

Контакты: Наталья Семеновна Чипигина chipigina-natalia56@yandex.ru

В последние десятилетия на фоне роста заболеваемости инфекционный эндокардит (ИЭ) остается в категории болезней с высокой летальностью и «трудным диагнозом». По разным данным, 5,2–14,8 % случаев ИЭ выявляют только при аутопсии или операциях на сердце, 27–42,8 % случаев ИЭ с летальным исходом не распознаются прижизненно. У 25–66 % больных ИЭ диагностируется более чем через 1 мес после появления симптомов (в том числе почти у 1/4 больных позднее 3 мес). Поздняя диагностика, которая рассматривается как один из независимых факторов риска неблагоприятного прогноза заболевания (относительный риск – 2,1), наиболее часта при ИЭ у пожилых больных. Общепризнанные диагностические критерии ИЭ, обеспечивающие стандартизованный подход к определению ИЭ, опираются на лабораторно-инструментальные доказательства бактериемии, визуализации свежих вегетаций и признаков деструкции клапана как большие клинические диагностические признаки. Однако на амбулаторном этапе у 54–79 % больных диагноз ИЭ не подозревают, и необходимые трансторакальное эхокардиографическое и бактериологическое исследования крови не проводят. В 84 % случаев ИЭ правых отделов и в 27 % случаев ИЭ левых отделов сердца при госпитализации больных внесердечные проявления заболевания, обусловленные кардиогенными эмболиями, иммунокомплексными механизмами или системным воспалением, ошибочно расцениваются как самостоятельное заболевание. Чаще всего такие «маски» соотносятся с поражением легких, нервной системы, почек, реже отмечаются ревматологическая, сосудистая, гематологическая «маски» и дебюты ИЭ с проявлениями инфаркта миокарда или острого живота. В лекции проанализированы причины ошибок диагностики ИЭ, выделены клинические ситуации, позволяющие заподозрить ИЭ, а также случаи, при которых ИЭ следует рассматривать при дифференциальном диагнозе. Подчеркнуто, что основой ранней диагностики ИЭ остается своевременное клиническое подозрение при условии доступности современных эффективных визуализирующих и бактериологических исследований.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, диагностика инфекционного эндокардита, ошибки диагностики инфекционного эндокардита

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Белова М.В., Савилов Н.П. Инфекционный эндокардит: трудности диагностики. Клиницист 2020;14(1–2):82–90.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-82-90



INFECTIVE ENDOCARDITIS: DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, M. V. Belova, N. P. Savilov

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

In recent decades, against the background of incidence rate increasing, infectious endocarditis (IE) remains in the category of diseases with a high mortality and a “difficult diagnosis”. According to different studies, 5.2–14.8 % of IE cases were detected only at autopsy or heart surgery, and 27–42.8 % of IE cases with fatal outcome were not diagnosed before death. In 25–66 % patients infectious endocarditis was diagnosed later than 1 month from the onset of symptoms (including later than 3 months in almost a quarter of patients). Late diagnosis, considered as one of the independent risk factors for an unfavorable prognosis of IE (relative risk 2.1), is most frequent with IE in elderly patients. The generally accepted diagnostic criteria of IE, providing a standardized approach to the diagnosis of IE, rely on laboratory and instrumental evidence of bacteremia and visualization of vegetations and signs of valve destruction, as major clinical diagnostic criteria. However, a diagnosis of IE is not suspected at an outpatient stage in 54–79 % of patients, so the necessary transthoracic echocardiographic examination and bacteriological blood tests are not performed. In 84 % cases of right heart valves IE and 27 % of left heart valves IE extracardiac manifestations of the disease due to cardiogenic emboli, immunocomplex mechanisms, or systemic inflammation were initially regarded as an independent disease and patients were hospitalized with incorrect diagnosis. Most often, such masks are associated with involvement of lungs, nervous system, and kidneys, less often rheumatological, vascular, hematological guise and the onset with myocardial infarction or acute abdominal pain are noted. The lecture analyzes the causes of IE diagnosis errors and describes clinical situations that allow suspecting IE, as well as situations in which IE must be considered with a differential diagnosis. Authors emphasize that timely clinical suspicion, with availability of modern effective heart imaging and bacteriological studies remains essential basis for early IE diagnosis.

Key words: infectious endocarditis, infectious endocarditis diagnosis, infectious endocarditis diagnostic errors

For citation: Chipigina N.S., Karpova N. Yu., Belova M.V., Savilov N.P. Infective endocarditis: diagnostic difficulties. Klinitsist = The Clinician 2020;14(1–2):82–90. (In Russ.).

Введение

Основы современных представлений об инфекционном эндокардите (ИЭ) были заложены еще в 80-х годах XIX в. в работах профессора Московского университета, заведующего факультетской клиникой Московских Высших женских курсов А.П. Лангового (1884–1885) и в трудах представившего первое всеобъемлющее описание ИЭ на английском языке профессора Вильяма Ослера (William Osler, 1885) [1–6].

Современный ИЭ отличается от описанного классиками: преобладание подострых форм, вызванных стрептококками, у молодых пациентов с ревматическими пороками сердца сменилось преимущественной стафилококковой этиологией ИЭ и наибольшей частотой заболевания у пожилых пациентов с кальцинированными пороками сердца или электрокардиостимуляторами, а также у инъекционных наркоманов [6, 7]. Однако характеристика ИЭ, данная Вильямом Ослером в знаменитой Галстонианской лекции в 1885 г., остается актуальной: «Немногие заболевания представляют большую трудность на пути постановки диагноза, чем злокачественный эндокардит» [6]. По данным Росстата в России регистрируют ежегодно около 5–8 тыс. случаев ИЭ, в 2010–2017 гг. в больницах находились 48760 пациентов с диагнозом ИЭ, из которых 10588 умерли в стационаре (летальность 21,71 %), из них в Москве – 5545 и 1833 соответственно (летальность 33,06 %). Частота диагностических ошибок при ИЭ в стационарах России в 2012–2014 гг. составила 23,5–26,4 % [8]. В последние 20 лет стандартизованная по возрасту частота госпитализаций больных ИЭ в США растет на 2,4 % в год [7]. Национальные регистры ИЭ во многих странах указывают на наибольший прирост заболеваемости ИЭ в старшей возрастной группе, для которой характерна коморбидность, с резким подъемом в возрасте 70–80 лет [9–12].

Через 130 лет, несмотря на технический прогресс, ИЭ остается в категории заболеваний с ростом заболеваемости, высокой летальностью и «трудным диагнозом».

Частота прижизненно не диагностированного инфекционного эндокардита в последние десятилетия

Без соответствующей терапии антибиотиками ИЭ характеризуется 100 % летальностью. По разным данным, в последние десятилетия у 5,2–14,8 % больных ИЭ это заболевание выявляют только при аутопсии или операциях на сердце [1], а 27–42,8 % случаев ИЭ с летальным исходом прижизненно не распознают [13, 14]. По нашим наблюдениям, из 431 последовательного случая ИЭ 38 (9 %) случаев не были диагностированы прижизненно, в том числе 18,7 % случаев ИЭ у пожилых больных, 8 % случаев ИЭ, не связанного с наркоманией у пациентов моложе 65 лет, и 3,3 % случаев ИЭ наркоманов. При сопоставлении клинических и патологоанатомических диагнозов в двух университетских клиниках в Германии ИЭ был одним из трех наиболее

часто не диагностируемых прижизненно заболеваний [15].

Сроки диагностики современного инфекционного эндокардита

Влияние сроков диагностики на прогноз ИЭ оценивается неоднозначно. Так, с одной стороны, по данным Y. N'Guyen и соавт. (2017), летальность была выше при ИЭ, диагностируемом ранее 1 мес, чем при ИЭ, диагностируемом позднее (25,1 и 16,1 % соответственно), – это может быть обусловлено более ранней диагностикой острых случаев ИЭ с быстрым формированием клапанной патологии, более высокой частотой тромбоэмболических осложнений и более серьезным прогнозом, как в случаях, вызванных *Staphylococcus aureus* (относительная вероятность ранней диагностики – 3,7), в этом исследовании [16]. С другой стороны, по наблюдениям В.П. Тюрина (2012), наиболее высокой была летальность в случаях ИЭ, диагностированного позднее 3 мес после появления симптомов, а поздний диагноз является независимым фактором риска неблагоприятного прогноза (относительный риск (ОР) – 2,1) [1]. В случаях ИЭ, не выявленного при поступлении в стационар и диагностированного позднее, риск неблагоприятного исхода был в 2 раза выше, чем при ИЭ, диагностированном сразу при поступлении [17]. По оценке экспертов Европейского общества кардиологов (2015), ранняя диагностика и быстрое начало терапии соответствующими антибиотиками имеют решающее значение для улучшения прогноза ИЭ [18].

Сроки диагностики ИЭ зависят от клинических проявлений заболевания, его этиологии и характеристик пациента. Несмотря на доступность эхокардиографических (ЭхоКГ) и бактериологических исследований в развитых странах, поздняя диагностика ИЭ остается нередкой: в опубликованном в 2017 г. многоцентровом исследовании во Франции диагноз был установлен позднее 1 мес от появления первых симптомов заболевания у 25 % из 486 больных ИЭ [16]. Диагноз ИЭ был заподозрен при первом обращении к врачу только у 12 % больных ИЭ, наблюдавшихся в университетской клинике в Кобе (Япония) [19]. Исследования показали, что около 25 % больных ИЭ госпитализируют позднее 1 мес после появления симптомов заболевания, что связано с полиморфностью клинической картины дебютов ИЭ и отсутствием патогномичных симптомов. По данным H.R. Naderi и соавт. (2018), диагноз не был установлен к моменту госпитализации у 54,2 % больных ИЭ. По нашим наблюдениям, на этом этапе диагноз ИЭ не был заподозрен у 79 % больных ИЭ [17]. Поздний диагноз ИЭ у 48–65 % пациентов ассоциирован с ошибочным применением антибиотиков в малых дозах, в том числе бактериостатиков, с временным снижением температуры, наблюдались случаи ошибочного применения глюкокортикостероидов, маскирующих проявления системного

воспаления и затрудняющих дифференциальный диагноз ИЭ с системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами [19, 20].

У наблюдаемых нами 431 больного сроки диагностики ИЭ колебались от 7 до 550 дней после появления первых симптомов: у 34 % пациентов диагноз был установлен в срок до 1 мес, у 40 % – через 1–3 мес, и у 26 % диагноз ИЭ был уточнен позднее 3 мес. Быстрее всего диагноз был поставлен при ИЭ наркоманов – в среднем через 18 (10; 28) дней. У пациентов моложе 65 лет диагноз ИЭ, не связанного с наркоманией, определяли в среднем в течение 1 мес – 30 (20; 110) дней. У пожилых больных ИЭ диагностировали позднее, в среднем через 2 мес – 60 (37; 152) дней. Проблему поздней диагностики ИЭ у пожилых больных подчеркивают также E. Durante-Mangoni и соавт. (2008) и Н. Т. Ватутин и соавт. (2016) [21, 22].

Внесердечные проявления – «маски» инфекционного эндокардита или ключ к раннему диагнозу?

Клиническая картина ИЭ может значительно варьировать – от форм с высокой лихорадкой, ознобом, спленомегалией, кардиогенными тромбозами и быстрым развитием клапанной регургитации до вариантов с нормальной температурой, когда на первый план выступает сердечная недостаточность или одно из возможных внесердечных поражений. Большинство (84 %) из 94 наблюдаемых нами больных ИЭ правых отделов сердца поступали с диагнозом пневмонии, как правило, двусторонней с абсцедированием, что отражает преобладание в клинической картине заболевания легочной симптоматики, обусловленной септической эмбологенной пневмонией и ее осложнениями (табл. 1). Типичную рентгенологическую картину септической эмбологенной пневмонии, которая наблюдается в 65–100 % случаев ИЭ правых отделов сердца, можно назвать «визитной карточкой» ИЭ правых отделов (особенно у наркоманов), облегчающей своевременную диагностику ИЭ [23–26]. При левостороннем ИЭ у 337 наблюдаемых нами пациентов спектр ошибочных диагнозов при направлении на госпитализацию был более широким. Помимо пороков сердца и сердечной недостаточности (8,4 %), предполагались пневмония (28,8 %), бронхит (6,5 %), рак легкого (0,9 %), мочева инфекция (6,2 %), гломерулонефрит (3,1 %), инсульт (5,0 %) и менингит (0,6 %), лихорадка неясного генеза (3,1 %), анемия (3,1 %) и в единичных случаях – сепсис, цирроз печени, дорсопатия, инфаркт миокарда, геморрагический васкулит, болезнь Винивартера–Бюргера, мезентериальный тромбоз, эндофталмит, системная красная волчанка и другие ревматические заболевания, лимфома. То есть у 84 % больных ИЭ правых отделов и у 27 % больных ИЭ левых отделов сердца внесердечные проявления ИЭ, обусловленные кардиогенными эмболиями, иммунокомплексными механизмами или системным воспалением, первоначально

Таблица 1. Первоначальные диагнозы при направлении на госпитализацию у пациентов с инфекционным эндокардитом

Table 1. Initial diagnoses for referral to hospitalization in patients with infectious endocarditis

Пациенты Patients	Первоначальный диагноз (n = 431) Initial diagnosis (n = 431)	%
Больные ИЭ правых отделов сердца (n = 94) Patients with right-sided IE (n = 94)	Пневмония Pneumonia	83
	Инфекционный эндокардит рецидив Infective Endocarditis Relapse	10
	Врожденный порок сердца Congenital heart defect	6
	Пневмоторакс Pneumothorax	1
Больные ИЭ левых отделов сердца (n = 337) Patients with left- sided IE (n = 337)	ИЭ вероятный, в том числе рецидив Possible IE, including relapse	23,6
	Пороки сердца, сердечная недостаточность Heart defects, heart failure	8,4
	Пневмония Pneumonia	28,8
	Бронхит Bronchitis	6,5
	Рак легкого Lung cancer	0,9
	Лимфома Lymphoma	0,3
	Мочевая инфекция Urinary infection	6,2
	Гломерулонефрит Glomerulonephritis	3,1
	Инсульт Stroke	5,0
	Менингит Meningitis	0,6
	Лихорадка неясного генеза Fever of unknown origin	3,1
	Сепсис Sepsis	1,5
	Анемия Anemia	3,1
	Цирроз печени Cirrhosis	2,8
	Дорсопатия Dorsopathy	1,8
	Инфаркт миокарда Myocardial infarction	1,2
	Геморрагический васкулит Henoch's disease	0,9
	Болезнь Винивартера–Бюргера Buerger disease	0,3
	Мезентериальный тромбоз Mesenteric venous thrombosis	0,6
	Эндофталмит Endophthalmitis	0,3
СКВ и другие ревматические заболевания SLE and other rheumatic diseases	0,9	

Примечание. ИЭ – инфекционный эндокардит; СКВ – системная красная волчанка.

Note. IE – Infective endocarditis; SLE – systemic lupus erythematosus.

ошибочно были расценены как самостоятельные заболевания. Такими «масками», по нашим наблюдениям и данным литературы, чаще всего были дебюты ИЭ с поражением легких, нервной системы, почек, реже были отмечены ревматологическая, сосудистая, гематологическая «маски», дебюты ИЭ с проявлениями инфаркта миокарда или острого живота [1, 27, 28].

Самым ранним характерным, но неспецифичным проявлением ИЭ выступает лихорадка выше 38 °С с ознобом, которая наблюдается у 42–80 % больных и относится к малым диагностическим критериям ИЭ. Реже заболевание протекает с лихорадкой без ознобов или субфебрильной температурой (1–5 % больных), часто у пациентов пожилого возраста лихорадка может отсутствовать [1, 6, 27].

Тромбоэмболии были диагностированы нами у 37 % больных ИЭ, почти половина из них возникла до установления диагноза ИЭ, наибольший риск тромбоэмболий был в случаях с подвижными крупными вегетациями >10 мм [29]. Наиболее частыми были тромбоэмболии в церебральные, почечные артерии и артерию селезенки. От 21 до 48 % тромбоэмболий протекают при ИЭ субклинически и выявляются лишь при специальных визуализирующих исследованиях или на вскрытии [30, 31]. Симптомы эмболий независимо увеличивают вероятность диагноза ИЭ в 11 раз (отношение шансов 11,4; 90 % доверительный интервал (ДИ) 3,0–43,5) [32]. Среди неврологических проявлений ИЭ наиболее часты инсульты и кровоизлияния в мозг, реже отмечаются абсцесс мозга, гнойный менингит [7]. Выявление узелков Ослера, которые могут быть обусловлены микроэмболиями или васкулитом артериол подушечек пальцев, свидетельствует о высокой вероятности ИЭ. Более чем у 50 % больных ИЭ уже в начале заболевания наблюдаются разные типы поражения почек – чаще всего синдром острого повреждения почек, нефритический синдром, инфаркты почек [33–35]. Спленомегалия определяется у 52–64 % больных ИЭ и, хотя не относится к малым диагностическим критериям ИЭ, считается независимым предиктором диагноза ИЭ (ОР 18,2; 90 % ДИ 3,6–90,9) [32]. Железодефицитная анемия хронического заболевания определяется у 70–90 % больных ИЭ – это одно из наиболее частых изменений в анализе крови наряду с лейкоцитозом, палочкоядерным сдвигом, токсогенной зернистостью лейкоцитов, увеличением скорости оседания эритроцитов, тромбоцитопенией и высоким уровнем С-реактивного белка.

Диагностические критерии инфекционного эндокардита – необходимость своевременных визуализирующих исследований сердца и бактериологических исследований крови для верификации диагноза при возникшем подозрении

Общепризнанные диагностические критерии ИЭ (DUKE-критерии), обеспечивающие стандартизован-

ный подход к диагностике, опираются на лабораторно-инструментальные доказательства бактериемии и визуализации свежих вегетаций и признаков деструкции клапана, как большие клинические диагностические признаки. Внесердечные проявления, лихорадка и предрасполагающие к ИЭ ситуации входят в число малых диагностических признаков (табл. 2) [18]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями ЭхоКГ и бактериологические исследования крови должны быть проведены в течение 12–24 ч при подозрении на ИЭ [18]. Однако необходимые исследования, по нашим наблюдениям, очень редко назначались на догоспитальном этапе и не всегда были информативными позднее: бактериологическое исследование не проводилось на догоспитальном этапе у 92 % из 431 больного ИЭ, а ЭхоКГ – у 68 % больных. Кроме того, высокая частота отрицательной гемокультуры, достигающая 31,7–87 % в большинстве лечебных учреждений России, и позднее появление сердечных проявлений при подостром ИЭ влекут за собой снижение эффективности DUKE-критериев для ранней диагностики заболевания [36, 37]. Хотя новый шум клапанной регургитации или динамика ранее существовавшего шума регургитации являются независимыми предикторами диагноза ИЭ (ОР 10,3; 90 % ДИ 2,8–38,5), известно, что шум трикуспидальной недостаточности появляется позднее симптомов поражения легких у 50–80 % больных ИЭ трикуспидального клапана, а протодиастолический шум клапанной регургитации при ИЭ клапана легочной артерии описывается только в половине случаев [1, 24, 32, 38, 39]. По нашим наблюдениям, при первом осмотре у больных острым ИЭ правых отделов сердца, связанным с наркоманией, шума в сердце не было почти у 50 % пациентов, а вегетации не были выявлены при первом ЭхоКГ-исследовании у 1/3 пациентов и появились лишь при последующем наблюдении через 1–3 нед. Шумы аортальной и митральной регургитации даже при остром течении ИЭ редко выявляются ранее 2 нед после начала лихорадки, они непостоянные и часто бывают пропущены при невнимательной аускультации [40]. Трудности интерпретации результатов ЭхоКГ-исследования также нередки, особенно при ИЭ протеза клапана или электрокардиостимулятора: затруднения могут возникать при дифференциальном диагнозе свежих вегетаций со «старыми» вегетациями, кальцинатами клапанных структур, небактериальным тромбоэндокардитом, остатками эмбриональных структур, акустической тению протеза [41]. Чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностическое значение трансторакальной ЭхоКГ для диагностики ИЭ составляют 71, 98, 57 и 99 % соответственно [32].

Диагностическая ценность DUKE-критериев при подозрении на ИЭ может быть улучшена путем использования трансэзофагеальной ЭхоКГ для визуализации вовлечения эндокарда и обязательного

Таблица 2. Клинические диагностические критерии инфекционного эндокардита (модифицированные DUKE-критерии) [18]

Table 2. Clinical diagnostic criteria for infective endocarditis (modified DUKE criteria) [18]

Большие клинические критерии Major clinical criteria
<p>Доказательства бактериемии, вызванной типичными для ИЭ возбудителями: Proven bacteremia, caused by typical IE pathogens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • типичные возбудители ИЭ из 2 отдельных проб крови: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. galolyticus</i> (bovis), НАСЕК-группа, <i>S. aureus</i> или внебольничные штаммы <i>Enterococcus</i> при отсутствии первичного очага инфекции; typical IE pathogens from 2 separate blood samples: <i>Streptococcus viridans</i>, <i>S. galolyticus</i> (bovis), НАСЕК organisms, <i>S. aureus</i> or community-acquired <i>Enterococcus strains</i> in the absence of the primary focus of infection; • рост возбудителей, соответствующих ИЭ: в ≥ 2 отдельных пробах крови, взятых с интервалом > 12 ч, или в ≥ 3 из ≥ 4 отдельных проб крови (с интервалом от 1-й до 4-й пробы ≥ 1 ч); growth of pathogens corresponding to IE: in ≥ 2 separate blood samples taken with an interval > 12 h, or in ≥ 3 of ≥ 4 separate blood samples (interval from the 1st to 4th sample ≥ 1 h); • единственная положительная культура крови <i>Coxiella burnetii</i> или титр антител IgG $> 1 : 800$. the only positive blood culture of <i>Coxiella burnetii</i> or IgG antibody titer $> 1 : 800$. <p>Доказательства характерного поражения эндокарда при визуализирующих исследованиях: Typical endocardial damage visualized in imaging studies:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) эхокардиография: echocardiography: <ul style="list-style-type: none"> • вегетации на клапанах сердца или подклапанных структурах по ходу струи регургитации, или на имплантированных материалах; vegetation of the heart valves or subvalvular structures along the regurgitation stream, or on implanted materials; • абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула; abscess, pseudoaneurysm, intracardiac fistula; • перфорация или аневризма клапана; perforation or valve aneurysm; • новая дисфункция клапанного протеза; new dysfunction of the valve prosthesis; 2) ПЭТ, КТ с радиоактивно мечеными лейкоцитами – выявление активности в области клапанного протеза или радиоактивно меченных лейкоцитов; PET, CT with radiolabeled leukocytes – activity detection in the area of valvular prosthesis or radiolabeled leukocytes; 3) КТ сердца – выявление паравальвулярных поражений heart CT – detecting paravalvular lesions
Малые клинические критерии Minor clinical criteria
<ol style="list-style-type: none"> 1) Предшествующее поражение клапанов или внутривенная наркомания; Predisposing heart condition or intravenous drug abuse; 2) лихорадка (выше 38 °С); fever (above 38 °C); 3) сосудистые проявления (включая латентные, выявленные только при визуализирующих исследованиях): артериальные эмболии, септические инфаркты легких, инфекционная (микотическая) аневризма, внутричерепное кровоизлияние, симптом Лукина, пятна Жаневье; vascular manifestations (including latent, detected only by imaging studies): arterial embolism, septic pulmonary embolism, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, Lukin symptom, Janeway spots; 4) иммунологические проявления: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор; immunological manifestations: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, rheumatoid factor; 5) положительная гемокультура, не соответствующая требованиям больших критериев или серологическое подтверждение активной инфекции с возбудителем, соответствующим ИЭ positive blood culture that does not meet the requirements of major criteria or serologically proved active infection with a pathogen corresponding to IE
ИЭ достоверный Definite IE
2 больших или 1 большой и 3 малых, или 5 малых критериев 2 major or 1 major and 3 minor, or 5 minor criteria
ИЭ возможный Possible IE
1 большой и 1 малый или 3 малых критерия 1 major and 1 minor or 3 minor criteria
<p>Примечание. ИЭ – инфекционный эндокардит; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; КТ – компьютерная томография. Note. IE – infective endocarditis; PET – Positron Emission Tomography; CT – CT scan.</p>

Таблица 3. Клинические ситуации, позволяющие заподозрить инфекционный эндокардит

Table 3. Clinical situations that allow suspecting infective endocarditis

Основные признаки Main signs
<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимая лихорадка >1 нед + появление нового шума клапанной регургитации в сердце; Unexplained fever for more than 1 week + new murmur of valvular regurgitation; • необъяснимая лихорадка >1 нед у больных с предрасполагающими заболеваниями сердца, особенно при связи заболевания со стоматологическими или другими медицинскими инвазивными процедурами; unexplained fever for more than 1 week in patients with predisposing heart diseases, especially when the disease is associated with dental or other medical invasive procedures; • необъяснимая лихорадка >1 нед + типичные проявления на коже (узелки Ослера, пятна Жаневье) и конъюнктиве (пятна Лукина) unexplained fever for more than 1 week + typical skin (Osler's nodes, Janeway spots) and conjunctiva (Lukin spots) manifestations
Особые признаки Special signs
<ul style="list-style-type: none"> • тромбозы из неустановленного источника; thromboembolism from an unidentified source; • необъяснимые инсульты или субарахноидальное кровоизлияние у молодых; unexplained strokes or subarachnoid hemorrhage in young people; • множественные абсцессы легких у наркоманов, у больных с электрокардиостимуляторами или врожденными пороками сердца; multiple lung abscesses in drug addicts, patients with heart pacemaker or congenital heart defects; • периферические абсцессы неясной этиологии (абсцессы почек, селезенки, тел позвонков, эндогенный эндофтальмит) peripheral abscesses of unknown etiology (abscesses of the kidneys, spleen, vertebral bodies, endogenous endophthalmitis)
Ситуации, требующие рассмотрения инфекционного эндокардита при дифференциальном диагнозе Situations requiring infective endocarditis consideration with differential diagnosis
<ul style="list-style-type: none"> • Лихорадка + нефритический синдром; Fever + nephritic syndrome; • лихорадка + макрогематурия; fever + macrohematuria; • геморрагический васкулит; hemorrhagic vasculitis; • необъяснимая лихорадка + боль в спине; unexplained fever + back pain; • кровохарканье, легочное кровотечение, пневмоторакс (у больных с факторами риска инфекционного эндокардита правых отделов сердца); hemoptysis, pulmonary hemorrhage, pneumothorax (in patients with risk factors for right-sided infective endocarditis); • тяжелая железодефицитная анемия хронического заболевания severe iron deficiency anemia of a chronic disease

рутинного назначения некардиальной визуализации для выявления эмболических событий, которые относятся к малым диагностическим признакам ИЭ и почти в 50 % случаев протекают латентно [8, 42, 43]. Методы радионуклидной визуализации полезны, когда диагноз ИЭ остается неопределенным. Позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) можно использовать как для диагностики инфекции в сердце, так и для выявления эмболических событий или внесердечных отсевов инфекции [43, 44]. Сцинтиграфия с радиоактивно мечеными лейкоцитами более специфична, чем ПЭТ/КТ, и позволяет различать септические и стерильные вегетации. Количество случаев ИЭ без идентифицированного возбудителя может быть уменьшено благодаря серологическим анализам и исследованию методом полимеразно-цепной реакции [42].

Клинические ситуации, позволяющие заподозрить инфекционный эндокардит

Анализ случаев ИЭ, не диагностированных прижизненно, как в наших наблюдениях у 38 больных, так и по данным литературы, показывает, что эти больные были старше, у них реже определялись лихорадка и шум в сердце, чаще выявлялись тяжелая анемия, а также сопутствующие онкологические заболевания и ишемическая болезнь сердца. Несмотря на наличие у всех этих больных как минимум 1–2 малых диагностических критериев, достаточных для включения ИЭ в круг дифференциального диагноза, ЭхоКГ и бактериологические исследования крови были сделаны только у 13–33 % из них и оказались неинформативными (отрицательная гемокультура, ошибки интерпретации ЭхоКГ при наличии кальцинатов на створках клапанов) [45]. 68 % умерших от ИЭ, не диагностированного при жизни,

в наших наблюдениях вообще не были обследованы амбулаторно, их экстренно госпитализировали в тяжелом состоянии, и у 39 % из них летальный исход наступил в первые 1–2 сут лечения в стационаре. Хотя большинство таких диагностических ошибок было связано с поздним обращением к врачу, поздней госпитализацией и кратковременностью пребывания в стационаре, обращает на себя внимание необходимость рассмотрения вероятного ИЭ при наличии у больных хотя бы 1–2 малых диагностических критериев и факторов риска даже при отсутствии лихорадки и шумов в сердце. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2004 г. был предложен полезный подход с выделением клинических ситуаций, позволяющих заподозрить ИЭ – приводим их с модификацией [46]. Выделены основные, особые ситуации, а также ситуации, при которых ИЭ необходимо рассматривать при дифференциальном диагнозе (табл. 3)

Заключение

Основной ранней диагностики ИЭ остается своевременное клиническое подозрение при условии доступности современных эффективных визуализирующих

и бактериологических исследований. Подозрение на ИЭ должна вызывать необъяснимая лихорадка с ознобами в течение 1 нед у больных с факторами риска ИЭ даже при отсутствии новых шумов. Наличие 1–2 малых диагностических признаков ИЭ у больного требует как минимум включения ИЭ в круг дифференциального диагноза. Внесердечные проявления наблюдаются у большинства больных ИЭ и при должной настороженности врача могут быть ключом к раннему диагнозу ИЭ. ЭхоКГ и бактериологический посев крови должны быть выполнены в кратчайшие сроки (12–24 ч) при подозрении на ИЭ. Выявление при трансторакальном ЭхоКГ у пожилых больных с кальцинозом клапанов подвижных масс на створках должно вызывать подозрение на ИЭ – в таких случаях показано чреспищеводное ЭхоКГ-исследование. При сохранении подозрения на ИЭ, несмотря на отрицательные результаты первой ЭхоКГ, показано повторное исследование, желательно чреспищеводное. Необходимы постоянные образовательные мероприятия о клинике и диагностике ИЭ для врачей разного профиля, к которым может первично обратиться больной: терапевтов, кардиологов, неврологов, нефрологов, инфекционистов.

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

1. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Под редакцией акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Tyurin V.P. Infectious endocarditis. Edited by academician of RAMS Yu.L. Shevchenko. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)].
2. Писарюк А.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л., Мильго А.С. История учения об инфекционном эндокардите. Клиническая фармакология и терапия 2018;27(2):77–84. [Pisaryuk A.S., Kotova E.O., Karaulova Yu.L., Milto A.S. The history of the study of infectious endocarditis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2018;27(2):77–84. (In Russ.)].
3. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture I. Lancet 1885;1(3210):415–8.
4. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture II. Lancet 1885;1(3211):459–64.
5. Osler W. Gulstonian lectures on malignant endocarditis. Lecture III. Lancet 1885;1(3212):505–8.
6. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration On Endocarditis-Propective Cohort Study. Arch Intern Med 2009;169(5):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603.
7. Bor D.H., Woolhandler S., Nardin R. et al. Infective endocarditis in the U.S., 1998–2009: a nationwide study. PLoS One 2013;8(3):60033. DOI: 10.1371/journal.pone.0060033.
8. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С. и др. Инфекционный эндокардит: клиническая характеристика и исходы (7-летний опыт лечения и наблюдения в многопрофильной городской больнице) Кардиология 2018;58(12):66–75. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10192. [Moiseev V.S., Kobalava Z.D., Pisaryuk A.S. et al. Infective Endocarditis in Moscow general hospital: clinical characteristics and outcomes (single-center 7 years' experience). Kardiologiya = Kardiologiya 2018;58(12):66–75. (In Russ.)].
9. Sy R.W., Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. Eur Heart J 2010;31(15):1890–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq110.
10. Nakatani S., Mitsutake K., Ohara T. et al. Recent picture of infective endocarditis in Japan – lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). Circ J 2013;77(6):1558–64. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-1101.
11. Selton-Suty Ch., Célard M., Le Moing V. et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. Clin Infect Dis 2012;54(9):1230–9. DOI: 10.1093/cid/cis199.
12. Ahtela E., Oksi J., Sipilä J. et al. Occurrence of fatal infective endocarditis: a population-based study in Finland. BMC Infect Dis 2019;19:987. DOI: 10.1186/s12879-019-4620-0.
13. Fernández Guerrero M.L., Álvarez B., Manzarbeitia F., Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. Medicine (Baltimore) 2012;91(3):152–64. DOI: 10.1097/MD.0b013e31825631ea.
14. Saad R., Yamada A.T., Ferraz Pereira da Sousa F.H. et al. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. Heart 2007;93:1414–9. DOI: 10.1136/hrt.2006.103093.
15. Erlmeier F., Weichert W., Knüchel R., Andruszkow J. Adult autopsies during the past decade in Germany: Data from two university hospitals. Pathologie 2017;38(5):430–7. DOI: 10.1007/s00292-017-0319-4.
16. N'Guyen Y., Duval X., Revest M. et al. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. Ann Med 2017;49(2):117–25. DOI: 10.1080/07853890.2016.1235282.

17. Naderi H.R., Sheybani F., Erfani S.S. Errors in diagnosis of infective endocarditis. *Epidemiol Infect* 2018;146(3):394–400. DOI: 10.1017/S0950268817002977.
18. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
19. Fukuchi T., Iwata K., Ohji G. Failure of early diagnosis of infective endocarditis in Japan – a retrospective descriptive analysis. *Medicine* (Baltimore) 2014;93(27):237. DOI: 10.1097/MD.0000000000000237.
20. Чипигина Н.С., Новиков Ю.И., Гапченко Н.Д. О применении глюкокортикостероидов при инфекционном эндокардите. *Ревматология* 1984;4:24–30. [Chipigina N.S., Novikov Yu.I., Gapchenko N.D. Use of glucocorticosteroids in infectious endocarditis. *Revmatologiya = Rheumatology* 1984;4:24–30. (In Russ.)].
21. Durante-Mangoni E., Bradley S., Selton-Suty C. et al. International collaboration on endocarditis prospective cohort study group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International collaboration on endocarditis prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2095–103. DOI: 10.1001/archinte.168.19.2095.
22. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Чаус Е.А., Смирнова А.С. Инфекционный эндокардит у пожилых: от этиологических особенностей до лечения и профилактики. *Российский кардиологический журнал* 2016;1:80–9. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-80-89. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Tchaus E.A., Smirnova A.S. Infective endocarditis in elderly: from etiology to treatment and prevention. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2016;1:80–9. (In Russ.)].
23. Чипигина Н.С., Шостак Н.А., Виноградова Т.Л., Малышева А.М. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2009;7:97–101. [Chipigina N.S., Shostak N.A., Vinogradova T.L., Malysheva A.M. Infective endocarditis in intravenous drug users. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University* 2009;7:97–101. (In Russ.)].
24. Столбова М.В., Лискова Ю.В., Артемова Н.Э. и др. Особенности инфекционного эндокардита у инъекционных «солевых» наркоманов. *Архив внутренней медицины* 2017;7(4):267–70. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-267-270. [Stolbova M.V., Liscova Yu.V., Artemova N.E. et al. Features of an infectious endocarditis in injection “salt” addicts. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2017;7(4):267–70. (In Russ.)].
25. Zuo L., Guo S. Septic pulmonary embolism in intravenous drug users. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007;30(8):569–72.
26. Inchaustegui C.A., Wang K.Y., Teniola O., de Rosen V.L. Large septic pulmonary embolus complicating streptococcus mutans pulmonary valve endocarditis. *J Radiol Case Rep* 2018;12(2):18–27. DOI: 10.3941/jrcr.v12i2.3240.
27. Hoen B., Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013;369(8):785. DOI: 10.1056/NEJMc1307282.
28. Пономарева Е.Ю., Ребров А.П. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология* 2012;50(6):29–32. [Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P. Infective endocarditis in Rheumatologist’s practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2012;50(6):29–32. (In Russ.)].
29. Чипигина Н., Виноградова Т., Ozerecki K., Kulichenko V. Thromboembolic complications in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2006;27(Suppl):3456.
30. Thuny F., di Salvo G., Belliard O. et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112(1):69–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.493155
31. Rasmussen R.V., Snygg-Martin U., Olaison L. et al. Major cerebral events in *Staphylococcus aureus* infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology* 2009;114(4):284–91. DOI: 10.1159/000235579.
32. Todd A.J., Leslie S.J., Macdougall M., Denvir M.A. Clinical features remain important for the diagnosis of infective endocarditis in the modern era. *QJM* 2006;99(1):23–31. DOI: 10.1093/qjmed/hci150.
33. Чипигина Н.С., Виноградова Т.Л., Тимофеев В.Т. и др. Поражение почек при инфекционном эндокардите. *Клиницист* 2008;4:16–24. [Chipigina N.S., Vinogradova T.L., Timofeev V.T. et al. Renal involvement in infective endocarditis. *Klinitsist = The Clinician* 2008;4:16–24. (In Russ.)].
34. Kotova E.O., Pisaryuk A.S., Kiyakbayev G.K., Moiseev V.S. Heart and kidney damage in infective endocarditis. *Eur J Heart Fail* 2015;17(Suppl. 1):337.
35. Povalyaev N., Pisaryuk A., Sorokina M. et al. Renal pathologic findings and clinical associations in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2019;40(Suppl. 1):745.0081. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz745.0081.
36. Данилов А.И., Козлов П.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии* 2019;18(1):90–4. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Evseev A.V. Practice microbiological diagnosis of infective endocarditis in the Russian Federation. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy* 2019;18(1):90–4. (In Russ.)].
37. Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. М.: Оверлей, 2007. [Butkevich O.M., Vinogradova T.L. Infective endocarditis. Moscow: Overlei, 2007. (In Russ.)].
38. Remetz M.S., Quagliarello V. Endovascular infections arising from right-sided heart structures. *Cardiol Clin* 1992;10(1):137–49.
39. Swaminath D., Yaqub Y., Narayanan R. et al. Isolated pulmonary valve endocarditis complicated with septic emboli to the lung causing pneumothorax, pneumonia, and sepsis in an intravenous drug abuser. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1(4):2324709613514566. DOI: 10.1177/2324709613514566.
40. Asif T., Mohiuddin A., Hasan B., Pauly R.R. Importance of thorough physical examination: a lost art. *Cureus* 2017;9(5):1212. DOI: 10.7759/cureus.1212.
41. Bertrand P.B., Levine R.A., Isselbacher E.M., Vandervoort P.M. Fact or artifact in two-dimensional echocardiography: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(5):381–91. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.009.
42. Iung B., Erba P.A., Petrosillo N., Lazzari E. Common diagnostic flowcharts in infective endocarditis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014;58(1):55–65.
43. Koo H.J., Yang D.H., Kang J.W. et al. Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transoesophageal echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19(2):199–207. DOI: 10.1093/ehjci/jex010.
44. Granados U., Fuster D., Pericas J.M. et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med* 2016;57(11):1726–32.
45. Jia Y., Fang F., Wang H. The clinical and pathological features of patients with infective endocarditis diagnosed at autopsy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2017;56(10):725–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.003.
46. Horstkotte D., Follath F., Gutschik E. et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(3):267–76. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.11.008.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.С. Чипигина/N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Н.Ю. Карпова/N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>

М.В. Белова/M.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-1559-4908>

Н.П. Савилов/N.P. Savilov: <https://orcid.org/0000-0003-2011-0330>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 26.02.2020. **Принята к публикации:** 10.03.2020.

Article submitted: 26.02.2020. **Accepted for publication:** 10.03.2020.

БЕЗОПАСНОСТЬ СЕЛЕКТИВНЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: АНАЛИЗ ДАННЫХ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, Д.А. Аничков

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

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – лекарственные средства для купирования болевого синдрома, применяемые наиболее часто. Однако их использование нередко грозит серьезными нежелательными эффектами, связанными преимущественно с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта, почек и печени. Противопоказания к назначению НПВП четко регламентированы, определены алгоритмы их персонализируемого назначения с учетом наличия факторов риска развития нежелательных явлений со стороны ССС и желудочно-кишечного тракта. Выраженность побочных эффектов НПВП обусловлена преимущественно селективностью к циклооксигеназе 2 (ЦОГ-2), а также физико-химическими свойствами различных препаратов. Нежелательные явления со стороны ССС отличаются у различных представителей НПВП как внутри группы традиционных препаратов, так и среди ингибиторов ЦОГ-2. Хорошо известно, что применение НПВП, селективных к ЦОГ-2, более безопасно с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, чем использование не-селективных препаратов. По данным метаанализа, относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) были связаны с сопоставимым риском развития симптоматической язвы и язвы, выявленной при эндоскопическом исследовании, при этом профили безопасности и переносимости препаратов были сходны.

Сердечно-сосудистая токсичность присуща всем НПВП, однако у разных препаратов существуют значимые отличия в степени риска. Механизм неблагоприятного воздействия НПВП на ССС связан с повышением артериального давления, задержкой натрия, вазоконстрикцией, активацией тромбоцитов и протромботическим состоянием. Показано, что риск сердечно-сосудистых нежелательных явлений при приеме ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиб, эторикоксиб) значимо увеличивается. По данным исследования, включившего более 8 млн человек, выявлено, что риск инфаркта миокарда был повышен у пациентов, принимающих кеторолак. Далее в порядке убывания риска отмечены индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб (в настоящее время не применяется), диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен.

При приеме НПВП увеличивается риск декомпенсации сердечной недостаточности, причем он оказался наибольшим для кеторолака, эторикоксиба и индометацина. Практически не повышали риск сердечной недостаточности мелоксикам, ацеклофенак, кетопрофен. Следует отметить, что при использовании препаратов (кроме индометацина и мелоксикама) отмечается тенденция к повышению совокупного сердечно-сосудистого и почечного рисков с увеличением дозы.

Таким образом, очевидно, что при выборе НПВП требуется очень осторожный подход. При наличии повышенного риска желудочно-кишечных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, предпочтение отдается селективным НПВП, причем как коксибы, так и традиционные селективные НПВП продемонстрировали в исследованиях наилучший профиль безопасности. Для минимизации побочных эффектов со стороны ССС следует учитывать степень риска сердечно-сосудистых осложнений, результаты крупных клинических исследований, посвященных сравнению отдельных представителей НПВП.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, болевой синдром, безопасность, побочные эффекты, гастроинтестинальные осложнения, сердечно-сосудистые осложнения, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ингибиторы циклооксигеназы-2

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Аничков Д.А. Безопасность селективных нестероидных противовоспалительных препаратов: анализ данных последних лет. Клиницист 2020;14(1–2):91–9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-91-99



SAFETY OF SELECTIVE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: ANALYSIS OF THE LAST YEARS DATA

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, D.A. Anichkov

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

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used pain relievers. However, their use often threatens with serious undesirable effects, associated mainly with damage to cardiovascular system (CVS), gastrointestinal tract, kidneys and liver. Contraindications to NSAIDs prescription are clearly regulated, algorithms for their personalized appointment are determined taking into account risk factors

for cardiovascular and gastrointestinal adverse events. The severity of NSAIDs side effects is mainly due to the selectivity to cyclooxygenase-2 (COX-2), as well as the physicochemical properties of various drugs. Cardiovascular adverse events differ among various NSAIDs both within commonly used drugs and among COX-2 inhibitors. It is well known that NSAIDs selective for COX-2 are safer in terms of the effect on the gastrointestinal tract than non-selective drugs. A meta-analysis showed that relatively selective COX-2 inhibitors (meloxicam, etodolac) were associated with a comparable risk of developing symptomatic ulcers and ulcers identified by endoscopy, and safety and tolerability profiles of the drugs were similar.

All NSAIDs are associated with cardiovascular toxicity, however, different drugs have significant risk differences. The mechanism of NSAIDs cardiovascular adverse effects is associated with an increase of blood pressure, sodium retention, vasoconstriction, platelet activation, and prothrombotic state. It has been shown that the risk of cardiovascular adverse events when taking COX-2 inhibitors (celecoxib, etoricoxib) significantly increases. According to a study of more than 8 million people, it was found that the risk of myocardial infarction was increased in patients taking ketorolac. Further, highest to lowest risk authors list indomethacin, etoricoxib, rofecoxib (not currently used), diclofenac, a fixed combination of diclofenac with misoprostol, piroxicam, ibuprofen, naproxen, celecoxib, meloxicam, nimesulide and ketoprofen.

When taking NSAIDs, the risk of heart failure decompensation increases, and it turned out to be the greatest for ketorolac, etoricoxib, and indomethacin. Meloxicam, aceclofenac, ketoprofen almost did not increase heart failure risk. It should be noted that when using the drugs (except for indomethacin and meloxicam), there is a tendency to increase the total cardiovascular and renal risks with increasing doses.

Thus, it is obvious that a very careful approach is required when choosing NSAIDs. If there is an increased risk of gastrointestinal complications associated with NSAIDs, selective NSAIDs are preferred, with both coxibs and traditional selective NSAIDs showing the best safety profile in the studies. To minimize cardiovascular side effects specialists should consider the risk level of cardiovascular complications, as well as results of large clinical studies where particular NSAIDs are compared.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, pain, safety, side effects, gastrointestinal complications, cardiovascular complications, chronic kidney disease, hypertension, myocardial infarction, cyclooxygenase-2 inhibitors

For citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Anichkov D.A. Safety of selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: analysis of the last years data. *Klinitsist = The Clinician* 2020;14(1–2):91–9. (In Russ.).

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – лекарственные средства для купирования болевого синдрома, применяемые наиболее часто. Данную группу препаратов широко используют для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, подагрического артрита, различных болевых синдромов скелетно-мышечного происхождения (например, боли в спине, тендинита), головных болей, альгодисменореи и других состояний, сопровождающихся болью. Миллионы людей во всем мире применяют НПВП. Однако их использование зачастую грозит серьезными нежелательными явлениями (НЯ). Так, побочные эффекты НПВП, по данным авторов из США, приводят к 100 тыс. госпитализаций и 17 тыс. смертей ежегодно [1]. Спектр НЯ, связанных с приемом НПВП, обусловлен прежде всего поражением сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек и печени. Применение НПВП не рекомендовано пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), лицам, получающим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), принимающим антикоагулянты [2]. Противопоказания к назначению НПВП четко регламентированы, определены алгоритмы персонифицированного назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска развития НЯ со стороны ССС и ЖКТ. По возможности следует избегать назначения любых НПВП при высоком сердечно-сосудистом риске: инфаркте миокарда (ИМ), остром коронарном синдроме, реваскуляризации коронарных и других артерий, остром нарушении мозгового кровообращения/транзиторной ишемической

атаке, клинически выраженной ишемической болезни сердца, наличии аневризмы аорты, заболевании периферических артерий, ХСН, а также документально подтвержденном значимом субклиническом атеросклерозе сонных и коронарных артерий, осложненном сахарном диабете (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска), хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²), SCORE ≥10 % [2].

В реальной клинической практике по разным причинам эти рекомендации соблюдаются не всегда. В исследовании, проведенном в Испании и включавшем более 17 тыс. больных остеоартритом, 60,3 % больных имели высокий риск гастроинтестинальных осложнений, 32 % пациентов имели историю сердечно-сосудистых событий, у 22,6 % лиц была неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ). При этом лишь 5-й части пациентов с целью обезболивания назначали не НПВП-терапию. В 51 % случаев НПВП были не рекомендованы либо противопоказаны (согласно действующим рекомендациям), однако все равно назначены [3].

Известно, что различия в эффективности традиционных НПВП и ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в качестве обезболивающих и противовоспалительных препаратов относительно невелики, но механизм действия того или иного препарата существенно отличает их друг от друга с точки зрения безопасности.

Механизм побочных действий НПВП

Считается, что побочные эффекты НПВП – результат их ингибирования ЦОГ, которая в основном имеет 2 структурно и функционально отличающиеся

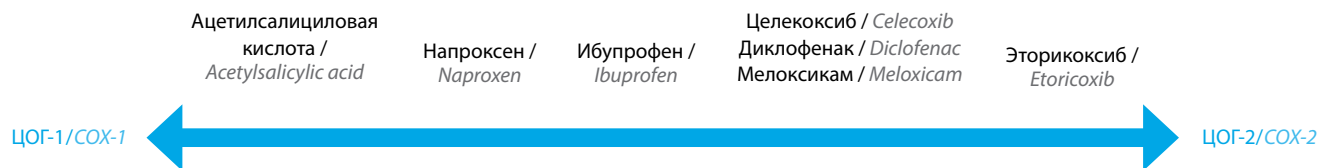


Рис. 1. Степень выраженности ингибирования циклооксигеназы 1, 2 (ЦОГ-1, -2) различными нестероидными противовоспалительными препаратами

Fig. 1. Manifestation rate of cyclooxygenase 1, 2 (COX-1, -2) inhibition by various non-steroidal anti-inflammatory drugs

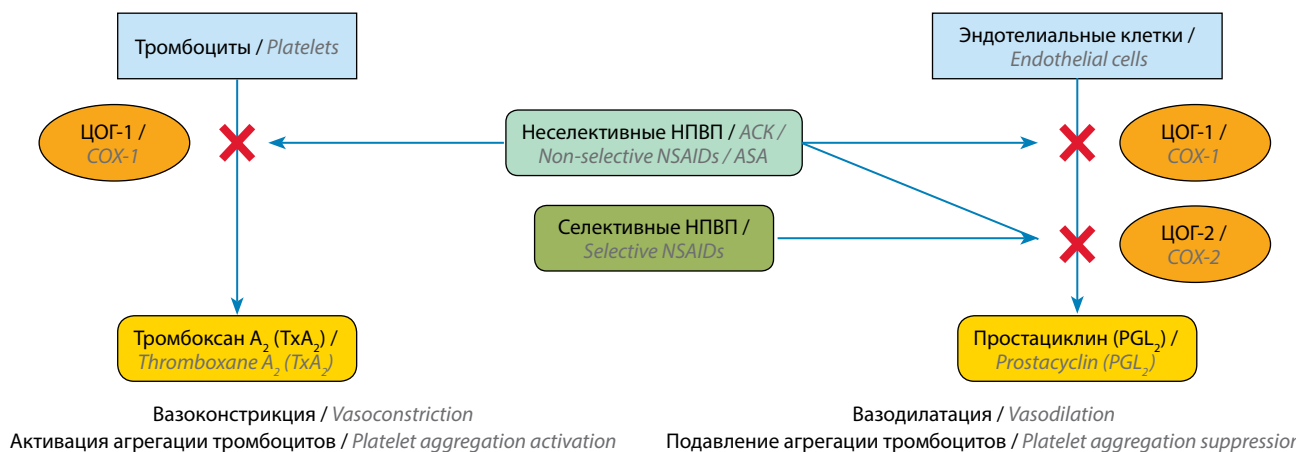


Рис. 2. Влияние ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) на тромбоциты и эндотелий [13]; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АСК – ацетилсалициловая кислота

Fig. 2. Effect of cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors on platelets and endothelium [13]; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; ASA – acetylsalicylic acid

изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. К ингибиторам ЦОГ-1 относятся индометацин, АСК, кетопрофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен и др. Группа ингибиторов ЦОГ-2 включает коксибы (целекоксиб, эторикоксиб) и относительно селективные, или традиционные, ингибиторы ЦОГ-2, к которым относятся часто применяемые мелоксикам и нимесулид, редко используемый этодолак и не зарегистрированный в России набуметон (рис. 1).

Циклооксигеназа 1 экспрессируется во всем организме и индуцирует синтез простаглицина, ответственного за гомеостаз сосудов, агрегацию тромбоцитов, почечную функцию и цитопротекцию желудка, и таким образом играющего важную роль в защите ЖКТ и агрегации тромбоцитов [4]. ЦОГ-2 – индуцибельная форма, экспрессия которой увеличивается при воспалении, это источник медиаторов воспаления – простаглицина E2 и простаглицина (PGL₂) через путь арахидоновой кислоты [5] (рис. 2).

Подавление ЦОГ-2 приводит к уменьшению высвобождения PGL₂ из эндотелия сосудов, в результате защитный эффект PGL₂ теряется, что способствует вазоконстрикции, повышению адгезии клеток, при этом выработка тромбоксана А₂ (ТХА₂) тромбоцитами не подавляется ингибиторами ЦОГ-2, – это приводит к активации тромбоцитов и протромботическому состоянию. Наблюдается дисбаланс между PGL₂ и ТХА₂, и, как следствие, происходят активация тромбоцитов,

пролиферация эндотелия, спазм сосудов, повышается адгезия клеток, в том числе и в коронарных артериях. Эти механизмы приводят к увеличению частоты сердечно-сосудистых событий [6]. Однако в крупном метаанализе, выполненном В. R. Gunter и соавт., высказано предположение, что побочные эффекты НПВП на ССС могут основываться не только на селективности НПВП к ЦОГ-2; во многом они зависят от физико-химических свойств различных НПВП [5, 7]. Другие исследователи связывают эффекты некоторых токсических НПВП (рофекоксиба) с увеличением восприимчивости мембран кардиомиоцитов к окислительному повреждению, а также с неблагоприятным влиянием токсических метаболитов арахидоновой кислоты [8, 9].

В большинстве клинических исследований проводится сравнение эффективности и безопасности коксибов и относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 с неселективными НПВП и/или плацебо. В настоящей статье показано сравнение безопасности отдельных представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2 внутри этой группы, сравнение коксибов и традиционных селективных НПВП.

Безопасность НПВП для желудочно-кишечного тракта

В многочисленных исследованиях показано, что применение селективных в отношении ЦОГ-2 НПВП более безопасно с точки зрения влияния на ЖКТ, чем

использование неселективных препаратов [10–12]. Тем не менее даже при применении селективных НПВП значительно повышался риск НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ (диспепсия, изжога, гастрит) по сравнению с плацебо (относительный риск (ОР) 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,03–1,38), на 40 % увеличивалась частота возникновения болей в животе (ОР 1,40; 95 % ДИ 1,08–1,80) [13].

В 2 больших проспективных контролируемых исследованиях MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COX inhibiting Therapies) было показано, что относительно селективный ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам обладал меньшей токсичностью в отношении ЖКТ по сравнению с диклофенаком или пироксикамом [14, 15]. Мелоксикам, принимаемый в течение 3 нед, по сравнению с диклофенаком имел статистически значимо меньше гастроинтестинальных побочных эффектов (13 % по сравнению с 19 % в группе диклофенака; $p < 0,001$): реже наблюдались диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Также препарат был безопасен у больных, принимающих АСК [14].

В крупном метаанализе М. Yang и соавт. при сравнении относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) с коксибами (в метаанализ были включены целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб и лумиракоксиб (отозван впоследствии с рынка из-за токсичности)) показано, что относительно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак) были связаны с сопоставимым риском развития симптоматической язвы и язвы, выявленной при эндоскопическом исследовании. Эти 2 класса ингибиторов ЦОГ-2 показали сходный профиль безопасности и пе-

реносимости. Авторы продемонстрировали, что вероятность язвенной болезни, сопровождающейся симптомами, составляет 0,21 % (95 % ДИ 0,04–0,62) для относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и 0,18 % (95 % ДИ 0,01–0,74) для коксибов, различия были статистически незначимыми (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,09–3,92). Также не было значимой разницы в частоте развития осложнений язвенной болезни (кровотечение, перфорация): вероятность события составила 0,13 % (95 % ДИ 0,04–0,32) для относительно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и 0,15 % (95 % ДИ 0,05–0,34) для коксибов [16].

Важно, что побочные эффекты для желудка могут быть уменьшены путем приема гастропротекторных средств, прежде всего ингибиторов протонной помпы. При наличии у больного высокого риска осложнений со стороны ЖКТ при приеме НПВП следует выбирать селективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (рис. 3) [2].

Безопасность НПВП для сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистая токсичность присуща всем НПВП, однако у разных препаратов существуют значимые отличия в степени риска [17]. Практически все НПВП ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф, связанных прежде всего с развитием ИМ [18].

На основании результатов метаанализов, выполненных С. Varas-Lorenzo и Р. McGettigan, представлены сводные данные, отражающие суммарный ОР ИМ, ишемического инсульта и комбинированные конечные точки, представляющие все сердечно-сосудистые события для отдельных НПВП (рис. 4). Наибольший ОР сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ наблюдался при приеме эторикоксиба, рофекоксиба, этодолака, наименьший – при лечении напроксеном и целекоксибом, сравнимые средние показатели ОР отмечены у мелоксикама и ибупрофена [19, 20]. В работе W. Asghar и F. Jamali на основании 19 исследований для большинства НПВП, кроме индометацина и мелоксикама, отмечена тенденция к повышению совокупного сердечно-сосудистого и почечного рисков с увеличением дозы препарата. При применении других НПВП совокупный риск нарастает в зависимости от дозы в следующем порядке: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен [21].

В работе Е. Curtis и соавт. показано, что риск сердечно-сосудистых НЯ при приеме ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба, эторикоксиба) увеличивается на 21 % [13].

Механизм неблагоприятного воздействия НПВП на ССС связан с повышением артериального давления (АД), задержкой натрия, неблагоприятными эффектами со стороны почек, влиянием на функцию сосудов, что приводит к вазоконстрикции, активацией тромбоцитов и протромботическим состоянием [6, 22–24].

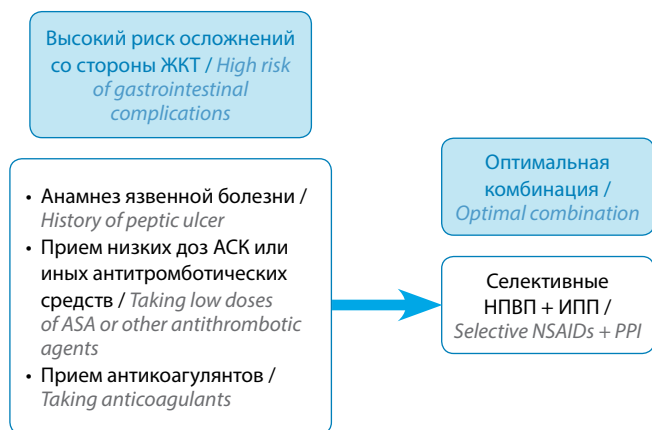


Рис. 3. Тактика назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при высоком риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), индуцированных НПВП; АСК – ацетилсалициловая кислота; ИПП – ингибиторы протонной помпы

Fig. 3. Strategy for prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with a high risk of complications from the gastrointestinal tract (GIT) induced by NSAIDs; ASA – acetylsalicylic acid; PPI – proton pump inhibitors

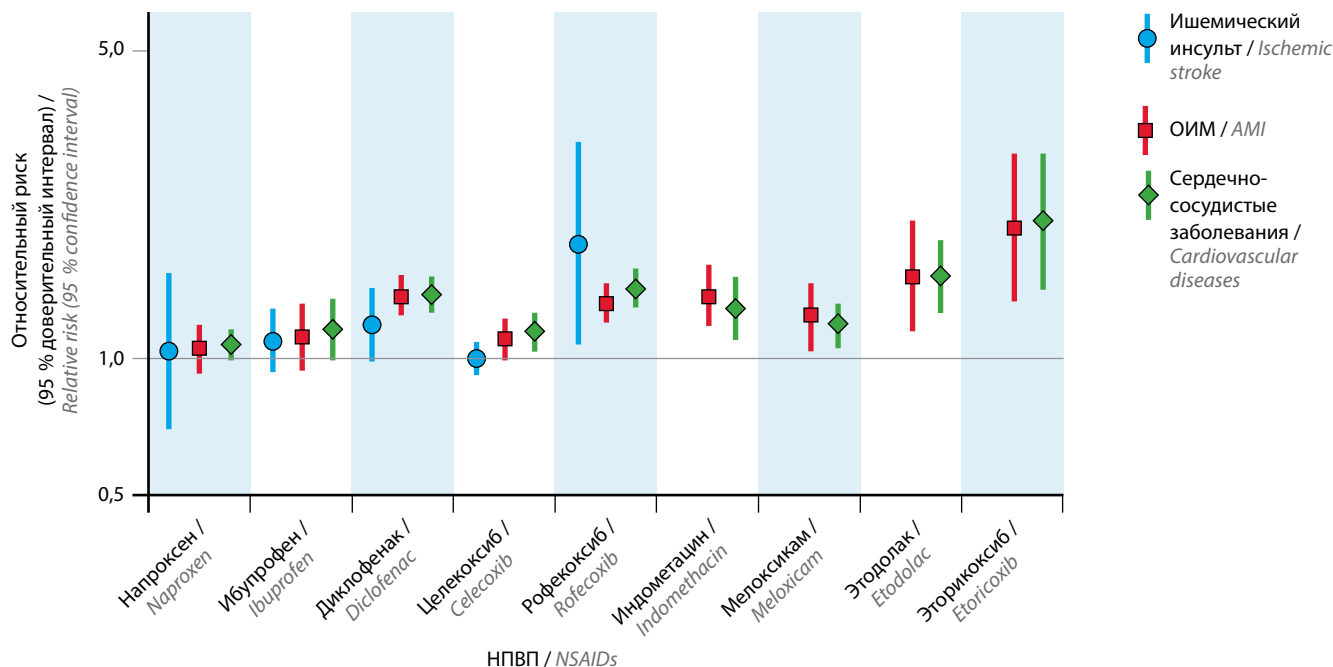


Рис. 4. Суммарный относительный риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта и комбинированных точек со стороны сердечно-сосудистой системы для отдельных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) по сравнению с неиспользованием НПВП на основании данных метаанализов [18]; ОИМ – острый инфаркт миокарда

Fig. 4. Total relative risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular combined points for individual non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) compared with non-use of NSAIDs based on meta-analyzes [18]; AMI – Acute myocardial infarction

Основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (инсульта, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности (СН)) является АД, в связи с чем влияние НПВП на АД является важным фактором безопасности терапии.

Повышение АД при приеме НПВП связано с воздействием этих препаратов на вазоактивные эндотелиальные факторы, в частности путем ингибирования синтеза простагландинов, что важно для регуляции тонуса сосудов и выведения натрия. Неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают АД как у пациентов с нормальным АД, так и у больных с АД [25, 26]. Прием НПВП также способствует снижению эффективности ряда часто применяемых антигипертензивных препаратов. Важный показатель – исходное АД в начале лечения НПВП. Так, в исследовании, где сравнивали эторикоксиб и диклофенак, показано, что исходное систолическое АД было связано со значительно более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$). 25 % пациентов, получавших эторикоксиб, и 20 % больных, получавших диклофенак, назначались вновь или добавлялись к терапии антигипертензивные препараты во время исследования. Интересно, что значимых различий между эторикоксибом и диклофенаком в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний не отмечалось, за исключением подтвержденной ХСН, для которой риск был значительно выше при применении эторикоксиба ($p = 0,019$) [27].

НПВП и риск инфаркта миокарда

Степень подавления ЦОГ-2 – наиболее важный фактор в развитии повышенного тромботического риска при приеме НПВП. Показано, что НПВП со степенью ингибирования ЦОГ-2 менее 90 % в терапевтических концентрациях имеют меньший ОР ИМ, чем при применении ЦОГ-2 с большей степенью подавления данного изофермента ЦОГ [28]. После пугающих результатов, связанных с приемом рофекоксиба, врачи стали оправданно бояться назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском высоко-селективных НПВП, однако некоторые исследователи предполагают, что данные неблагоприятные эффекты рофекоксиба не являются классовым эффектом для всех ЦОГ-2-селективных НПВП и что сердечно-сосудистый риск может варьировать в зависимости от различных представителей неселективных и селективных НПВП [29].

Большой интерес представляет многонациональное исследование, в котором проводили анализ приема НПВП 8,5 млн человек, из них диагноз ИМ был установлен в 79 553 случаях. Риск был повышен у пациентов, принимающих кеторолак (ОР meta 2,06; 95 % ДИ 1,83–2,32; ОР pool 1,80; 95 % ДИ 1,49–2,18), далее в порядке убывания ОР отмечены индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОР meta 1,12; 95 %

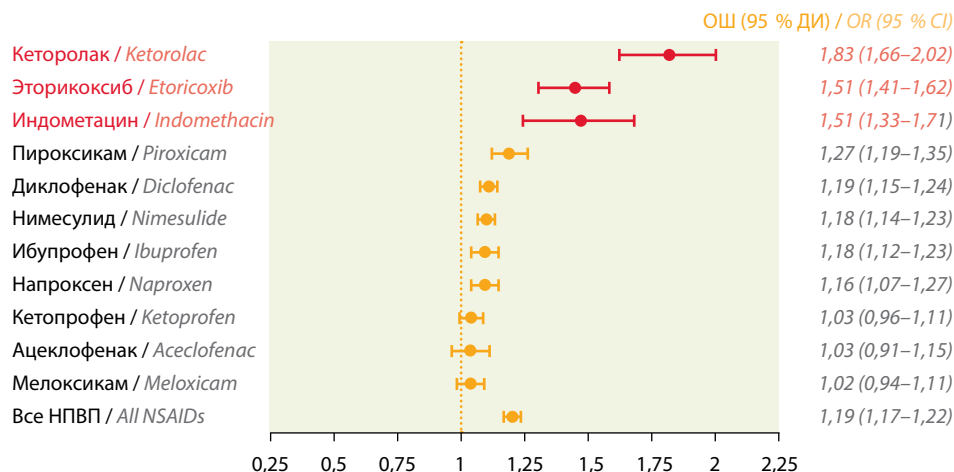


Рис. 5. Риск госпитализации пациентов из-за развития сердечной недостаточности на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [38]; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Fig. 5. Risk of patients' hospitalization due to heart failure while taking various non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [39]; OR – odds ratio; CI – confidence interval

ДИ 1,03–1,22; ОР pool 1,00; 95 % ДИ 0,86–1,16). При приеме более высоких доз НПВП отмечалось увеличение риска ИМ. Интересно, что в этом исследовании наблюдалось увеличение риска ИМ на 22 % при использовании напроксена, что контрастирует с результатами других ранее выполненных исследований [30].

Важно, что даже 7 дней использования НПВП (ибупрофен, рофекоксиб, диклофенак и напроксен) были связаны с повышенным риском ИМ, в том числе у тех пациентов, у которых не было перенесенного ИМ в анамнезе. Через 30 дней применения препарата риск сохранялся, но не увеличивался [31]. С увеличением дозы препарата риск ИМ возрастал [17].

НПВП и сердечная недостаточность

Согласно данным метаанализа P. Ungprasert и соавт., у пациентов, принимающих НПВП, наблюдалось повышение риска возникновения СН на 17 %, причем при использовании неселективных НПВП риск был более высокий, чем при использовании ингибиторов ЦОГ-2 [32]. Причинами этого повышенного риска могут быть вазоконстрикция, АГ, задержка жидкости, которая приводит к увеличению объема крови, клинически выраженная СН, особенно у больных с имеющейся дисфункцией миокарда [33–35]. В связи с тем, что уровень ингибирования простагландина, опосредованный НПВП, возрастает с увеличением дозы препарата, повышается и риск клинически выраженной СН [36]. Согласно результатам метаанализа A. Arfè и соавт., включавшего 92 163 случая госпитализаций (8 246 403 – на контроле) из-за СН больных, принимающих НПВП, риск СН возрастает на 24 % [37]. Риск поступления пациентов в стационар из-за развития СН оказался наибольшим при приеме кеторолака (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,33–1,71).

Практически не повышали риск СН мелоксикам, ацеклофенак, кетопрофен (рис. 5).

Результаты исследования, проведенного в российской популяции больных, продемонстрировали, что среди госпитализированных в связи с ХСН пациентов 18,75 % принимали НПВП амбулаторно, преимущественно внутрь – 80 %, самостоятельно без назначения врача – 82,5 %, чаще ситуационно – 79 %, безрецептурные неселективные препараты – 97 %. Причиной приема НПВП у больных с ХСН был болевой синдром, связанный с остеоартритом (82 %), подагрой (12 %), анкилозирующим спондилитом (6 %). Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВП с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Из 63 пациентов, принимавших НПВП амбулаторно, каждый 2-й (49,2 %) продолжил их прием в стационаре по назначению врача в связи с сохраняющимся болевым синдромом. Среди пациентов, принимавших НПВП, каждый 3-й больной одновременно принимал или АСК, или пероральный антикоагулянт, хотя данная комбинация является нежелательной. Пациенты, принимающие НПВП, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения, а также железодефицитную анемию, хроническую болезнь почек III–V стадии, и у них чаще развивалось острое почечное повреждение во время госпитализации [38].

Рекомендации по применению НПВП пациентами с высоким риском желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом данной группы препаратов

Задача врача, назначающего НПВП, заключается в том, чтобы при оптимальных противовоспалительных и обезболивающих эффектах свести к минимуму неблагоприятное воздействие этих лекарств на ЖКТ и кардиоваскулярную систему у конкретного пациента.

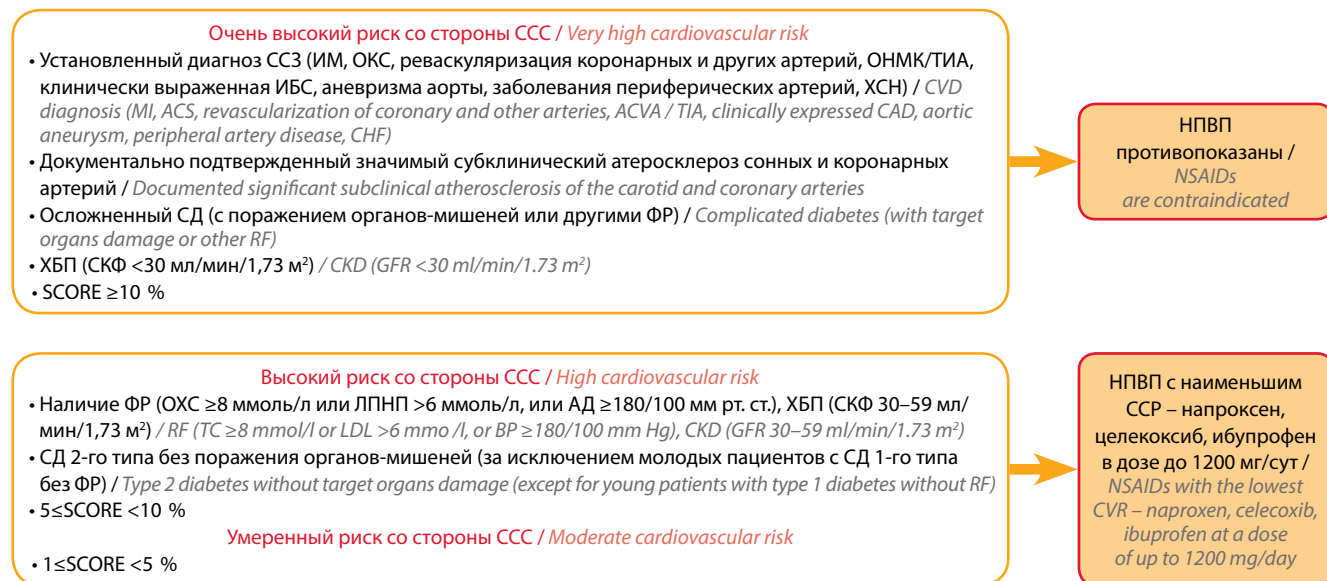


Рис. 6. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. ССС – сердечно-сосудистая система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ФР – факторы риска; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; SCORE – шкала оценки суммарного коронарного риска; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ССР – сердечно-сосудистый риск; АД – артериальное давление

Fig. 6. Algorithm for prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) depending on the risk of cardiovascular complications. CVD – cardiovascular disease; MI – myocardial infarction; ACS – acute coronary syndrome; ACVA – acute cerebrovascular accident; TIA – transient ischemic attack; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure; FR – risk factors; CKD – chronic kidney disease; GFR – glomerular filtration rate; SCORE – systematic coronary risk evaluation; TC – total cholesterol; LDL – low density lipoproteins; CVR – cardiovascular risk; BP – blood pressure

С учетом того, что отдельные препараты из группы селективных НПВП имеют достаточно высокую стоимость, сердечно-сосудистая безопасность и затраты пациента на лечение становятся основными факторами, влияющими на выбор наиболее подходящих ингибиторов ЦОГ-2 для пациентов [16].

Согласно клиническим рекомендациям при очень высоком сердечно-сосудистом риске противопоказаны любые НПВП. При умеренном и высоком риске предпочтительно назначение препаратов с наименьшим риском для ССС – таких как напроксен, цефекоксиб, ибупрофен в дозе до 1200 мг/сут (рис. 6) [2].

С первых дней назначения НПВП должен осуществляться контроль состояния пациента, поскольку риск для ССС увеличивается не только при длительном применении НПВП [39]. До назначения НПВП, а также через 2–4 нед после начала их приема необходимо контролировать АД и функцию почек [10].

Для пациентов с уже существующей АГ, получающих блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, следует рассмотреть добавление антигипертензивного препарата другого класса (например, блокатора медленных кальциевых каналов) или увеличение дозы принимаемых препаратов. Важно проконтролировать применение в случае необходимости антиагрегантов и статинов у больных, применяющих НПВП. Так, было показано, что у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, которые принимали

антиагреганты по соответствующим показаниям, ОР сердечно-сосудистых осложнений составлял 1,37 (95 % ДИ 0,68–2,74), тогда как у пациентов, не принимавших антиагреганты, – 1,79 (95 % ДИ 1,16–2,78) [40].

Использование НПВП должно быть ограничено минимальной эффективной дозой в течение кратчайшего времени, необходимого для контроля симптомов, при необходимости их длительного приема нужно соблюдать перерывы [41].

Особенно уязвимы в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений пожилые пациенты, у которых чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания, имеется возрастное снижение почечной функции, что увеличивает риск сердечно-сосудистых, гематологических и почечных НЯ. Большое значение имеет возможность сочетания принимаемых пожилыми пациентами АСК, антикоагулянтов и других препаратов, которые могут потенциально взаимодействовать с НПВП [42]. НПВП не рекомендованы пациентам старше 75 лет [43]. Однако в работе S.R. Kingsbury и соавт. показано, что в американской популяции пациентов с остеоартритом безрецептурные НПВП были наиболее часто применяемыми препаратами даже в возрасте старше 75 лет, – НПВП в этой возрастной группе принимали 26,8 % больных [44]. У пациентов старше 75 лет желательнее использовать местные НПВП вместо пероральных, поскольку данный способ применения ассоциируется с уменьшением риска системных НЯ.

Заключение

Не вызывает сомнения, что при выборе НПВП требуется очень осторожный подход. При наличии повышенного риска желудочно-кишечных осложнений, ассоциированных с приемом НПВП, предпочтение отдается селективным препаратам, причем как коксибы, так и традиционные селективные

НПВП продемонстрировали в исследованиях наилучший профиль безопасности. Для минимизации побочных эффектов со стороны ССС следует учитывать степень риска сердечно-сосудистых осложнений, результаты крупных клинических исследований, посвященных сравнению отдельных представителей НПВП.

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

- Rane M.A., Gitin A., Fiedler B. et al. Risks of cardiovascular disease and beyond in prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2020;25(1):3–6. DOI: 10.1177/1074248419871902.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1–29. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56:1–29. (In Russ.)].
- Lanas A., Garcia-Tell G., Armada B., Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med* 2011;9:38. DOI: 10.1186/1741-7015-9-38.
- Hawkey C.J. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(5):801–20. DOI: 10.1053/bega.2001.0236.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16(5):821–47. DOI: 10.18433/j3vw2f.
- Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4(5):605–21. DOI: 10.1586/ecp.11.36.
- Gunter B.R., Butler K.A., Wallace R.L. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017;42(1):27–38. DOI: 10.1111/jcpt.12484.
- Mason R.P., Walter M.F., McNulty H.P. et al. Rofecoxib increases susceptibility of human LDL and membrane lipids to oxidative damage: a mechanism of cardiotoxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(Suppl. 1):7–14. DOI: 10.1097/00005344-200605001-00003.
- Liu J.Y., Li N., Yang J. et al. Metabolic profiling of murine plasma reveals an unexpected biomarker in rofecoxib-mediated cardiovascular events. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(390):17017–22. DOI: 10.1073/pnas.1011278107.
- Szeto C.C., Sugano K., Wang J.G. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut* 2020;69(4):617–29. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319300.
- Han M.H., Nam J.H., Noh E., Lee E.K. Gastrointestinal risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents used in the treatment of osteoarthritis in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57(11):531–51. DOI: 10.5414/CP203377.
- Van der Linden M.W., van der Bij S., Welsing P. et al. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):668–73. DOI: 10.1136/ard.2007.087254.
- Curtis E., Fuggle N., Shaw S. et al. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019;36(Suppl. 1):25–44. DOI: 10.1007/s40266-019-00664-x.
- Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA study group. Meloxicam large scale international study safety assessment. *Br J Rheumatol* 1988;37(9):937–45. DOI: 10.1093/rheumatology/37.9.937.
- Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(3):165–87. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004.
- Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network meta-analysis comparing relatively selective cox-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Medicine(Baltimore)* 2015;94(40):1592. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging* 2019;36(Suppl. 1):15–24. DOI: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2013;22(6):559–70. DOI: 10.1002/pds.3437.
- Varas-Lorenzo C., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2011;20(12):1225–36. DOI: 10.1002/pds.2227.
- McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8(9):1001098. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001098.
- Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015;23(1):1–16. DOI: 10.1007/s10787-014-0225-9.
- Hocherl K., Endemann D., Kammerl M.C. et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Br J Pharmacol* 2002;136(8):1117–26. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704821.
- Qi Z., Hao C.M., Langenbach R.I., Breyer R.M. et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest* 2002;110(1):61–9. DOI: 10.1172/JCI14752.
- Bulut D., Liaghat S., Hanefeld C. et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation

- in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2003;21(9):1663–7. DOI: 10.1097/00004872-200309000-00015.
25. Sudano I., Flammer A.J., Roas S. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2012;14(4):304–9. DOI: 10.1007/s11906-012-0274-7.
 26. Liew J.W., Wård M.M., Reveille J.D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019. DOI: 10.1002/acr.24070.
 27. Krum H., Swergold G., Gammaitoni A. et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther* 2012;30(6):342–50. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00283.x.
 28. Andersohn F., Suissa S., Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113(16):1950–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602425.
 29. Fosbøl E.L., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(40):395–405. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104.
 30. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One* 2018;13(11):0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746.
 31. Bally M., Beauchamp M.E., Abrahamowicz M. et al. Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(1):69–77. DOI: 10.1002/pds.4358.
 32. Ungprasert P., Srivali N., Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Cardiol* 2016;39(2):111–8. DOI: 10.1002/clc.22502.
 33. Ungprasert P., Kittanamongchai W., Price C. et al. What is the “safest” non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Am Med J* 2012;3:115–23. DOI: 10.3844/amjsp.2012.115.123.
 34. White W.B. Cardiovascular risk, hypertension, and NSAIDs. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(1):36–43. DOI: 10.1007/s11926-007-0020-3.
 35. Aneja A., Farkouh M.E. Adverse cardiovascular effects of NSAIDs: driven by blood pressure, or edema? *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008;2(1):53–66. DOI: 10.1177/1753944707088184.
 36. Bäck M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J* 2012;33(150):1928–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr421 pmid:22108833.
 37. Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:4857. DOI: 10.1136/bmj.i4857.
 38. Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(1):3677. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-1-3677. [Tarlovskaya E.I., Mikhailova Yu.V. Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020;25(1):3677. (In Russ.)].
 39. FDA Drug Safety Communication. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>.
 40. Muñoz Olmo L., Juan Armas J., Gomariz García J.J. Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semergen* 2018;44(5):355–63. DOI: 10.1016/j.semerg.2017.07.004.
 41. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(Suppl 4):3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
 42. Barkin R.L., Beckerman M., Blum S.L. et al. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010;27(10):775–89. DOI: 10.2165/11539430-000000000-00000.
 43. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological. Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med* 2009;10(6):1062–83. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00699.x.
 44. Kingsbury S.R., Hensor E.M., Walsh C.A. et al. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther* 2013;15(5):106. DOI: 10.1186/ar4286.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 А.А. Клименко/A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>
 Д.А. Аничков/D.A. Anichkov: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании «Берингер Ингельхайм».
Financing. The work was performed with the support of Beringer Ingelheim.

Статья поступила: 26.03.2020. **Принята к публикации:** 30.03.2020.
Article submitted: 26.03.2020. **Accepted for publication:** 30.03.2020.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВУХ ФОРМ «КАРМОЛИСА» ДЛЯ ЛОКАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Л.Н. Денисов¹, В.Н. Сороцкая², Е.А. Леонова³, Л.В. Меньшикова⁴,
М.Л. Сухарева¹, С.И. Глухова¹, А.М. Лиля¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34 А;

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»; Россия, 300036 Тула, ул. Болдина, 128;

³ГБУЗ СО «Тольяттинская городская больница № 4»; Россия, 445000 Тольятти, ул. Механизаторов, 37;

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
Россия, 664049 Иркутск, м/р Юбилейный, 100

Контакты: Лев Николаевич Денисов lev-denisov1941@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость 2 лекарственных форм: жидкости и геля «Кармолис» у пациентов с остеоартритом коленного сустава, а также эффективность геля с применением ультрафонофореза.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 пациентов, разделенных на 2 группы в зависимости от методик применения локальных форм «Кармолиса». В 1-ю исследовательскую группу вошли 165 пациентов с остеоартритом коленного сустава (90 из них составили основную группу, 75 – контрольную), которым проводилось комплексное использование 2 локальных форм «Кармолиса». Во 2-й группе было 35 пациентов (20 человек в основной группе и 15 в контрольной). Пациентам основных групп назначали ультрафонофорез с гелем «Кармолис», а участникам контрольных – локально гель «Кармолис» на пораженный коленный сустав. Средний возраст пациентов 1-й исследовательской группы составил $62,7 \pm 8,5$ года, средний возраст участников контрольной группы – $61,4 \pm 8,7$ года, продолжительность болезни составила $10,1 \pm 4,7$ и $9,2 \pm 6,0$ года соответственно. Во 2-й группе средний возраст больных составил $60,1 \pm 12,8$ года; продолжительность болезни – $5,7 \pm 5,4$ года.

Пациентам 1-й основной группы ($n = 90$) на начальном этапе наряду со стандартной терапией локально наносили жидкость «Кармолис» на поверхность сустава путем втирания с последующим массажем. После полного всасывания жидкости наносили гель «Кармолис» также с последующим массажем. В группе сравнения ($n = 75$) стандартную терапию сочетали с использованием только жидкости «Кармолис» на II коленный сустав.

Пациентам 2-й основной группы ($n = 20$) был назначен ультрафонофорез с гелем «Кармолис». Клиническую эффективность оценивали по динамике суставных болей.

Результаты. На фоне применения 2 локальных форм «Кармолиса» отмечено статистически значимое уменьшение болей в суставе при движении в среднем с $61,8 \pm 14,2$ до $30,7 \pm 14,2$ мм ($p < 0,001$), в покое – с $49 \pm 19,9$ до $20,4 \pm 8,5$ мм ($p < 0,001$), при пальпации – с $38,7 \pm 10,4$ до $18,4 \pm 5,7$ мм ($p < 0,001$). Аналогичная динамика боли была выявлена и при оценке по WOMAC (Western Ontario McMaster Universities OA Index – шкала боли «Индекс выраженности остеоарита Университетов Западного Онтарио и МакМастера»). До начала лечения в 1-й основной группе уровень боли по WOMAC составил в среднем $240,5 \pm 39,8$, после окончания – $114,8 \pm 30,4$ ($p < 0,001$). В 1-й контрольной группе также отмечено уменьшение боли, но в значительно меньшей степени, чем в основной. По окончании курса лечения у пациентов обеих групп зафиксировано выраженное уменьшение признаков синовита, однако различий между группами не было. Дозу нестероидных противовоспалительных препаратов в основной группе удалось снизить у 70 (77,8 %) пациентов, в контрольной – у 50 (66,7 %). Переносимость обеих форм геля была очень хорошей и хорошей. Отмечено отсутствие нежелательных явлений.

Заключение. Согласно полученным результатам, включение комбинированной терапии жидкости и геля «Кармолис» приводит к значительному снижению суставных болей и выраженности синовита, улучшению функциональной способности суставов и общего состояния пациентов, что позволяет снизить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечены отличная и хорошая переносимость обеих локальных форм «Кармолиса».

Ключевые слова: остеоартроз, остеоартрит коленных суставов, синовит, жидкость «Кармолис», гель «Кармолис», ультрафонофорез, нестероидные противовоспалительные препараты, хондропротекторы, местная терапия, оценка активности остеоартрита по шкале Ликерта

Для цитирования: Денисов Л.Н., Сороцкая В.Н., Леонова Е.А. и др. Эффективность и переносимость комбинированного использования двух форм «Кармолиса» для локального применения у пациентов с остеоартритом коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования). Клиницист 2020;14(1–2):100–6.

DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-100-106



EFFICACY AND SAFETY OF TWO “CARMOLIS” FORMS FOR COMBINED LOCAL THERAPY OF KNEE OSTEOARTHRITIS: RESULTS OF A MULTICENTER CLINICAL TRIAL

L.N. Denisov¹, V.N. Sorotskaya², E.A. Leonova³, L.V. Men'shykova⁴, M.L. Sukhareva¹, S.I. Glukhova¹, A.M. Lila¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34 A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Tula State University; 128 Boldina St., Tula 300036, Russia;

³Tolyatti City Hospital Four; 37 Mekhanizatorov St., Tolyatti 445000, Russia;

⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Academy of Continuation of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 100 m/r Yubileiny, Irkutsk 664049, Russia

Objective – to evaluate efficacy and safety of “Carmolis” fluid and gel in patients with knee osteoarthritis, as well as the gel efficacy combined with ultraphonophoresis.

Materials and methods. The study included 200 patients, who were divided into 2 groups depending on the way of application of “Carmolis” forms. Group 1 included 165 patients with knee osteoarthritis (the main group included 90 patients, the control group – 75 patients), who underwent complex local treatment with 2 “Carmolis” forms. Group 2 included 35 patients (20 people in the main group and 15 in the control one). The main group received phonophoresis with “Carmolis” gel, and the control group received “Carmolis” gel locally on the affected knee joint. Patients' average age in group 1 was 62.7 ± 8.5 years, the average age in the control group was 61.4 ± 8.7 years, the disease duration was 10.1 ± 4.7 and 9.2 ± 6.0 years, respectively. In group 2 the average age and disease duration were 60.1 ± 12.8 and 5.7 ± 5.4 years, respectively.

At the initial stage 90 patients of the main group 1 were rubbed “Carmolis” fluid locally in the joint followed by massage. After the fluid absorbed completely, “Carmolis” gel was applied, followed by massage. In the comparison group (75 patients), standard therapy was combined only with “Carmolis” fluid applied on the II knee joint.

Twenty patients of the main group 2 were treated with phonophoresis combined with “Carmolis” gel. Clinical efficacy was assessed by pain dynamics.

Results. Treatment with two “Carmolis” local forms significantly decreased average on moving from 61.8 ± 14.2 to 30.7 ± 14.2 ($p < 0,001$), at rest – from 49 ± 19.9 to 20.4 ± 8.5 ($p < 0,001$), on palpation – from 38.7 ± 10.4 to 18.4 ± 5.7 ($p < 0,001$). A similar dynamics was also revealed during WOMAC assessment (Western Ontario McMaster Universities OA Index). Before the treatment start the average WOMAC pain level in the main group was 240.5 ± 39.8 , after the treatment – 114.8 ± 30.4 ($p < 0,001$). The control group also showed pain decrease, but to a much lesser extent than in the main one. At the end of the treatment course, patients of both groups demonstrated a pronounced decrease of synovitis signs, but there were no differences between the groups. The dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the main group was reduced in 70 (77.8 %) patients, in the control group – in 50 (66.7 %). The tolerability of both forms was very good and good. No adverse events were registered. Data on the effectiveness and safety of “Carmolis” gel combined with ultraphonophoresis are presented in the article.

Conclusion. According to the results, combined therapy using “Carmolis” liquid and gel significantly reduces joint pain and synovitis severity, increases joints' functional ability and improves patients' general condition, which allows reducing the dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Both “Carmolis” forms had excellent and good tolerability.

Key words: osteoarthritis, knee osteoarthritis, synovitis, “Carmolis” fluid, “Carmolis” gel, ultraphonophoresis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chondroprotectors, local therapy, Likert scale assessment of osteoarthritis activity

For citation: Denisov L.N., Sorotskaya V.N., Leonova E.A. et al. Efficacy and safety of two “Carmolis” forms for combined local therapy of knee osteoarthritis: results of a multicenter clinical trial. Klinitsist = The Clinician 2020;14(1–2):100–6. (In Russ.).

Введение

Остеоартрит (ОА) – самая распространенная форма заболевания суставов и основная причина инвалидности. В России насчитывается более 4 млн пациентов с установленным диагнозом ОА [1, 2]. Поскольку в эпидемиологических исследованиях распространенность заболевания оценивается в ограниченной популяции, число больных ОА в общей популяции может достигать 15 млн. В России частота ОА составляет более 5 : 1000 чело-

век в возрасте 18 лет и старше, первичная заболеваемость ОА неуклонно растет, и ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА [3]. Приблизительно 50 % больных ОА – пожилые люди с ограниченными физическими возможностями и частыми сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [2].

Для контроля активности заболевания и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, в руководствах

по лечению ОА наряду с обезболиванием рекомендуются препараты, замедляющие прогрессирование ОА. В многочисленных национальных и международных руководствах по лечению ОА анализируется уровень доказательности для каждого лечебного мероприятия, в нескольких рекомендациях определены приоритетные мероприятия и их последовательность [4–7]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА коленных суставов (ОАКС), который представляет собой практическое руководство для определения первоочередности лечебных мероприятий для врачей разных специальностей [4].

Несмотря на многочисленные рекомендации по лечению ОАКС, подготовленные Европейской антиревматической лигой (EULAR), Американской коллегией ревматологов (ACR), Международным обществом по изучению остеоартроза (OARSI), а также предложенный российскими ревматологами совместно с ведущими экспертами ESCEO алгоритм лечения ОАКС, многие вопросы тактики терапии остаются нерешенными [8]. Это касается не только оценки симптоматического и болезнемодифицирующего действия хондропротекторов, но и применения методов локальной терапии.

Имеется большой опыт успешного применения при болезнях опорно-двигательного аппарата жидкости и геля «Кармолис». Результаты проведенных клинических исследований подтвердили выраженный анальгезирующий и противовоспалительный эффект обеих форм «Кармолиса» при хорошей переносимости и отсутствии серьезных побочных действий.

Клиническое исследование эффективности и переносимости геля «Кармолис», проведенное в 7 ревматологических центрах и городских больницах России на 280 пациентах с ОАКС, еще раз подтвердило значительный клинический эффект геля «Кармолис» [9].

Благодаря разнообразному механизму действия и наличию многокомпонентной основы препарата для ревматологической практики представляет интерес расширить возможности его применения, в частности с использованием физиотерапевтических методик.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость 2 лекарственных форм – жидкости и геля «Кармолис» – у пациентов с ОАКС, а также эффективность геля «Кармолис» с применением ультрафонофореза.

Материалы и методы

В исследование были включены 200 пациентов, разделенные на 2 группы. В 1-й исследовательской группе участвовали 165 пациентов с ОАКС (157 женщин и 8 мужчин): 90 человек вошли в основную группу, 75 – в контрольную. Средний возраст всех пациентов

составил $62,7 \pm 8,5$ года, средний возраст участников контрольной группы – $61,4 \pm 8,7$ года, продолжительность болезни составила $10,1 \pm 4,7$ и $9,2 \pm 6,0$ года соответственно.

Распределение больных с различными стадиями ОАКС и степенью функциональной недостаточности суставов представлено в табл. 1. Статистически значимой разницы в данных показателях не выявлено.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование, n (%)

Table 1. Characteristics of patients included in the study, n (%)

Клиническая характеристика Clinical characteristics	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)	Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)
Женщины Women	84 (93,3)	73 (97,3)
Мужчины Men	6 (6,7)	2 (2,7)
Возраст (M ± σ), лет Age (M ± σ), years	62,7 ± 8,5	61,4 ± 8,7
Длительность заболевания (M ± σ), лет Disease duration (M ± σ), years	10,1 ± 4,7	9,2 ± 6,0
Рентгенологическая стадия (по Келлгрэну) Radiological grade (based on Kellgren scale)		
I	14 (15,6)	10 (13,3)
II	59 (65,6)	48 (64)
III	17 (18,2)	17 (22,7)
Функциональная недостаточность суставов: Joints functional failure		
I	23 (25,6)	16 (21,3)
II	52 (57,8)	45 (60)
III	15 (15,6)	14 (18,7)

Синовит диагностирован у 54 (60 %) пациентов основной и у 43 (58,3 %) больных контрольной группы. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП): ацеклофенак – 44 (26,6 %), нимесулид – 49 (29,7 %), мелоксикам – 47 (28,5 %), целекоксиб – 6 (3,6 %), диклофенак – 10 (6,1 %), аркоксиа – 9 (5,5 %), хондропротекторы – 70 (42,2 %) человек.

Жидкость «Кармолис» наносили на поверхность сустава размером 10×10 см путем втирания в кожу с последующим массажем. После полного всасывания жидкости наносили гель «Кармолис» – полоской длиной 4 см с последующим массажем на тот же сустав. Обе формы наносились до 4–5 раз в сутки. В группе сравнения применяли только жидкость 4 раза в сутки. Курс лечения составил 14 дней.

Во 2-й исследовательской группе применяли гель «Кармолис» с ультрафонофорезом (20 пациентов основной группы в возрасте $60,1 \pm 12,8$ года с длительностью болезни $5,7 \pm 5,4$ года) и только гель на пораженный сустав (15 пациентов контрольной группы в возрасте $62,7 \pm 8,8$ года с длительностью болезни $2,3 \pm 1,6$ года). Курс лечения – 10 дней. Наличие и выраженность синовита подтверждали ультразвуковым исследованием с помощью аппарата Aloka SSD 4000 (Япония) до начала лечения и в динамике через 14 дней.

Критериями включения были первичный ОА, возраст ≥ 50 лет, потребность в приеме НПВП (прием в течение как минимум 30 дней до начала исследования), а также подписанное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Клиническую эффективность геля «Кармолис» оценивали по динамике суставных болей в покое, при движении и пальпации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в миллиметрах, по опроснику WOMAC, выраженности синовита («выраженный, умеренный, слабовыраженный, отсутствует»), общей оценке активности заболевания, по мнению пациента и врача (шкала Ликерта, включающая 5 категорий: очень хорошее состояние, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое). Также учитывали время появления лечебного эффекта, продолжительность действия, возможность снижения суточной дозы НПВП. Проводили регистрацию неблагоприятных реакций.

Данные обработаны с помощью программы Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). Для описания количественных переменных учитывали число пациентов, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Для анализа значимости различий использовали непараметрические критерии Вилкоксона, Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считались различия, достигнутые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й исследовательской группе статистически значимых различий в оценке интенсивности боли по ВАШ между основной и контрольной группами в начале исследования не выявлено (табл. 2).

До начала исследования средний уровень боли при движении составил $61,8 \pm 14,21$ мм, в покое – $49 \pm 19,9$ мм, при пальпации – $38,7 \pm 10,4$ мм. На фоне применения комбинированной терапии (основная группа) уже к 6–7-му дню была отмечена тенденция к снижению показателей, а к окончанию терапии наблюдалось статистически значимое достоверное снижение боли при движении до $29,09 \pm 19,8$ мм ($p < 0,001$), в покое – до $15,45 \pm 10,5$ мм ($p < 0,001$), при пальпации – до $15,54 \pm 6,7$ мм ($p < 0,001$).

Пациенты контрольной группы применяли только жидкость «Кармолис». За время наблюдения также отмечено уменьшение боли в коленном суставе ($p < 0,01$), однако при использовании комбинированной терапии клиническое улучшение было более значимым (табл. 3).

Таблица 2. Исходные показатели уровня боли по визуальной аналоговой шкале у пациентов исследуемой и контрольной групп

Table 2. Initial characteristics of pain level on the visual analogue scale in patients of the study and control groups

Показатели боли (M ± σ) Pain characteristics (M ± σ)	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)	Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)	p
Боль при движении, мм Pain during movement, mm	$61,8 \pm 14,2$	$57,1 \pm 10,4$	0,018
Боль в покое, мм Pain at rest, mm	$49 \pm 19,9$	$42,9 \pm 10,4$	0,018
Боль при пальпации, мм Pain on palpation, mm	$38,7 \pm 10,4$	$37,9 \pm 13$	0,661

Аналогичная динамика выявлена и при оценке боли по индексу WOMAC. В основной группе общий уровень боли составил до начала лечения $240,5 \pm 39,8$ мм, после окончания – $114,8 \pm 30,4$ мм ($p < 0,001$). В контрольной группе также отмечена положительная динамика, но в меньшей степени ($p < 0,01$). Выраженный клинический эффект отмечен и во влиянии на функциональные способности суставов: ограниченные подвижности уменьшилось в 2 раза после лечения основной группы с $115,7 \pm 37$ до $56,2 \pm 22,8$ мм ($p < 0,001$), в контрольной – с $115 \pm 19,1$ до $75,3 \pm 11,2$ мм ($p < 0,01$). Под влиянием проводимой терапии отмечена статистически значимая положительная динамика в отношении выполнения повседневной деятельности – до лечения данный показатель составил $754,1 \pm 147$ мм, после лечения – $386 \pm 96,8$ мм ($p < 0,001$), в контрольной группе до лечения было $702,1 \pm 121,2$ мм, после – $478 \pm 88,4$ мм ($p < 0,01$) (табл. 4).

Исходно группы были сопоставимы по боли ($p > 0,05$), ограничению подвижности ($p > 0,05$), отмечались статистически значимые различия в затруднении выполнения повседневной деятельности ($p = 0,0154$).

Оценка эффективности исследуемой терапии с точки зрения пациента и врача (шкала Ликерта) показала, что пациенты основной группы отметили после проведенного лечения категории «очень хорошо» и «хорошо» в 51,1 % случаев, тогда как до лечения преобладали только категории «удовлетворительно», «плохо» и «очень плохо». После лечения в обеих группах пациенты категорию «очень плохо» не отметили (табл. 5).

Таблица 3. Динамика уровня боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов исследуемой группы

Table 3. Dynamics of pain level on the visual-analogue scale in patients of the study group

Показатели боли (M ± σ) Pain characteristics (M ± σ)	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)			Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)		
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p (динамика) p (dynamics)	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p (динамика) p (dynamics)
Боль при движении, мм Pain during movement, mm	61,8 ± 14,2*	30,7 ± 14,2**	<0,001	57,1 ± 10,4*	36,4 ± 6,0**	<0,01
Боль в покое, мм Pain at rest, mm	49 ± 19,9*	20,4 ± 8,5**	<0,001	42,9 ± 10,4*	35,7 ± 8,7**	<0,01
Боль при пальпации, мм Pain on palpation, mm	38,7 ± 10,4	18,4 ± 5,7**	<0,001	37,9 ± 13	22,1 ± 6,0**	<0,01

*Статистически значимые различия между группами до лечения; **статистически значимые различия между группами после лечения

*Statistically significant differences between groups before treatment; **statistically significant differences between groups after treatment

Таблица 4. Динамика показателей по индексу WOMAC

Table 4. Characteristics' dynamics on the WOMAC index

Показатель (M ± σ) Characteristic (M ± σ)	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)			Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)		
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
Боль, мм Pain, mm	240,5 ± 39,8	114,8 ± 30,4	<0,001	222,8 ± 32,9	155,1 ± 21,6	<0,01
Ограничение подвижности, мм Movement restriction, mm	115,7 ± 37	56,2 ± 22,8	<0,001	115 ± 19,1	75,3 ± 11,2	<0,01
Затруднение в выполнении повседневной деятельности, мм Difficulty with everyday tasks, mm	754,1 ± 147	386 ± 96,8	<0,001	702,1 ± 121,2	478 ± 88,4	<0,01

Таблица 5. Оценка эффективности исследуемой терапии по мнению пациентов (шкала Ликерта), n (%)

Table 5. Evaluation of the therapy efficacy according to patients (Likert scale), n (%)

Показатели активности болезни Characteristics of disease activity	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)		Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Очень хорошо Excellent	—	2 (2,2)	—	—
Хорошо Good	—	44 (48,9)	—	32 (42,7)
Удовлетворительно Fair	42 (46,7)	42 (46,7)	35 (46,7)	40 (53,3)
Плохо Poor	31 (34,4)	2 (2,2)	29 (38,7)	3 (4)
Очень плохо Very poor	17 (18,9)	—	11 (14,6)	—

Таблица 6. Оценка эффективности исследуемой терапии по мнению врача (шкала Ликерта), n (%)

Table 6. Evaluation of the therapy efficacy according to a doctor (Likert scale), n (%)

Показатели активности болезни Characteristics of disease activity	Исследуемая группа (n = 90) Main group (n = 90)		Контрольная группа (n = 75) Control group (n = 75)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Очень хорошо Excellent	–	2 (2,2)	–	–
Хорошо Good	–	45 (50)	–	24 (32)
Удовлетворительно Fair	37 (41,1)	41 (45,6)	30 (40)	48 (64)
Плохо Poor	42 (46,7)	2 (2,2)	40 (53,3)	3 (4)
Очень плохо Very poor	11 (12,2)	–	5 (6,7)	–

Оценка врачом эффективности исследуемой терапии практически полностью совпала с оценкой пациента (табл. 6).

Несомненный интерес представляет динамика синовита на фоне проводимого лечения. Выявлено обратное развитие выраженного и умеренного синовита в обеих группах практически в 2,5 раза. В основной группе до лечения отсутствовал синовит у 36 (40 %) пациентов, после лечения – у 54 (60 %) больных. В контрольной группе – у 32 (42,7 %) пациентов до лечения и у 39 (52 %) после лечения.

Полученные данные подтверждают, что локальная терапия гелем и жидкостью «Кармолис» обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным действием. На фоне проводимой терапии удалось снизить дозу НПВП в основной группе у 70 (77,8 %) из 90 пациентов, тогда как в контрольной – у 50 (66,7 %) из 75; $p = 0,115$.

Время впитывания в кожу как жидкости, так и геля «Кармолис» при локальной терапии составило от 30 с до 5 мин. Появление лечебного эффекта в основной группе отмечено через 15–20 мин, в контрольной – спустя 20–30 мин, продолжительность действия препаратов составила от 3 до 5 ч в исследовательской группе и от 2 до 3 ч в контрольной.

Переносимость терапии как «отличную» и «хорошую» по мнению врачей отметили 96 %, по мнению больных – 100 %. Врачи в обеих группах отметили переносимость геля и жидкости «Кармолис» и в комплексной, и в монотерапии как «отличную» в 62,2 %, «хорошую» – в 36,7 %, «удовлетворительную» – в 1,1 % случаев. По мнению пациентов «отличная» переносимость составила 67,2 %, «хорошая» – 32,8 %. Ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов.

Во 2-й основной исследовательской группе (n = 20) применяли ультрафонофорез с гелем «Кармолис», в контрольной группе (n = 15) пациентам назначали локально гель «Кармолис». Курс лечения в обеих груп-

пах составил 10 дней. До начала исследования уровень боли по ВАШ при движении составил $51 \pm 5,0$ мм, в покое – $56 \pm 6,1$ мм, при пальпации – $33 \pm 9,1$ мм. По окончании курса ультрафонофореза наблюдалось статистически значимое снижение боли при движении до $18 \pm 2,8$ мм ($p < 0,001$), в покое – до $15,45 \pm 10,5$ мм ($p < 0,001$), при пальпации – до $15,54 \pm 6,7$ мм ($p < 0,01$). У пациентов контрольной группы за время наблюдения также отмечалось уменьшение боли в коленном суставе, однако в основной группе клиническое улучшение было более значительным.

Аналогичная динамика выявлена при оценке боли по WOMAC. До начала лечения в основной группе уровень боли составил в среднем $208 \pm 19,3$ мм, после окончания курса лечения он снизился до $101 \pm 12,8$ мм ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по динамике двигательной активности и повседневной деятельности между группами не наблюдалось. Пациенты обеих групп отметили отсутствие каких-либо нежелательных явлений.

Заключение

Комплексное применение жидкости и геля «Кармолис» при ОАКС показало более выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие в сравнении с монотерапией жидкостью «Кармолис». Отмечено быстрое наступление лечебного эффекта и более продолжительное действие при совместном назначении обеих лекарственных форм. Комплексное применение позволило в меньшие сроки и в большем количестве случаев уменьшить дозы НПВП. Включение ультрафонофореза в комплексную терапию ОАКС способствует повышению эффективности лечения. С учетом полученных результатов внедрение в клиническую практику новых методик применения локальных форм препарата «Кармолис» расширяет возможности комплексной терапии ОАКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространения ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10Б в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология 2012;50(3):10–2. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-2. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2012;50(3):10–2. (In Russ.)].
2. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология 2015;53(2):120–4. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124. [Balabanova R.M., Erdes Sh.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2015;53(2):120–4. (In Russ.)].
3. Фоломеева О.А., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008;46(4):4–13. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-4. [Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes S.F. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2008;46(4):4–13. (In Russ.)].
4. Bruyere O., Cooper C., Pellitier J.P. et al. An algorithm recommendations for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from the task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014;44(3):253–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
5. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(4):465–74. DOI: 10.1002/acr.21596.
6. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22(3):363–88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
7. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: Care and Management in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
8. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология 2016;54(6):641–53. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653. [Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.S. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: a consensus statement of leading russian and esceo osteoarthritis experts. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2016;54(6):641–53. (In Russ.)].
9. Денисов Л.Н., Зборовская И.А., Завадовский Б.В. и др. Эффективность и переносимость геля «Кармолис» в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов (по результатам многоцентрового клинического исследования). Научно-практическая ревматология 2015;(53)6:619–23. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-619-623. [Denisov L.N., Zborovskaya I.A., Zavadovskiy B.V. et al. The efficacy and safety of Carmolis gel in the combination therapy of knee osteoarthritis: results of a multicenter clinical trial. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):619–23. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.Н. Денисов/L.N. Denisov: <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>
 В.Н. Сорочкая/V.N. Sorotskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>
 Л.В. Меньшикова/L.V. Men'shykova: <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>
 С.И. Глухова/S.I. Glukhova: <https://orcid.org/0000-0002-4825-0869>
 А.М. Ли́ла/A.M. Lila: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования № 24 от 11.10.2018 г. одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The research protocol No. 24 of 11.10.2018 was approved by the Committee on Bioethics of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 01.04.2020. **Принята к публикации:** 16.04.2020.
Article submitted: 01.04.2020. **Accepted for publication:** 16.04.2020.

МАТЕРИАЛЫ

КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ*

VIII юбилейной научно-практической конференции
«Нестеровские чтения» с международным участием,
посвященной 110-летию кафедры факультетской терапии
им. академика А.И. Нестерова

18–19 сентября 2020 г.
г. Москва

*Материалы не рецензировались и публикуются в оригинальной авторской редакции

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ПБС – первичный билиарный склероз
АНФ – антинуклеарный фактор	ПИД – первичный иммунодефицит
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела	ПФС – плюснефаланговое сочленение
АСТ – аспаратаминотрансфераза	РА – ревматоидный артрит
АТ – антитела	РКТ – рентгеновская компьютерная томография (томограмма)
АФС – антифосфолипидный синдром	РПМА – ревматическая полимиалгия
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду	РФ – ревматоидный фактор
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время	СКВ – системная красная волчанка
БАК – биохимический анализ крови	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ГИБТ – гено-инженерная биологическая терапия	СМП – скорая медицинская помощь
ГКБ – городская клиническая больница	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ГПА – гранулематоз с полиангиитом	СРБ – С-реактивный белок
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ССВР – синдром системной воспалительной реакции
дсДНК – двуспиральная ДНК	ССД – системная склеродермия
ДЭФ – эозинофильный фасциит	ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФГДС – фиброгастроуденоскопия
ИЛ – интерлейкин	ФК – функциональный класс
КТ – компьютерная томография (томограмма)	ФН – функциональная недостаточность
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ФНО- α – фактор некроза опухоли α
МПО – миелопероксидаза	ХБП – хроническая болезнь почек
МРТ – магнитно-резонансная томография	ХПН – хроническая почечная недостаточность
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	ЦНС – центральная нервная система
НФС – нарушение функции сустава	ЦФ – циклофосфамид
ОА – остеоартрит	ЧДД – частота дыхательных движений
ОАК – общий анализ крови	ЧСС – частота сердечных сокращений
ОГК – органы грудной клетки	ЩФ – щелочная фосфатаза
ОИМ – острый инфаркт миокарда	ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	ЭКГ – электрокардиография
ОПП – острое почечное повреждение	ЭхоКГ – эхокардиография
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	ЭхоКС – эхокардиоскопия
	Rg – рентгенография
	HbA _{1c} – гликированный гемоглобин

СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА I ТИПА С ДОМИНИРОВАНИЕМ В ДЕБЮТЕ СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

А.Н. Азарова¹, Н.А. Лукьянова¹, Т.Б. Касатова¹,
С.Л. Постникова¹, С.Д. Косюра¹, М.А. Громова¹,
Ю.Б. Червякова¹, А.А. Копелев¹,
А.В. Григорьянц², Я.А. Лень^{1, 2}

¹Кафедра факультетской терапии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №29
им. Н.Э. Баумана», Москва
e-mail: nataluk1998@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай аутоиммунного гепатита с доминированием в дебюте системных проявлений.

Материалы и методы. *Больная С., 45 лет, находилась в 4-м терапевтическом отделении ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана с 22.10.19 с жалобами на отек нижних конечностей, увеличение живота, кровоточивость десен, анорексию, слабость. В 2003 г. в ходе второй беременности (первая без патологии) отметила крупные эритематозные элементы с тенденцией к слиянию и мокнутию, в основном на лице и зоне декольте, боль в кистях с распространением на все суставы, из-за которой не могла себя обслуживать. Проведенный в НИИР им. В.А. Насоновой анализ показал положительный антинуклеарный фактор (АНФ), был установлен диагноз системной красной волчанки (СКВ) и начато лечение глюкокортикостероидами (ГКС) с азатиоприном. Симптомы стихли в пределах года, и вся терапия постепенно была отменена. В июле 2018 г. эпизод беспричинной иктеричности кожи, склер, тошноты, слабости купировался самостоятельно. В ноябре того же года наступило ухудшение: возникли и стали нарастать жалобы, аналогичные таковым в настоящую госпитализацию, но температуру тела больная не контролировала. После лечения в Больнице Центросоюза в эпикризе указаний на лихорадку нет, однако отмечено повышение С-реактивного белка без контроля, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) выявлены асцит и гидроторакс справа, установлен диагноз цирроза печени.*

На фоне терапии гепатопротекторами, диуретиками, лапароцентеза и плевральной пункции разрешен гидроторакс. Симптомы уменьшились, но с января 2019 г. снова стали нарастать, однако за помощью больная не обращалась, не лечилась. В связи с утратой способности к самообслуживанию по скорой медицинской помощи госпитализирована в 4-е терапевтическое отделение ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана. В приемном отделении отмечена температура тела до 38 °С, сохранявшаяся до терапии ГКС. За время болезни маркеры вирусных гепатитов стойко отрицательны. Прием гепатотоксичных средств отрицает. Нет стигм алкоголизма, поражения почек и антифосфолипидного синдрома (АФС).

Результаты. *Анализ крови: анемия 95 г/л, лейкоциты 3,2, тромбоцитопения 141 × 10⁹/л, СОЭ 58 мм/ч, гипоальбуминемия 23 г/л с гиперсекрецией поликлональных иммуноглобулинов (Ig) G, билирубинемия 45,7 мкмоль/л за счет обеих фракций, аспаратаминотрансфераза — 43, лактатдегидрогеназа — 636 ед/л, С-реактивный белок — до 45,88 мг/л, гипокоагуляция в виде снижения протромбина (по Квику) до 50 %. По программе онкопоиска: при УЗИ и КТ с контрастированием подтверждены гепатоспленомегалия, портальная гипертензия с рецидивом асцита, гидроторакса справа, в связи с чем повторно проведен лапароцентез. Эндоскопическое исследование: варикозное расширение вен пищевода I степени, прочие отделы желудочно-кишечного тракта без значимых изменений. В асцитической жидкости патогенов, в том числе атипичных клеток, нет. Гинекологом профильная патология исключена. Таким образом, у больной явления, с одной стороны, неясного генеза гепатита в анамнезе с исходом в цирроз, с другой — системные, к моменту поступления в виде лихорадки и лабораторных признаков воспаления, но ранее сходные с СКВ.*

В свете новых данных сомнение в последнем диагнозе вызывало наличие нетипичного для нее поражения печени с отсутствием патологии почек и АФС. Единственной диагностической концепцией, наиболее полно и непротиворечиво объяснявшей имеющиеся данные, стал аутоиммунный гепатит I-го типа (волчаночноподобный), и был сформулирован основной диагноз: аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени (класс С по Чайлду—Пью). Осложнение: портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром, гепатоспленомегалия, гипоальбуминемия, варикозное расширение вен пищевода I степени.

С учетом отсутствия технической возможности определение специфических антител (АТ) и биопсия печени не проведены, к терапии добавлены ГКС, на фоне чего отмечаются стойкий регресс всех симптомов, нормализация температуры тела и лабораторных показателей, восстановление активности пациентки.

Заключение. Несмотря на отсутствие возможности провести определение специфических АТ и биопсию печени, анализ клинико-анамнестических данных позволил уверенно установить причину имеющихся явлений — аутоиммунный гепатит I-го типа с исходом в цирроз печени — и, назначив патогенетическое лечение, улучшить состояние больной.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ И АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Е.Ю. Акулинушкина¹, Э.Ф. Исхакова¹, С.А. Лапшина¹,
О.Ю. Фахрутдинова², Г.М. Исламова²,
Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница»
Минздрава Республики Татарстан, Казань
e-mail: katewenterly@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай наследственной тромбофилии и АФС у молодой женщины.

Материалы и методы. Пациентка П., 45 лет, была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) РКБ г. Казань в ноябре 2019 г. в связи с анурией, азотемией, выраженной одышкой с острым почечным повреждением (ОПП) вероятного токсического генеза.

Результаты. Из анамнеза известно, что у пациентки в возрасте 21 года беременность закончилась преждевременными родами на сроке 28 нед живым плодом массой 1500 г, выявлен волчаночный антикоагулянт. Данная беременность была единственной. В 41 год возникли рецидивирующие артериальные тромбозы в бассейне правой бедренной артерии, а в 42 года — в бассейне левой бедренной артерии с дальнейшим развитием некроза нижних конечностей, что в связи с несвоевременным обращением за медицинской помощью и несоблюдением рекомендаций в обоих случаях привело к ампутациям правой и левой нижних конечностей в 2015 и 2016 гг. соответственно. В связи с рецидивирующими тромбозами женщина была обследована гематологом с диагнозом первичного АФС с циркуляцией волчаночного антикоагулянта, АТ к аннексину в низком титре, тромбофилии смешанного генеза (генетическая предрасположенность к тромбофилии 4G-4G — гомозигота, патология по SERPINE1 (PAI-1): —675 5G-4G); отмечены снижение протеина С и гипергомоцистеинемия. После перенесенных ампутаций нижних конечностей больная не принимала антикоагулянты, антиагреганты, продолжала злостное курение и злоупотребление алкоголем, от протезов отказалась. На этом фоне в возрасте 44 лет развился острый инфаркт миокарда (ОИМ) без подъема сегмента ST. Образ жизни не поменяла. В ноябре 2019 г. возник приступ клонико-тонических судорог с выделением пены изо рта на фоне алкогольного опьянения. При этом пациентка была заторможена, отмечались анурия, отеки лица, конечностей, отек легких, гематомы по всему телу, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления (АД) до 170/65 мм рт. ст. Был проведен поиск причин ОПП, геморрагического синдрома. Выявлены повышение креатинина (447 мкмоль/л), мочевины (14,9 ммоль/л), анемия (гемоглобин (Hb) 86 г/л), тромбоцитопения (73×10^9 /л). На коагулограмме обна-

ружены повышенная склонность к тромбообразованию (растворимые фибринмономерные комплексы — 21 мг %, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 23,6 с, антитромбин III — 48 %), угнетение фибринолитической системы (XIIa-зависимый фибринолиз — 30 мин). На рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов брюшной полости (ОБП), выполненной вследствие абдоминального болевого синдрома, были обнаружены тромбоз брюшной аорты на уровне отхождения почечных артерий, инфаркт левой почки. Уменьшение размеров почек на РКТ, УЗИ свидетельствовало о наличии у пациентки хронической болезни почек до развития ОПП. С учетом анамнеза был предположен катастрофический АФС, но волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину, к β_2 -гликопротеину не обнаружены. Ложноотрицательный результат возможен на фоне массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой, уремии, прогрессирующего тромбообразования. Другие иммунологические нарушения отсутствовали. Дополнительно в связи с судорожным синдромом проведена магнитно-резонансная томография (МРТ), по данным которой исключено острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Проводилась интенсивная терапия: ежедневные инфузии плазмы с гепарином, эритроцитарной массы, антибиотикотерапия, многократный эндогемостаз желудочно-кишечных кровотечений, заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа. Терапия была эффективна. Пациентка выписана с улучшением, продолжает заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа по месту жительства.

Заключение. Клинический случай отражает тяжесть патологии при сочетании приобретенной тромбофилии (АФС), генетических дефектов гемостаза (наследственная тромбофилия) и экзогенных факторов риска тромбоза (этанол, курение). В данном случае можно думать об остром тромбозе как об основной причине развития ОПП, возникшего на фоне токсической хронической болезни почек.

РЕДКИЙ СИНДРОМ КАК ПРИЧИНА ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕГО СОСТОЯНИЯ У МУЖЧИНЫ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Ю.В. Алонцева, Д.И. Вовк, И.А. Дуванов
ГБУЗ «Городская клиническая больница №4
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
e-mail: duvanov_ia@inbox.ru

Цель работы — описать клинический случай диагностического поиска АФС у мужчины молодого возраста.

Материалы и методы. Пациент П., 30 лет, с юношеского возраста страдает артериальной гипертензией с максимальным АД 160/90 мм рт. ст. В 1995 г. перенес оперативное вмешательство по ушиванию дефекта межпредсердной перегородки. В 2002 г. выполнена имплантация

электрокардиостимулятора по поводу синдрома слабости синусового узла. В течение нескольких лет страдает пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Несмотря наотягощенный соматический статус, имеет длительный стаж курения.

Результаты. 27.08.19 пациент обратился в Университетскую клиническую больницу №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова по поводу фибрилляции предсердий, где проведена электрокардиоверсия. От дальнейшего стационарного лечения отказался. Ночью 28.08.19 narosла слабость, пациент отметил снижение АД до 80/60 мм рт. ст., в связи с чем госпитализирован в ГКБ №4. Из-за нарастающей дыхательной недостаточности, высокого систолического давления в легочной артерии (70 мм рт. ст.) и уровня Д-димера (1783 нг/мл) проведена ангиопульмонография. Выявлены тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и признаки инфаркт-пневмонии. С учетом неэффективности проводимой терапии ривароксабаном больной переведен на эноксапарин натрия. Достигнут положительный эффект. Однако 15.09.19 появились кашель, субфебрильная температура, боль в правой подлопаточной области при глубоком вдохе. Диагностические мероприятия подтвердили рецидив субмассивной ТЭЛА. В поисках источника тромбообразования проведена эхокардиография (ЭхоКГ) для исследования электродов электрокардиостимулятора. Выявлено округлое образование 1,3 × 0,5 см на одном из электродов в полости правого предсердия, флотирующее с током крови. Назначен варфарин с положительным эффектом. На фоне проводимой терапии 06.12.19 пациент госпитализирован в тяжелом состоянии с кровохарканьем, гипертермией, гипотонией. Ангиопульмонография и сцинтиграфия легких показали двустороннюю массивную ТЭЛА. На бронхоскопии – разрыв слизистой оболочки верхнедолевого бронха справа, профузное артериальное легочное кровотечение. Развившееся состояние потребовало дальнейшего диагностического поиска. Наличие таких факторов риска, как курение, ранний атеросклеротический процесс (атеросклероз общих бедренных и брахиоцефальных артерий), артериальная гипертензия, позволяло заподозрить синдром Черджа–Стросса. Но отсутствие диагностических критериев, кроме инфильтративных изменений в легких на компьютерной томограмме, включало данный синдром. На основании анамнеза и лабораторных данных (АЧТВ – 50,3 с, протромбиновое время – 25,2 с, протромбиновый индекс – 53,9 %, агрегация тромбоцитов 49 %) проведено генетическое исследование системы гемостаза. Выявлен гетерозиготный полиморфизм фибриногена β (FGB beta-455 – GA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-I (SERPI-NEI) – 675–4G4G). Иммунологический анализ показал повышенные титры антиb2-гликопротеина (60,1) и АТ к кардиолипину (37,2). На основании обобщенных данных сформулирован диагноз: вероятный АФС, тромбофилия.

Заключение. В случае рецидивирующих тромбозов следует осуществить забор крови для обнаружения вы-

соких титров АТ к b2-гликопротеину I, кардиолипину, волчаночных АТ (не менее 2 раз в течение 12 нед), а также необходимо инструментальное подтверждение сосудистого тромбоза. Кроме того, следует привлечь гематолога для исследования системы гемостаза и кардиохирурга для возможной замены электрокардиостимулятора у пациентов с похожими анамнезом и клинической картиной.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕБУКСОСТАТА У БОЛЬНОЙ С ТОФУСНОЙ ПОДАГРОЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

А.В. Антипова, А.И. Позднякова, О.Ю. Майко

Кафедра поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Оренбург

e-mail: angela.333@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай хронической тофусной подагры в сочетании с артериальной гипертензией, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. Пациентка А., 55 лет, обратилась в поликлинику с жалобами на сильные боли, припухлость, гиперемию в области правых голеностопного и I плюснефалангового суставов, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов II, III и V пальцев правой кисти, II и III пальцев левой кисти. Больна с 2013 г., когда впервые стала отмечать развитие артрита проксимальных и дистальных суставов II и III пальцев левой кисти, затем артрита II пальца правой кисти, которые возникали остро, по ночам, сопровождалась сильной болью, припухлостью, купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (мовалис в течение 3–5 дней). На протяжении последующих 3 лет (2013–2016 гг.) артриты суставов кистей и стоп развивались 2 раза в год. В 2016 г. у пациентки в области проксимального сустава III пальца правой кисти сформировался подкожный тофус. При обострении артрита больная принимала НПВП. В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия в течение 10 лет, в последние 2 года стала отмечать отеки на голенях и одышку при ходьбе в гору. В связи с периодическими отеками в области голеней рекомендован постоянный прием индапамида 2,5 мг в день, верошпирона 100 мг/сут, эналаприла 20 мг/сут. Диуретики принимала регулярно в течение последующих 2 лет. В период 2016–2018 гг. наблюдалось увеличение приступов обострения артрита с вовлечением коленных, голеностопных, локтевых суставов, мелких суставов кистей и стоп с образованием над ними тофусов. Пациентка регулярно принимала НПВП, но стала отмечать усиление отеков.

Результаты. В марте 2019 г. при обследовании уровень мочевины крови составил 685 мкмоль/л (норма 360 мкмоль/л), С-реактивный белок (СРБ) 15 мг/л,

ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, Hb 126 г/л, лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/ч, креатинин 106 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 80 мл/мин. На рентгенограммах кистей и стоп выявлены кистовидные просветления костной ткани в области основания проксимальной и дистальной фаланги I пальца правой стопы — симптом «пробойника». По данным УЗИ почек экзогенность повышена, в правой почке визуализируются конкременты от 4 до 6 мм в диаметре. Пациентке назначен аллопуринол в начальной дозе 50 мг/сут с последующим увеличением дозы до 400 мг/сут в связи с повышением уровня мочевой кислоты. Однако пациентка стала отмечать побочную реакцию на прием препарата в виде крапивницы. На основании клинических данных был установлен диагноз: подагра, хроническое течение, хронический полиартрит, тофусная форма; подагрическая нефропатия; нефролитиаз; хроническая почечная недостаточность 0-й степени, нарушение функций суставов (НФС) II степени. С учетом тяжелого хронического течения и наличия плохой переносимости аллопуринола пациентка была переведена на прием фебуксостата 80 мг/сут. Ей была рекомендована гипопуриновая диета, полностью отменены мочегонные препараты. Назначен лозартан в дозе 100 мг/сут. В течение последующих 6 мес у пациентки был достигнут целевой уровень мочевой кислоты в крови — 340 мкмоль/л, креатинина — 86 мкмоль/л, СКФ — 96 мл/мин. Нерегулярно (не чаще 1 раза в 1–2 нед) пациентка использовала нимесулид в связи с возникающими артралгиями. В этот же период исчезли мелкие тофусы в области межфаланговых суставов кистей. Пациентка отмечает значительное улучшение функционального и эмоционального состояния на фоне терапии фебуксостатом.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует опыт усиленной терапии тяжелой хронической тофусной подагры на фоне коморбидной сердечно-сосудистой патологии в амбулаторных условиях. На фоне приема фебуксостата отмечены нормализация уровня мочевой кислоты, уменьшение атак артрита, улучшение функционального состояния.

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А. Р. Арутюнян¹, Е. И. Шмидт², П. В. Новиков²,
Т. К. Логинова³, Н. А. Шостаков³

¹Кафедра внутренних болезней «ЕГМУ им. Мхитара Гераци»,
«Ревматология», Армения, Ереван;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1
им. Н. И. Пирогова», Москва;

³кафедра факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: annieharutyunian@gmail.com

Цель работы — описать клиническое наблюдение системной склеродермии (ССД) с неоднозначными клиническими проявлениями, которые обуславливают трудность диагностики и лечения данного случая.

Материалы и методы. Пациентка Д., 62 лет, с марта 2018 г. отметила повышение температуры тела до 39 °С, кашель со скудной мокротой, боль в горле, а также боль и припухание левого лучезапястного сустава. Была госпитализирована в терапевтическое отделение. В ходе обследования выявлен стойкий лейкоцитоз (21–16–43–14 тыс.). По данным КТ органов грудной клетки (ОГК) отмечены диффузные интерстициальные изменения легких, утолщение и расширение стенок бронхов. По данным спирометрии — значительное снижение жизненной емкости легких, умеренное нарушение проходимости дыхательных путей. Была проведена терапия: комбинация линкомицина 1800 мг/сут и цефепима 2 г, доксициклин 100 мг 2 раза в день. Пациентка выписана с диагнозом: серопозитивный ревматоидный артрит (РА), суставно-висцеральная форма с поражением кожи, легких. При амбулаторном обследовании в мае 2018 г. в анализе крови выявлены лейкоциты 23×10^9 /л, СОЭ 83 мм/ч, АТ циклического цитруллинового пептида (АЦЦП) — отрицательно. По данным рентгенографии (Rg) придаточных пазух носа — двусторонний пансинусит. Тогда же отмечены онемение и посинение II, III, IV пальцев правой кисти. В июне 2018 г. больная госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, где были диагностированы ССД, лимитированная форма, подострое течение (фиброзирующий альвеолит, внутригрудная лимфаденопатия, нефрит, синдром Рейно, дигитальный некроз, артрит, положительные АТ Ro52, легочная артериальная гипертензия I степени; II функциональный класс (ФК) NYHA); нефропатия смешанного генеза; хроническая болезнь почек (ХБП) IIIб (СКФ MDRD 40 мл/мин/1,73 м²). Проведено лечение: преднизолон 25 мг/сут, сосудистая терапия, НПВП. Цитостатики не назначались из-за выраженной почечной недостаточности. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось: уменьшились боли в суставах, одышка, кашель. Рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона (8 мг/сут), сосудистых препаратов.

В ноябре 2018 г. пациентка с ухудшением состояния вновь госпитализирована. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК выявлены интерстициальная пневмония с исходом в легочный фиброз, сотовое легкое. Назначена терапия кортикостероидами, микофенолата мофетилом в дозе 2 г/сут. Через 2 мес в связи с Herpes zoster микофенолата мофетил был отменен. В апреле 2019 г. больная снова была госпитализирована с жалобами на боль, ограничение объема движений в крупных и мелких суставах конечностей, увеличение их в объеме, скованность на протяжении дня, сухость во рту, глазах, сердцебиение, одышку в покое, озноб, повышение температуры тела до 38 °С. В крови выявлены железодефицитная анемия, повышение содержания креатинина до 156 мкмоль/л (СКФ 31 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитов до $16,8 \times 10^9$ /л, СРБ до 132,09 мг/л, РФ – 112,20 МЕ/л. При МСКТ ОГК картина соответствует наличию пневмофиброза, изменениям легочной ткани по типу интерстициальной пневмонии. Диагноз: ССД, лимитированная форма, подострое течение (фиброзирующий альвеолит, неспецифическая интерстициальная пневмония, внутригрудная лимфаденопатия, нефрит, синдром Рейно, дистальный некроз, артрит, положительные АТ Ro52, легочная артериальная гипертензия I степени; ПФК NYHA, гипотония пищевода I степени, вторичный синдром Шегрена); нефропатия смешанного генеза, ХБП 3А (СКФ MDRD 49 мл/мин/1,73 м²), дыхательная недостаточность II степени, железодефицитная анемия средней степени тяжести. Назначена терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг (выполнено 2 инфузии). С профилактической целью назначен бисептол внутривенно 960 мг × 3 раза в сутки 3 дня. В связи с выраженностью суставного синдрома в плечевые и коленные суставы введен триамцинолон. На фоне проведенной терапии отмечено значительное улучшение состояния: нормализация температуры тела, уменьшение одышки, кашля, слабости, болевого синдрома в суставах. Улучшились лабораторные показатели: СРБ 31 мг/л, креатинин 106 мкмоль/л, увеличение СКФ до 49 мл/мин/1,73 м². Пациентка выписана с рекомендациями продолжить терапию ритуксимабом.

Результаты. Особенность данного клинического случая заключается в первую очередь в невозможности однозначного толкования клинических признаков заболевания, которое дебютировало с симптомов поражения легких, сопровождавшихся лихорадкой, лейкоцитозом, и артритом. Постепенно на первый план в клинической картине выступил суставной синдром. Последующее присоединение синдрома Рейно, отека кистей, а позже и гипотонии пищевода в сочетании с интерстициальным поражением легких послужило основанием для изменения диагноза на ССД.

Заключение. Поражение легких при склеродермии требует назначения цитостатической терапии, предпочтительно циклофосфамидом (ЦФ), однако поражение почек с прогрессирующим снижением СКФ определило невозможность применения ЦФ. Препара-

том выбора в данном случае стал ритуксимаб – анти-В-клеточная терапия. Улучшение состояния пациентки на протяжении всего времени терапии дает основание предполагать, что начатая терапия оправдана. Продолжение назначенного лечения даст более точную оценку антицитокиновой терапии при ССД.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА ПОД МАСКОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ

Д.М. Багаутдинова¹, И.Р. Халимова¹, С.А. Лапшина^{1,2},
Е.В. Сухорукова², Р.З. Абдракипов²,
Д.И. Абдуганиева^{1,2}, М.А. Кунст^{1,2}

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань
e-mail: dilyarab94@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай СКВ с тяжелыми гематологическими нарушениями без специфической клинической картины.

Материалы и методы. Пациентка Н., 60 лет, поступила в ревматологическое отделение с жалобами на общую слабость, длительную фебрильную лихорадку, похудение на 15 кг за 2 года, онемение стоп, отеки нижних конечностей.

Результаты. Впервые обратилась за медицинской помощью в январе 2019 г. в связи с уменьшением массы тела. Выявлено повышение СОЭ до 60 мм/ч, далее больная не обследовалась. В августе появились и нарастали общая слабость, лихорадка до 39,0 °С, отеки стоп, голеней. Был проведен онкопоиск с обследованием грудной и брюшной полостей, желудочно-кишечного тракта, органов малого таза, молочных и щитовидной желез. В сентябре 2019 г. выявлены лейкопения, тромбоцитопения, гипохромная анемия. С учетом агранулоцитоза, лихорадки, подозрения на апластическую анемию гематологом проведены трепанобиопсия, стерильная пункция – в миелограмме изменений не обнаружено. Была направлена к ревматологу, при обследовании выявлены АТ к ДНК >800 МЕ/мл. Пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение с подозрением на системное заболевание соединительной ткани, при этом сохранялись эпизоды лихорадки без озноба, отеки стоп, голеней, общая слабость, гипохромная анемия (Hb 86 г/л), эритропения ($3,09 \times 10^{12}$), лейкопения ($0,7 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (54×10^9 /л), ускоренное СОЭ (63 мм/ч). Выявлены диспротеинемия (альбумин 42,2 %, повышение гамма-глобулинов 35,2 %), повышение циркулирующих иммунных комплексов (811 у. е.), СРБ (28,0 мг/л), РФ (2048 МЕ/мл), АНФ – 1:1280, подтвержден высокий уровень АТ к ДНК. По данным УЗИ выявлены спленомегалия, небольшой гидроперикард, в плевральных полостях жидкости не было. Патологии почек и признаков хронической сердечной недостаточности не выявлено. Инфекционный эндокардит (ИЭ) исключен.

У пациентки развился синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с гипокоагуляцией (АЧТВ) – 84,4 с, протромбин – 34,7 %, XII-зависимый фибринолиз 30 мин, антипротромбин III 58,5 %), в связи с чем проведена трансфузия свежезамороженной плазмы 830 мл. С учетом возраста пациентки, длительной лихорадки, похудения в сочетании с трехростковой панцитопенией, гипокоагуляцией, спленомегалией, а также отсутствия типичных проявлений СКВ было решено провести стерильную пункцию с иммунофенотипированием костного мозга. По результатам описаны гипоклеточный костный мозг, разрушенные клетки в виде гомогенных бесструктурных шаровидных образований (остатки ядер нейтрофилов? LE-клетки?); данных о заболевании крови не выявлено. В связи с полученной картиной костного мозга, высоким уровнем АТ к ДНК и АНФ пациентка направлена на иммуноблот – обнаружены антинуклеарные АТ (АНА) dsDNA, Nucleosomes, также LE-клетки в крови, снижение С4 системы комплемента. Предполагается системное заболевание соединительной ткани (СКВ) высокой активности с конституциональными проявлениями (лихорадка, похудение), гематологическими нарушениями (лейкопения тяжелой степени, гипохромная анемия средней степени тяжести, тромбоцитопения средней степени тяжести без геморрагического синдрома), иммунными нарушениями (АТ к ДНК, АНФ, LE-позитивность). Был назначен преднизолон с внутривенным введением в дозе 180 мг/сут 6 дней, затем 90 мг/сут 3 дня и переход на поддерживающую дозу 45 мг/сут внутрь. На фоне лечения отмечены купирование лихорадки, уменьшение общей слабости, отеков, нормализация уровня лейкоцитов, снижение СОЭ (16 мм/ч). На январь 2020 г. температура тела нормальная, отеков нет, сохраняются небольшая слабость, онемение стоп, тромбоциты 91×10^9 /л. В связи с хорошим ответом на лечение решено продолжить монотерапию глюкокортикоидами.

Заключение. Принимая во внимание возраст пациентки (60 лет), нетипичный для дебюта СКВ, неспецифические симптомы, тяжелые гематологические нарушения, в первую очередь исключались онкологические заболевания. В данном случае системное заболевание соединительной ткани предположено как диагноз исключения и подтверждено на основании панцитопении, обнаружения АТ к ДНК, АНФ, АТ dsDNA, нуклеосомам, положительного ответа на терапию преднизолоном.

КОМОРБИДНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.А. Бражник¹, Н.Л. Рябкова^{1,2}, И.М. Марусенко^{1,2}

¹ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск;

²кафедра госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск
e-mail: nadl-ryabkova@yandex.ru

Цель работы – описать клинический случай коморбидной инфекции при РА для демонстрации сложностей ведения подобных пациентов.

Материалы и методы. Пациент А., 70 лет, доставлен в отделение ОНМК с жалобами на слабость в левой руке и ноге. За 3 ч до поступления одновременно с указанными жалобами появилась асимметрия лица. В течение последних суток была лихорадка до фебрильных цифр. При поступлении диагностирован ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии от 24.09.2019 (дата поступления) с левосторонним гемипарезом, гемигипестезией, дизартрией. В анамнезе – длительное течение РА, терапия метотрексатом 17,5 мг в неделю, эпизодически прием преднизолона, ежедневно – НПВП. Повышение температуры больной связывал с обострением РА. При осмотре – лихорадка до 39 °С, боли в суставах (локализовать не может), деформация и болезненность при пальпации суставов кистей, стоп, голеностопных, коленных суставов.

Результаты. При лабораторном исследовании: лейкоцитоз $17,5 \times 10^9$ Г/л, СРБ >200 мг/л, прокальцитонин >10 нг/мл. Инструментально: при спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга выявлены признаки ишемического инсульта, при эхокардиоскопии (ЭхоКС) данных в отношении ИЭ нет, при СКТ органов грудной полости инфильтративные изменения убедительно не определяются. Из-за высокой вероятности инфекционных осложнений начата терапия цефотаксимом 6 г/сут. В течение 2 сут отмечена постепенная отрицательная динамика (психомоторное возбуждение, в контакт не вступает, гипотония, появление тромбоцитопении до 53×10^9 Г/л). Ввиду клинического представления о нейроинфекции вместо цефотаксима назначен меропенем в дозе 6 г/сут. Пациент обсужден 27.09.2019 коллегиально, высказано представление о внебольничном сепсисе с неуточненным очагом инфекции, терапия дополнена ванкомицином. Люмбальная пункция выполнена 29.09.2019 (ранее выполнить не удалось из-за деформации позвоночника), цитоз – 3328/3, 69 % нейтрофилов, подтвержден гнойный менингит. К 3.10.2019 отмечена положительная неврологическая динамика (доступен контакту), однако сохранялась лихорадка, появились влажные хрипы над нижними отделами легких, отеки ног (до средней трети бедра). Для исключения ИЭ повторно выполнена ЭхоКС, без динамики от 25.10.2019.

Ввиду сохраняющейся лихорадки назначена замена ванкомицина на линезолид, терапия дополнена флуконазолом. При выполнении МРТ и КТ позвоночника диагностирован спондилодисцит L3–L4, дисцит L2–L3, локальный эпидурит на уровне L1–L2, L3–L5, абсцесс большой поясничной мышцы слева и длиннейшей мышцы спины справа, при МРТ головного мозга — признаки менингоэнцефалита. Абсцессы дренированы хирургом. Несмотря на проводимую терапию, состояние оставалось тяжелым, с фебрильной лихорадкой; 20.10.2019 на фоне депрессии гемодинамики наступила смерть. При патологоанатомическом исследовании помимо известных очагов инфекции выявлен ИЭ митрального клапана с деструкцией створок.

Заключение. У пациента с иммунодефицитом, обусловленным наличием РА и лечением иммуносупрессантами, диагностирован внебольничный сепсис. Дифференциальный диагноз синдрома системной воспалительной реакции был затруднен из-за сложностей сбора анамнеза, клиники суставного синдрома на фоне отмены противовоспалительных препаратов, отсутствия явных очагов инфекции при поступлении, трудности выполнения инструментальных исследований и тяжести состояния пациента. Тем не менее с момента поступления больной получал антимикробную терапию, с момента диагностики менингита (на 3-и сутки в стационаре) — карбапенемы в адекватных дозах с последующим дополнением антистафилококковыми и противогрибковыми препаратами. Несмотря на максимально раннюю антимикробную терапию препаратами наиболее широкого спектра действия, адекватную хирургическую тактику, пациент погиб. Данный клинический случай демонстрирует сложности диагностики коморбидных инфекций в ревматологии, подчеркивает ценность клинического мышления, диктует необходимость появления более специфичных и чувствительных маркеров бактериальной инфекции в условиях синдрома системной воспалительной реакции неясной этиологии.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ПУТЬ, НАЧАВШИЙСЯ ОТ ЛОР-ВРАЧА

А.А. Буянова, К.А. Соколов, Т.К. Логинова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: destroyh09@gmail.com

Цель работы — представить клинический случай гранулематоза с полиангиитом (ГПА) с преобладанием симптоматики поражения лор-органов, почек и легких.

Материалы и методы. Пациент А., 38 лет, считает себя больным с декабря 2018 г., когда стал беспокоить рецидивирующий ринит, заложенность носа. Лечился антибиотиками, сосудосуживающими препаратами без выраженного эффекта. С октября 2019 г. отмечал снижение слуха, боли в суставах мигрирующего характера,

похудение, слабость, повышение температуры тела с ознобами и потливостью. В ноябре госпитализирован в лор-отделение ГKB № 1. При осмотре: слизистая полости носа атрофична, сухая, большое количество геморрагических корок, обтурирующих носовые ходы. Барабанная перепонка гиперемирована, за ней — жидкость. Выполнена биопсия слизистой оболочки полости носа: отмечено хроническое продуктивное воспаление. Признаков некротизирующих гранул не выявлено. Сформулирован диагноз: левосторонний экссудативный средний отит, правосторонний катаральный средний отит, смешанная тугоухость, хронический атрофический ринит, хронический двусторонний гиперпластический гайморит. Во время госпитализации присоединился малопродуктивный кашель. Отмечал потемнение мочи, по лабораторным данным выявлена микрогематурия (эритроциты — 12 в поле зрения), протеинурия — 0,5 г/л, повышение острофазовых показателей (СОЭ 65 мм/ч, СРБ 72 г/л). Пациент консультирован ревматологом с подозрением на системное заболевание соединительной ткани, переведен в ревматологическое отделение для обследования и лечения.

Результаты. При осмотре больного отмечено состояние средней тяжести. Температура тела 36,6 °С. Болезненности при пальпации и ограничения подвижности суставов нет, экссудативные изменения отсутствуют. В легких везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах, частота дыхательных движений (ЧДД) — 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 88 уд/мин, АД — 122/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Общий анализ крови (ОАК): анемия (Hb 115 г/л), лейкоцитоз $17,7 \times 10^9/\text{л}$ (с палочкоядерным сдвигом влево), тромбоцитоз $872 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 2 %, СОЭ 56 мм/ч. Биохимический анализ крови (БАК): креатинин 121 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 254 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 67,7 Ед/л, СРБ 28,2 мг/л, РФ 33 МЕ/л, антистрептолизин-О 76,7 МЕ/мл. Иммунологический анализ крови: АТ к протеиназе-3 (PR-3) 46 ЕД/мл, АТ к миелопероксидазе (МПО) и к базальной мембране клубочков не обнаружены. На МСКТ ОКГ: мультифокальное поражение обоих легких с полостью деструкции в S6 правого легкого, пневмофиброз. Диаскинтест отрицательный. Эзофагогастродуоденоскопия: картина поверхностного антрального гастрита, эрозивного дуоденита. УЗИ ОБП: диффузные изменения поджелудочной железы и печени. Индекс активности по BVAS — 25 баллов. Установлен клинический диагноз: ГПА, ассоциированный с АТ к PR-3. Критерии, определяющие его достоверность: поражение лор-органов (кровянистые выделения из носа, язвы, заложенность носа; смешанная тугоухость; признаки воспаления, консолидации и жидкости в носовых пазухах), легких (образование инфильтратов с распадом), почек (микрогематурия, протеинурия), что составляет классическую триаду симптомов. Также наблюдалось поражение суставов (реактивные артралгии).

Было проведено лечение: для индукции ремиссии ГПА назначены внутривенные пульсовые введения метилпреднизолона 250 мг №3 в сочетании с ЦФ 1000 мг с последующим назначением преднизолона внутрь 60 мг/сут. В качестве профилактики осложнений были выписаны сульфаметоксазол и триметоприм 480 мг 2 таблетки 3 раза в сутки, уромитексан 200 мг/сут, омепразол 40 мг/сут. На фоне лекарственной терапии наблюдалась положительная динамика: уменьшились слабость, заложенность носа, сократилось количество геморрагических корок в носу и нормализовалась температура. Отмечалось снижение показателей СКФ в 1,5 раза (44 мл/мин/1,73 м²), повышение белка в моче до 0,7 г/л и эритроцитов – до 25 в поле зрения, что указывает на быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

Заключение. На примере данного случая можно наблюдать типичное течение ГПА. Болезнь развивалась под маской инфекции верхних дыхательных путей. Главными критериями дифференциальной диагностики явились иммунологический анамнез, лабораторно-инструментальные показатели и симптоматика, обусловленная поражением мелких сосудов. Согласно данным литературы, пятилетняя выживаемость пациентов на фоне терапии ЦФ составляет 82 %, поэтому крайне важно начать лечение своевременно.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАННИКУЛИТА

Д.М. Вельямидова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Ярославль
e-mail: grandmonde@gmail.com

Цель работы – представить значимость клинико-лабораторной и морфологической диагностики у больных с воспалительными поражениями подкожной жировой клетчатки и кожи.

Материалы и методы. *Пациентка С.*, 1964 года рождения, обратилась 11.04.2019 с жалобами на боли в животе без четкой локализации и образование уплотнения в области послеоперационного рубца (аппендэктомия 30 лет назад). Боли возникали периодически в течение 2 последних месяцев, когда пациентка «лечилась голоданием». Усилились и локализовались боли в правой подвздошной области с иррадиацией в паховую область. Появилось выпячивание брюшной стенки в области рубца. Была госпитализирована в хирургическое отделение с предварительным диагнозом спаечного процесса (?), инвагинации (?). При поступлении отмечено состояние средней тяжести. На коже в области предплечий, бедер и ягодиц на месте бывших уколов – мелкие плотные рубцы. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс ритмичный, 72 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. В правой подвздошной области отмечено выпячивание

стенки живота в области келоидного послеоперационного рубца. Живот при пальпации мягкий, болезненный во всех отделах. В области рубца пальпируется плотное образование 10 × 15 см, малоподвижное. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. После обследования данных о патологии, требующей хирургического вмешательства, выявлено не было. УЗИ брюшной полости: локальный инфильтрат мягких тканей под послеоперационным келоидным рубцом. Нельзя исключить спаечный процесс в подвздошной области. фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) и колоноскопия без патологии.

Результаты. Выполнена биопсия подкожного узла. Гистологическое заключение: имеется гистиоцитарная реакция: гистиоциты формы макрофагов, чаще многоядерных с пенистой цитоплазмой (липофаги), жировые клетки почти полностью замещены соединительной тканью, местами выявлены некротические очаги. Диагноз: лобулярный панникулит.

В анамнезе отмечена аллергия на книжную пыль. В детстве пациентке был установлен диагноз ревматизма без порока сердца. В 7 лет при проведении профилактического введения бициллина по поводу ревматизма появились болезненные подкожные плотные образования синюшного цвета в паховой области и на бедрах. Бициллин был отменен. В анамнезе периодически диагностирована железодефицитная анемия, больная принимала препараты железа, по ее словам, последние 10 лет уровень Hb в крови нормальный. Периодически голодает, мясо в пищу практически не употребляет, продолжает принимать препараты железа. С возраста 42 лет сформулирован диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, риск 2, целевой уровень АД достигнут. Наследственность отягощена: у матери ревматизм. Рентгенография ОГК в 2 проекциях, проведенная прежде всего для исключения саркоидоза, патологии не выявила. ОАК: анемия легкой степени, СОЭ 32 мм/ч. Анализ крови показал положительный АНФ, АТ к нативной ДНК не выявлены, СРБ 20 мг/л. Сформулирован основной диагноз: рецидивирующий идиопатический лобулярный панникулит без системных проявлений. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, риск 2, целевой уровень АД достигнут; дефицит массы тела.

Пациентке были назначены метипред в дозе 20 мг/сут длительно с последующим снижением, гидроксихлорохин 400 мг, рекомендовано продолжать прием антигипертензивных препаратов, наблюдение ревматолога поликлиники по месту жительства. Кроме того, рекомендовано не использовать для лечения метод голодания. Отмечен положительный эффект в плане уменьшения размеров подкожного узла. Анализируя течение заболевания, следует уточнить, что клинические проявления манифестировали в возрасте 7 лет, наличие мелких рубцов на коже свидетельствует в пользу образования мелких подкожных узлов, которые, вероятно, не были диагностированы. Провоцирующими факторами можно считать введение лекарственных препаратов, аллергию

на пыль и использование для лечения метода голодания. Были повышены только показатели воспаления (СОЭ, СРБ) без повышения аутоантител.

Заключение. Диагноз панникулита подтверждается обязательным гистологическим исследованием. Относится к наследственным генетическим заболеваниям, в патогенезе которых не исключается роль аутовоспалительных процессов.

РАННИЙ ДЕБЮТ УВЕИТА У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКОЙ КАК ПРИЧИНА ТЯЖЕЛЫХ НЕОБРАТИМЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

К.А. Гамаюнова, А.П. Ребров, Н.М. Никитина

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского», Саратов
e-mail: k.a.gamayunova@mail.ru

Цель работы — представить клиническое наблюдение развития тяжелых осложнений у молодой пациентки с анкилозирующим спондилитом с ранним дебютом увеита, оценить тяжесть осложнений в раннем возрасте на фоне поздней диагностики основного заболевания, низкой приверженности лечению.

Материалы и методы. Пациентка К., 45 лет, с 2000 г. наблюдается в областной клинической больнице с диагнозом анкилозирующего спондилита с системными проявлениями. В 1986 г. в возрасте 12 лет впервые был выявлен артрит лучезапястных и голеностопных суставов, сформулирован диагноз ювенильного хронического артрита, назначены НПВП по требованию, ГКС эпизодически, без эффекта. В течение 9 лет повторялись эпизоды воспалительной боли в указанных суставах. В 1995 г. в возрасте 21 года после родов возникло резкое обострение суставного синдрома: артрит всех суставов верхних конечностей, стоп, тазобедренных суставов, впервые отмечена воспалительная боль в поясничной области. Пациентке выставлен диагноз недифференцированного артрита, назначен прием НПВП ежедневно, ГКС 5 мг/сут, с временным эффектом в виде уменьшения проявлений суставного синдрома. С 24 лет впервые отмечен эпизод острого двустороннего переднего увеита, положительный HLA-B27. Было высказано мнение о вероятном наличии анкилозирующего спондилита с системными проявлениями в виде увеита. Лечение назначено прежде, эффект от лечения неполный. В течение последующих 2 лет отмечается учащение рецидивов увеита (до 4 обострений за год), что приводит к полной слепоте левого глаза, светоощущению правого глаза, нарастает активность периферического артрита.

Результаты. В 2000 г. в возрасте 26 лет пациентка впервые была госпитализирована в отделение ревматологии областной клинической больницы г. Саратова, где выявлены двусторонний сакроилеит и периферический

артрит, СОЭ 50 мм/ч, СРБ +++, BASDAI — 7, ASDAS — 3,6. Впервые устанавливается диагноз: анкилозирующий спондилит с дебютом в ювенильном возрасте, активность III степени, с системными проявлениями — рецидивирующий увеит. Назначаются НПВП в постоянном режиме, ГКС местно в глаза, метотрексат 10 мг в неделю, однако пациентка базисную терапию не принимала, НПВП использовала при болях, в течение 10 лет в клинику не обращалась, при этом были частые обострения увеита обоих глаз, высокая активность периферического артрита.

В 2010 г. (36 лет) больная повторно госпитализирована. При обследовании выявлено: СОЭ 60 мм/ч, СРБ 61 г/л, двусторонний сакроилеит, двусторонний гонартроз, артроз тазобедренных суставов рентгенологически IV стадии, анкилоз позвоночника, асептический некроз головки левой бедренной кости, множественные контрактуры лучезапястных, коленных, локтевых суставов. Заключение при осмотре окулистом: полная потеря зрения на оба глаза. Предприняты попытки назначения базисной терапии: метотрексата (отмена самостоятельно), сульфасалазина (отмена в связи с диспепсией), ежемесячной терапии высокими дозами преднизолона для уменьшения активности артрита.

В 2010–2011 гг. проведено тотальное эндопротезирование ряда суставов: обоих коленных, левого тазобедренного, левого плечевого. С 2012 г. больная переведена на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) инфликсимабом в сочетании с метотрексатом со значительным эффектом в виде уменьшения суставного синдрома, активности артрита. С 2019 г. в связи с ускользанием эффекта от ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО- α) назначен ингибитор интерлейкина-17А (ИЛ-17А) — секукинумаб по схеме. В динамике выражено уменьшение клинико-лабораторной активности: значительное снижение СОЭ, СРБ, суставного синдрома, BASDAI < 4, уменьшение ASDAS с 4,6 до 1,1 за 6 мес терапии.

Заключение. Данное клиническое наблюдение вновь подтверждает важность своевременной диагностики, правильной постановки диагноза как можно в ранние сроки, необходимость высокой приверженности лечению, важность назначения и применения базисной терапии. Отсутствие всего этого привело к тому, что молодая женщина с ранним развитием анкилозирующего спондилита, ранним дебютом увеита уже в возрасте 36 лет имеет полную слепоту на оба глаза, тотальное эндопротезирование ряда суставов.

МАНИФЕСТАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У МОЛОДОГО МУЖЧИНЫ

О. В. Гаус, К. А. Кашева, А. Ю. Похиленко

Кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск
e-mail: kashevak@list.ru

Цель работы — описать клинический случай и ответить на вопрос, каковы особенности манифестации РА у молодого мужчины.

Материалы и методы. Пациент Е., 34 лет, поступил в Клиническую медико-санитарную часть №9 с жалобами на боли в левом тазобедренном суставе. В течение 4 мес (май — сентябрь 2015 г.) пациент самостоятельно принимал кеторол, дротаверин с целью купирования болевого синдрома с малоположительным эффектом. Ночью 31.08.2015 зафиксирован подъем температуры тела до 39,0 °С, сопровождающийся тошнотой, однократной рвотой, сухим кашлем. Бригадой скорой медицинской помощи был выставлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). 01.09.2015 после осмотра участковым терапевтом пациенту были назначены противовирусные препараты и парацетамол. На протяжении всего периода мужчина продолжал самостоятельно принимать кеторол, поскольку выраженность боли в области левого тазобедренного сустава нарастала, отмечалась иррадиация в нижнюю конечность. В начале сентября амбулаторно выявлена анемия (Hb 54 г/л). 17.09.2015 пациент был госпитализирован в КМСЧ №9 в неотложном порядке, в приемном отделении хирург установил предварительный диагноз: посттравматический коксит слева, глубокая межмышечная гематома слева (?). Консилиумом врачей 21.09.2015 было решено перевести пациента в терапевтическое отделение. В анамнезе жизни: май 2015 г. — дорожно-транспортное происшествие, в результате которого пациент был сбит машиной с травматическим повреждением левого тазобедренного сустава. Перелом исключен.

Результаты. В ОАК при поступлении: нормохромная нормоцитарная анемия тяжелой степени тяжести (Hb 58 г/л, эритроциты — $2,18 \times 10^{12}$), лейкоцитоз ($14,8 \times 10^9$), лейкоцитарная формула: э. — 1 %, п. — 3 %, с. — 73 %, л. — 15 %, м. — 1 %, СОЭ — 65 мм/ч. БАК: общий белок — 65 г/л, общий билирубин — 83 мкмоль/л, прямой билирубин — 51 мкмоль/л, АСТ 58 Ед/л, АЛТ 79 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) — 1700 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза — 421 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 239 Ед/л, амилаза крови — 68,7 Ед/л. По данным УЗИ: признаки диффузных изменений в паренхиме печени и в поджелудочной железе, признаки гепатоспленомегалии, гипертрофии стенки желчного пузыря, холестаза, свободной жидкости в брюшной и плевральных полостях с двух сторон в небольшом количестве. По данным ЭхоКГ:

диффузные изменения миокарда с дилатацией камер. Признаки выпотного перикардита. На КТ были выявлены признаки диффузных изменений в паренхиме печени и поджелудочной железе, признаки гепатоспленомегалии, асцит и синовита левого тазобедренного сустава. По данным ФГДС: картина эрозивного эзофагита, недостаточности кардии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Иммунологическое исследование: АТ к центромере В, IgG — 0,6 Ед/мл, РФ IgM — 165,5 МЕ/мл (в норме <20), РФ IgG — 127,9 Ед/мл (в норме <20), АТ к модифицированному цитруллинированному виментину — 41,8 Ед/мл (в норме <20), АТ к растворимым ядерным антигенам, скрининг (IgG к 7 аг) — 0,5. Установлен основной диагноз: впервые установленный РА с поражением левого тазобедренного сустава, серопозитивный, быстропрогрессирующее течение, активность III, Rg-стадия II, функциональные нарушения. Осложнения: полисерозит (плеврит, перикардит, асцит), хроническая нормохромная анемия тяжелой степени, хронический лекарственный гепатит, умеренная степень клинко-биохимической активности. Сопутствующий диагноз: ГЭРБ, эрозивная форма, степень А по Лос-Анджелесской классификации, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Пациенту была начата терапия индукции ремиссии высокими дозами ГКС, ингибиторов протонной помпы, назначены диуретики, антибактериальная терапия, гепатопротекторы с положительным эффектом: было отмечено исчезновение отеков на нижних конечностях, явлений асцита, плеврита, а также купирование болевого синдрома, увеличение объема движений в тазобедренном суставе. В дальнейшем пациент неоднократно был госпитализирован для коррекции проводимой терапии. В настоящее время находится на диспансерном наблюдении у ревматолога, получая соответствующую терапию заболевания.

Заключение. Представленный клинический случай характеризует особенности манифестации РА у молодого мужчины с поражением левого тазобедренного сустава, вызванным травматическим повреждением. Дебют заболевания сопровождался такими выраженными системными проявлениями, как полисерозит, гепатоспленомегалия, анемия, лихорадка, и был вызван лекарственным поражением печени в связи с самостоятельным нерегламентированным приемом больших доз НПВП.

АКСИАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО ТОФУСА В ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

А.С. Гаффарова

Кафедра внутренней медицины №2 II медицинского факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь
e-mail: anife.gaffarova96@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай аксиальной локализации подагрического тофуса в грудном отделе позвоночника, манифестировавший неврологическими симптомами.

Материалы и методы. Больной Л., поступил в неврологическое отделение по месту жительства в декабре 2017 г. в связи с манифестацией неврологической симптоматики в виде грубого парепареза. С учетом данных МРТ о наличии паравентрикулярного инфильтрата по левому контуру остистых отростков грудных позвонков, распространяющегося на эпидуральную клетчатку, в качестве наиболее вероятной причины парепареза в начале диагностического поиска рассматривался эпидуральный абсцесс Th₇. Однако проводившиеся лечебные мероприятия, включавшие антибактериальную и противовоспалительную терапию, оказались неэффективными. Из анамнеза пациента Л. было известно, что в течение 2 лет он болеет подагрой, которая манифестировала в возрасте 42 лет в виде острого подагрического артрита I плюснефалангового сочленения с двух сторон. На протяжении года пациент отмечал 3–4 обострения, купируемые НПВП. Последнее обострение подагры было зафиксировано в 2017 г., плохо поддавалось лечению НПВП, витаминами В₆ и В₁₂, в качестве базисной противовоспалительной терапии ему был назначен аллопуринол в высоких дозах (450–600 мг/сут), который впоследствии больной самостоятельно отменил. Ранее у него также диагностировали тофус, который был удален хирургическим путем.

Результаты. Для уточнения диагноза провели КТ-исследование позвоночника, был визуализирован компонент плотностью 100 ЕдН с участками кальцификации на уровне Th₂–Th₁₀, не накапливавший контрастное вещество. Заключение радиолога: изменения в позвоночнике характерны для подагрического артрита с указанием необходимости дифференциальной диагностики с анкилозирующим спондилитом. Нейрохирург согласился с заключением радиолога и рекомендовал консультацию ревматолога. С целью верификации диагноза с определением дальнейшей тактики лечения был госпитализирован в ревматологическое отделение РКБ им. Н.А. Семашко. Диагноз был подтвержден: хроническая тофусная подагра, тофус в области I пальца стопы (внутри суставной), в грудном отделе позвоночника Th₆–Th₇, тяжелое течение. Подагрический полиартрит. II–III Rg-стадии. Функциональная недостаточность II–III степени (НФС

II степени, функциональное нарушение позвоночника III стадии). Больному были рекомендованы строгое соблюдение антиподагрической диеты и прием аллопуринола с достижением целевой дозы 300 мг/сут, НПВП и витаминов группы В. Данная лечебная тактика способствовала улучшению состояния пациента и реверсии неврологических симптомов: пациент стал передвигаться самостоятельно с помощью трости. При повторной МРТ отмечалось значительное уменьшение размеров паравентрикулярного инфильтрата.

Заключение. Данный клинический случай иллюстрирует системность патологического процесса при подагре с возможностью тофусного поражения позвоночника.

ПОЛИМИОЗИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Д.Ш. Гимбатова¹, Т.Н. Саванели², Е.А. Тузова², М.С. Генджалиева³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова», Москва;

²кафедра госпитальной терапии №1,

³кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: savaneli29@gmail.com

Цель работы — отразить, насколько длительным может быть диагностический поиск при полимиозите в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы. Пациентка М., 34 лет, поступила в 22-е ревматологическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела до 38,0 °С, скованность в суставах кистей, выраженную слабость, одышку. Считает себя больной с мая 2019 г., когда стала отмечать боль и скованность в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах. Лечилась симптоматически без эффекта. В июне 2019 г. присоединились боль, отечность и скованность в суставах кистей. С 15.06.2019 отмечены отечность, онемение и изменение цвета пальцев кистей. На фоне ухудшения состояния вызвала скорую медицинскую помощь (СМП), был поставлен диагноз остеохондроза, назначено местное лечение, без эффекта. После этого пациентка дважды обращалась в поликлинику по месту жительства: в первый раз при обследовании были выявлены тромбоцитопения (140 × 10⁹/л), спленомегалия, назначен мовалис. При втором обращении были выявлены Rg-признаки остеоартроза, назначен 2-недельный курс препарата мелоксикам.

В конце июля 2019 г. больная стала отмечать нарастание слабости, шелушение кожи и появление язвочек в области концевых фаланг пальцев кисти, боль в левом подреберье, повышение температуры до 38 °С.

По результатам обследования от июля 2019 г.: Rg кистей: артроз лучезапястных суставов, мелких суставов

кистей. Rg ОГК: бронхопневмония. КТ ОГК: усиление легочного рисунка в области базальных отделов легких, участки уплотнения, увеличенные до 6 мм лимфоузлы в обеих аксиллярных областях, гипозоженное образование в правой доле щитовидной железы. Пациентка была доставлена СМП в ГКБ № 15 им. О. М. Филатова с первичным диагнозом пневмонии. Госпитализирована в 23-е терапевтическое отделение, консультирована ревматологом, переведена в 22-е ревматологическое отделение для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Результаты. При поступлении больной отмечено состояние средней тяжести, положение вынужденное. Выраженная боль во всех группах мышц. Мышечная сила верхних конечностей — 8 баллов, нижних конечностей — 5 баллов. Скованность движения, боль в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, мелкие суставы кистей припухшие, болезненные при пальпации, симптом поперечного сжатия кистей и стоп положительный, «рука механика». По данным клинических исследований были установлены следующие отклонения: лейкоциты $10,6 \times 10^9/\text{л}$, АЛТ 376 Ед/л, АСТ 184 Ед/л, креатинфосфокиназа 3310 Ед/л, ЛДГ 1599 Ед/л. Выявлены Rg-признаки артроза коленных суставов, пястно-фаланговых суставов кистей. С учетом характерной клинической картины было проведено иммунологическое исследование и обнаружены АТ к Jo-1. Выставлен основной диагноз: полимиозит, антисинтеазный синдром: конституциональные нарушения, рука «механика», артриты, проксимальная мышечная слабость, интерстициальное поражение легких, повышение уровня креатинфосфокиназы, АЛТ и АСТ, первично-мышечная иммунологическая активность (АТ к Jo-1 +++). Сопутствующий диагноз: нетоксичный многоузловой зоб, диффузная кистозная мастопатия, кисты обеих молочных желез, фибroadенома левой молочной железы. В связи с тяжестью заболевания, развитием интерстициального фиброза легких пациентке была назначена терапия ГКС и ЦФ, с положительным эффектом. На момент выписки (22.08.2019) у пациентки отмечаются улучшение самочувствия, снижение выраженности болевого синдрома, скованности в суставах, уменьшение одышки, нормализация лабораторных показателей.

Заключение. Своевременная постановка диагноза полимиозита зачастую представляет большую трудность. Это связано с полиморфностью клинической картины. Пациенты обращаются к разным специалистам в зависимости от доминирующих симптомов, получают симптоматическое лечение без постановки правильного диагноза и улучшения своего состояния. Приведенный клинический случай является ярким тому примером, поскольку дебютом заболевания явились мышечная боль, ассоциированная с проявлением остеохондроза, и симптомы дыхательной недостаточности, диагностированные как пневмония. До установления правильного диагноза прошло 2,5 мес, что говорит о необходимости

тщательного дифференциально-диагностического поиска еще на поликлиническом уровне.

ИММУНОПОСРЕДОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

Н.А. Горностаева, А.В. Новикова, Н.Г. Правдюк
Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: natalina.gornostaeva@gmail.com

Цель работы — описать клинический пример миелопатии, выступающей первым и ведущим проявлением СКВ, и возникших трудностей дифференциальной диагностики между демиелинизирующими, инфекционными, неопластическими, сосудистыми и ревматическими заболеваниями.

Материалы и методы. Пациентка И., 41 года, с сентября 2016 г. беспокоят асимметричные онемение и слабость в нижних конечностях, нарушение мочеиспускания. На МРТ центральной нервной системы (ЦНС) выявлены изменения в подкорковых отделах головного мозга, множественные очаги в спинном мозге на уровне шейного и грудного отделов. Был диагностирован рассеянный склероз. При приеме интерферона-1b появились тонические судороги в нижних конечностях, расцененные как побочный эффект. Назначение аксоглотирана эффекта не дало. В марте 2017 г. присоединились нечеткость зрения, жжение в ногах. Оптикомиелит Девика исключен. Пульс-терапия метилпреднизолоном без существенного эффекта. В июне 2017 г. пациентка перестала передвигаться без посторонней помощи, была госпитализирована в научный центр неврологии. На МРТ выявлены очаги активного накопления контрастного препарата на шейном уровне спинного мозга.

При обследовании: анемия (Hb 15 г/л), лейкопения — $3,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения — $175 \times 10^9/\text{л}$, АНФ — 1:1256, снижение уровня С4 фракции комплемента, АТ к двуспиральной ДНК (дсДНК) отрицательны. Обследование на инфекционные заболевания: отрицательно. Заподозрено системное заболевание соединительной ткани. Для подавления миелита проводили терапию митоксантроном внутривенно № 3 с 2017 по январь 2019 г. и пульс-терапию метилпреднизолоном. Были отмечены уменьшение парезов, зон гипестезии, снижение титров АНФ в 2 раза. Дальнейшее проведение терапии прервано в связи с гнойными осложнениями. Появились головокружение, интенсивные боли и судороги в верхних и нижних конечностях, нарушение акта мочеиспускания, лихорадка 37 °С, артралгии мелких суставов кистей и утренняя скованность, артрит левого голеностопного сустава, эритема кожи правой голени (9 см).

Результаты. Пациентка консультирована на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В августе 2019 г. впервые выявлены АТ к дсДНК — 124,3 Ед/мл, АНФ 1:2400, снижение уровня С4 фракции комплемента. Антинейтрофильные цитоплазматические АТ к PR-3 и миелопероксидазе отрицательные, васкулит исключен. В сентябре 2019 г. проведено МРТ головного и спинного мозга, которое выявило очаги активного миелита. В декабре 2019 г. (через 4 года после появления первых симптомов) выявлены АТ к дсДНК в цереброспинальной жидкости — 105 Ед/мл. С учетом наличия клинических (артралгии, лихорадка), гематологических (лейкопения), иммунологических (АНФ, АТ к дсДНК в крови и цереброспинальной жидкости, снижения уровня С4 фракции комплемента) маркеров заболевания и поражения ЦНС (судороги) диагноз СКВ и ЦНС-люпуса стал достоверным. Назначена базисная терапия с применением высоких доз ГКС и микофенолата мофетила.

Заключение. У женщины молодого возраста первичным и единственным клиническим синдромом на протяжении 3 лет являлся синдром прогрессирующего миелита с последующим присоединением других проявлений волчанки, которые также были достаточно скудными. Это оказалось причиной поздней постановки диагноза и интерпретации энцефаломиелита в рамках СКВ. Наибольшие затруднения в диагностике вызвала отсроченная иммунологическая реакция, требовавшая дополнительного лабораторного подтверждения с проведением повторной люмбальной пункции на предмет иммунологической активности в ликворной среде. Благодаря последнему стали возможными верификация неврологического процесса и назначение иммуносупрессивной терапии в рамках СКВ. Контроль активности заболевания и эффективности проводимой терапии осуществляется в данном случае не на основании критериев активности волчанки (подсчета индекса активности по системе SLEDAI), а на основании клинических неврологических проявлений и оценки активности миелита при МРТ-контрастировании спинного мозга.

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

И.И. Григорьева¹, Т.А. Раскина¹, Ю.В. Аверкиева¹,
О.С. Малышенко¹, М.В. Рогова²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Кемерово;

²ГАЗУЗ КО «Новокузнецкая городская
клиническая больница № 1», Новокузнецк
e-mail: grigoreva.ii@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай тяжелого течения СКВ с развитием нефрита, резистентного к стандартной иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. Больная Д., 59 лет, поступила в нефрологическое отделение в июле 2018 г. с жалоба-

ми на отеки конечностей, лица, поясницы, передней брюшной стенки, увеличение живота в объеме, увеличение массы тела на 7 кг в течение месяца, одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, выделение светлой жидкости из микротравм кожи. Заболела остро в марте 2018 г., когда появились боли в мелких суставах обеих кистей, лучезапястных, плечевых и коленных суставах, утренняя скованность до 30 мин, повышение температуры тела до 37,5 °С в вечерние часы. При обследовании выявлена нормохромная анемия (Hb 75 г/л), остальные лабораторные показатели были в норме: СРБ 5 мг/л, РФ < 8 МЕ/мл. По ФГДС: язва передней стенки луковицы двенадцатиперстной кишки 0,5 × 0,7 см. При Rg кистей: субхондральный остеосклероз и сужение суставных щелей в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах I–V. С учетом изменений по ФГДС в апреле 2018 г. госпитализирована для лечения язвенной болезни. Выписана с улучшением, на контрольной ФГДС — эпителизация язвы. В течение последующего месяца появилась сыпь на коже передней поверхности грудной клетки и бедер, верхних конечностях в виде округлых розовых пятен до 4 см в диаметре. Пациентка осмотрена дерматологом, кожный синдром расценен как лекарственная токсикодермия, начата терапия сорбентами и антигистаминными препаратами с хорошим эффектом. Во 2-й половине июня 2018 г. появились отеки на лице, верхних и нижних конечностях, одышка смешанного характера при физической нагрузке. Больная вновь была госпитализирована. При обследовании: протеинурия (2 г в разовой порции мочи), эритроцитурия (60 в поле зрения), анемия легкой степени (Hb 98 г/л), СОЭ 26 мм/ч, общий белок 45 г/л. УЗИ ОБП: печень увеличена, признаки расширения воротной вены до 12 мм/ч, асцит. УЗИ плевральных полостей: свободная жидкость 536 см³ справа, 114 см³ слева. Была проведена терапия диуретиками и антибактериальными препаратами. После выписки состояние больной ухудшалось: нарастали отеки, усиливалась одышка. 18.07.2018 в тяжелом состоянии (анасарка) пациентка госпитализирована в нефрологическое отделение.

Результаты. В стационаре: состояние тяжелое, сопор. Температура тела 37 °С. Кожные покровы бледные, на теле и конечностях — множественные эритематозные высыпания в стадии атрофии. Тотальные отеки на стопах, голенях, бедрах, передней брюшной стенке, поясничной области, лице. Дыхание везикулярное, диффузно ослабленное, в нижних отделах выслушиваются множественные мелкопузырчатые хрипы, ЧДД — 25 в минуту. Сердечно-сосудистая и пищеварительная системы без особенностей. При обследовании: СОЭ 54 мм/ч, тромбоциты 105 × 10⁹/л, общий белок 43 г/л (альбумины 30 г/л), мочевины 21,6 ммоль/л, креатинин 159 мкмоль/л, общий холестерин 8,3 ммоль/л; в анализах мочи — протеинурия 1,6 г/л в разовой порции, эритроциты 150–180 в поле зрения, лейкоциты 15–25 в поле зрения. УЗИ ОБП и плевральных полостей выявило признаки тотального асцита

и двустороннего гидроторакса. Проведение ЭхоКГ выявило гидроперикард (55 мм). С учетом наличия полисерозита, тромбоцитопении, суставного и кожного синдрома в анамнезе заподозрен нефрит волчаночного генеза. Выполнено полное обследование, исключен паранеопластический процесс. При иммунологическом обследовании: АТ к ДНК 401 МЕ/мл, комплемент С3 0,21 г/л, С4 0,03 г/л, АНФ 1:80, положительная прямая проба Кумбса. Выставлен диагноз: СКВ, острое течение с поражением почек (нефротический синдром), кожи (дискоидная сыпь в стадии атрофии), суставов (полиартралгии), полисерозит (асцит, плеврит, перикардит), иммунологические нарушения (АТ к ДНК, АНФ, гипокомплементемия). Нефробиопсия не проводилась ввиду тяжелого состояния пациентки. Была начата терапия ГКС: преднизолон 55 мг/сут перорально, введение раствора альбумина до 100,0 мл ежедневно, диуретики. Ввиду нарастающей тромбоцитопении введение цитостатиков не выполнялось.

Через неделю после начала лечения клинически и лабораторно сохранялась высокая активность СКВ: нарастали отеки и одышка, сохранялась протеинурия, прогрессировал цитопенический синдром (лейкоциты $1,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 85×10^9 /л). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно №3. На 15-е сутки нахождения больной в стационаре отмечено резкое ухудшение состояния: повышение температуры до фебрильных цифр с выраженными ознобами, тахипноэ. На МСКТ ОГК: изменения в базальных сегментах сливного характера по типу «матового стекла». Пациентка экстренно переведена в отделение реанимации, начата активная антибактериальная терапия (цефепим, ванкомицин). В последующие 10 сут симптоматика полиорганного нарушения прогрессировала: нарастали почечная недостаточность (мочевина 30,5 ммоль/л, креатинин 240 мкмоль/л), гипопропротеинемия (38–35 г/л), протеинурия (8,5–25,5 г/л в разовой порции мочи) и панцитопения (лейкоциты $1,1 \times 10^9$ /л, тромбоциты 9×10^9 /л). На Rg легких – отрицательная динамика: выраженное снижение прозрачности легочных полей, признаки интерстициального отека легких. Продолжалась антибактериальная терапия (меронем, левофлоксацин), коррекция гипопропротеинемии. С учетом отрицательной динамики принято решение о проведении терапии циклоспорином 400,0 мг внутривенно. Выполнено 1 введение, однако 16.08.2018 пациентка скончалась. Патологоанатомическое заключение: больная Д. страдала СКВ, о чем свидетельствуют люпус-нефрит, полисерозит, диффузный интерстициальный фиброз легких, поражение кожи и подкожной жировой клетчатки. Смерть наступила из-за прогрессирующей почечной, дыхательной, сердечной недостаточности, осложненной полисегментарной госпитальной пневмонией.

Заключение. Диагноз СКВ у пожилой женщины был сформулирован более чем через 2 мес от начала обследования, что обусловлено как отсутствием специализированной медицинской помощи (больная проживала

в маленьком населенном пункте), так и полиморфизмом наблюдаемой симптоматики. Клинические и лабораторные признаки, безусловно, специфичные для СКВ, требовали исключения других заболеваний (прежде всего опухолевой природы), наиболее часто встречающихся в этом возрасте. Визитной карточкой данного клинического наблюдения явился волчаночный нефрит, характеризующийся прогрессирующим злокачественным течением и развитием признаков почечной недостаточности спустя всего 3 мес от дебюта первых симптомов заболевания, что в совокупности с полиорганными нарушениями определило неблагоприятный прогноз для данной пациентки.

ЛИМИТИРОВАННАЯ ФОРМА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

А. С. Гусева, Н. В. Журавлева

Кафедра внутренних болезней медицинского факультета
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова», Чебоксары
e-mail: guseva_96@mail.ru, zhuravlevanv@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай лимитированной формы ССД.

Материалы и методы. Пациентка С., 1979 года рождения, обратилась к ревматологу с жалобами на зябкость и покраснение кожи кистей в ответ на понижение температуры окружающей среды, отечность пальцев рук, а также парестезии, одышку при физических нагрузках, выраженную общую слабость и повышение температуры тела до субфебрильных значений. В 2015 г. были отмечены первые случаи субфебрилитета. В 2016 г. были поставлены диагнозы холодовой аллергии и синдрома Рейно. Пациентка длительное время находилась на учете у аллерголога по поводу холодовой аллергии. Она проходила курсы лечения антигистаминными препаратами без положительной динамики. В начале 2018 г. перенесла ОРВИ, после которой общее состояние ухудшилось: увеличилась выраженность общей слабости, появились боли и отечность пальцев кистей. Из-за сомнений в поставленном диагнозе пациентке была предложена госпитализация в ревматологическое стационарное отделение г. Чебоксары. Врач при осмотре отметил ее удовлетворительное состояние, незначительный акроцианоз, припухлость пальцев и ограничение объема движений в суставах кистей (невозможность сжатия кисти в кулак). Дыхание везикулярное, без хрипов. ЧДД – 16 в минуту. Периферические лимфатические узлы не изменены. Ритм сердца правильный, тоны умеренно приглушены, ЧСС – 74 уд/мин, АД 110/80 мм рт. ст. Пальпаторно живот мягкий. Размеры печени по Курлову не изменены. Симптом поколачивания отрицательный, мочеиспускание регулярное, безболезненное. В ОАК при поступлении: лейкоцитоз ($10,5 \times 10^9$ /л) с относительной лимфопенией (15 %), повышение СОЭ (20 мм/ч). Общий анализ мочи

патологических изменений не выявил. Анализ БАК выявил повышение уровней белковых фракций — α_2 -глобулинов (39 г/л), β -глобулинов (13 г/л), γ -глобулинов (17 г/л); РФ не обнаружен.

Результаты лабораторных исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА): криоглобулины — положительный результат; анти-Scl-70 обнаружены; антицентромерные АТ обнаружены. По данным Rg кистей: начальная стадия околосуставного остеопороза, в дистальных фалангах с обеих сторон — остеосклероз. Заключение на основании УЗИ ОБП: патологические изменения не выявлены. Заключение на основании электрокардиографии (ЭКГ): ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца. Заключение КТОГК: нарушение проходимости в мелких бронхах. По данным ФГДС: неатрофический гастрит, недостаточность кардии. Капилляроскопия: множественная эктазия, количество увеличенных капилляров гомогенного уровня умеренное. Заключение по морфологическому исследованию биоптата кожи: данные в отношении системного заболевания отсутствуют. Умеренное увеличение числа лейкоцитов в периферической крови указывает на наличие воспалительного процесса. Результаты капилляроскопии подтвердили ранний склеродермический паттерн — вторичный синдром Рейно. Найдены специфические маркеры ССД: антицентромерные АТ, анти-Scl-70, которые подтверждают наличие патологического процесса и позволяют установить основной диагноз: ранняя стадия лимитированной формы ССД с поражением кожных покровов (склеродерма), сосудов (синдром Рейно), суставов (артрит суставов кистей), ФК II, I степень активности. Сопутствующий диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких. Криоглобулинемия (I тип). В протокол лечения была внесена терапия: противовоспалительная (мелоксикам) на фоне ингибиторов протонной помпы (рабепразол), антифиброзная (пеницилламин), сосудистая (пентоксифиллин). Прием ГКС не потребовался — процесс имел низкую активность, отсутствовали системные проявления.

После полного курса лечения больная отметила улучшение в виде снижения болевого синдрома в суставах. Сохранились первоначальные жалобы: зябкость и онемение рук на холоде, изменение цвета кожных покровов, одышка при повышении нагрузки. Были даны следующие рекомендации: продолжить назначенный курс лечения (пеницилламин — 250 мг/сут, пентоксифиллин — 600 мг, клопидогрел — 75 мг перед сном) в течение 1 мес, после чего явиться на повторный осмотр к ревматологу.

Заключение. ССД может иметь полиморфную клиническую картину. Ранняя стадия схожа с проявлением многих других заболеваний, что приводит к постановке неверного диагноза. Для правильной диагностики необходимы знание симптоматики ССД, тщательно собранный анамнез, проведение обследования согласно клиническим рекомендациям. Очень важными оказались результаты лабораторных, гистологических

и инструментальных исследований. Они позволили определить структурные и иммунные нарушения, степень активности воспалительной реакции. Маркерами ССД в иммунологических тестах явились антицентромерные АТ и анти-Scl-70, обнаружение которых подтверждает заболевание. Приведенный клинический случай позволяет расширить знания о течении лимитированной формы и явных признаках ССД. Из примера видны трудности диагностирования на начальной стадии заболевания.

ВОЗМОЖНОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВЫ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА С ПОРАЖЕНИЕМ ГЛАЗ

А.М. Дадалова, Р.Р. Самигуллина, Е.А. Василенко, В.И. Мазуров

Кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург
e-mail: dadalova-anna@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай псориатического артрита (ПСА) с рецидивирующими увеитами, неэффективностью 3 генно-инженерных биологических препаратов, а также ответить на вопрос, есть ли альтернатива терапии ингибиторами ФНО- α в лечении ПСА с поражением глаз.

Материалы и методы. Пациент П., 34 лет, обратился на консультацию в центр ГИБТ СЗГМУ им. И.И. Мечникова в июле 2019 г. с жалобами на псориатические изменения ногтей, высыпания на волосистой части головы, туловище и конечностях, боли в мелких суставах кистей и стоп, лучезапястных, коленных, голеностопных суставах, шейном и поясничном отделах позвоночника, утреннюю скованность в течение 3–4 ч. Из анамнеза известно, что в 2002 г. после ОРВИ появились субфебрилитет, конъюнктивит, артриты крупных суставов, баланопостит, псориатические бляшки на волосистой части головы и в подмышечной области. Пациенту был диагностирован реактивный артрит, после чего проведена противовирусная терапия, инфузии ГКС, плазмаферез №3, начат прием преднизолона 20 мг, сульфасалазина 2 г/сут, с эффектом. После выписки доза ГКС была снижена до полной отмены в течение 6 мес, прием сульфасалазина прекращен в связи с повышением уровней трансаминаз.

С 2002 по 2009 г. были неоднократные госпитализации по поводу рецидивирующих увеитов, у ревматолога пациент не наблюдался, прием НПВП осуществлялся по требованию, сохранялись «дежурные бляшки» в области локтевых суставов, волосистой части головы, голеней. В 2009 г. отмечено нарастание суставного

синдрома, больной госпитализирован с подозрением на анкилозирующий спондилит. Был назначен лефлуномид, прием которого больной прекратил через 2 мес по финансовым соображениям. С 2009 по 2015 г. у ревматолога не наблюдался, отмечал постепенное нарастание суставного синдрома, при этом продолжал постоянный прием НПВП, сохранялись «дежурные бляшки». В феврале 2015 г. во время госпитализации обследование выявило: СОЭ 68 мм/ч, СРБ 67 мг/л; Rg: двусторонний сакроилеит в стадии анкилозирования. Верифицирован диагноз: ПСА, ассоциированный с HLA-B27, смешанный (спондилоартритический и полиартритический) вариант: спондилоартрит, полиартрит, дактилиты, системные проявления (хронический рецидивирующий увеит ОУ). Проведена терапия дексаметазоном 8 мг №3, назначен метотрексат 15 мг в неделю, преднизолон 5 мг/сут. После выписки пациент консультирован в центре ГИБТ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, с августа 2015 г. проведена терапия ингибитором ФНО- α – инфликсимаб 5 мг/кг – с положительным эффектом. В связи с ускользанием эффекта с февраля 2017 г. больной переведен на терапию адалимумабом 40 мг 1 раз в 2 недели с эффектом – отмечен полный регресс кожного и суставного синдромов. С мая 2018 г. отмечено ускользание эффекта после 2-месячной нерегулярной терапии метотрексатом, адалимумабом на фоне острого респираторного заболевания, к терапии добавлен метипред 8 мг/сут. В связи с высокой активностью и прогрессированием псориаза, рецидивами увеитов (4 эпизода с мая 2018 г.) с февраля 2019 г. начата терапия цертолизумабом пэгол с эффектом лишь во время индукции. Во время очередной госпитализации отмечена высокая клинико-лабораторная активность (СОЭ 72 мм/ч, СРБ 162,1 мг/л), Rg-отрицательная динамика, – была проведена терапия метилпреднизолоном 250 №3, увеличена доза метипреда до 12 мг/сут, НПВП – ежедневно (диклофенак 200–300 мг/сут).

Результаты. С 29.07.2019 инициирована терапия ингибитором ИЛ-17: прием иксекизумаба в 1-й день – 160 мг, затем по 80 мг 1 раз в 2 недели в течение первых 12 нед, затем по 80 мг каждые 4 нед. Всего проведено 10 инъекций. На фоне терапии отмечены уменьшение суставного и кожного синдромов, нормализация острофазовых показателей, снижение дозы метипреда с 12 до 6 мг/сут, отсутствие потребности в НПВП. Сохраняются периодические боли нагрузочного характера в коленных суставах, поясничном отделе позвоночника, гиперпигментированные пятна в области разрешившихся бляшек на коже туловища и конечностей, единичные бляшки в диаметре до 1 см, рецидивов увеита не было. При оценке активности ПСА на фоне терапии в динамике: СОЭ 72–19 мм/ч, СРБ 162,1–0 мг/л, BSA 51–0,25 %, PASI 43,6–0, DAPSA 78,2–2, ASDAS CRP 5,11, BASDAI 4,85–1, BASFI 5,3–0,7, MASES 6–0, LEI 2–0, SPARCC 6–0, NAPSII 28–8.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует пример успешного лечения ПСА с рецидивирующими увеитами ингибитором ИЛ-17 (иксекизумаб) даже после неэффективности 3 ингибиторов ФНО- α .

рующими увеитами ингибитором ИЛ-17 (иксекизумаб) даже после неэффективности 3 ингибиторов ФНО- α .

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА И ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ: ЧЕГО ОПАСАТЬСЯ?

М.С. Джауари¹, Е.А. Гащицкая¹, Д.Ш. Гимбатова²

¹Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова», Москва; e-mail: jauari.maria@yandex.ru

Цель работы – описать клинический случай пациентки с болезнью Шегрена и генерализованной лимфаденопатией.

Материалы и методы. Пациентка С., 24 лет, госпитализирована 05.12.2019 в ревматологическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова с жалобами на сухость глаз и полости рта (давность симптома не определена), использование искусственных слез чаще 3 раз в день, боли в коленных и голеностопных суставах ноющего характера, усиливающиеся к вечеру, купирующиеся приемом НПВП, эпизод эритематозных высыпаний в области голени, которые прошли самостоятельно через 2 мес, эритематозные высыпания на ладонях периодически интенсивной окраски и болезненные. При обследовании осенью 2019 г.: положительный АНФ с ядерным крапчатым свечением, АТ к SSA/Ro и SSB/La, высокий титр РФ и IgG, ANA – отрицательные. В анамнезе жизни: эпизоды генерализованной лимфаденопатии во время инфекционных заболеваний, частые гаймориты. При осмотре суставы не изменены, отмечены эритематозные пятна на ладонях, лимфатические узлы не пальпируются.

Результаты. В ОАК при поступлении отклонений нет. БАК: повышены РФ (136,6 МЕ/мл) и креатинин (125 мкмоль/л; СКФ по СКД-EPI 51,83 мл/мин/1,73 м²). Увеличена суточная экскреция белка с мочой (0,23 г/сут). Высокий титр IgG (5945,13 мг/дл), гипергаммаглобулинемия (34,00 г/л). Rg суставов кисти, стопы и коленных суставов: полиостеоартроз мелких суставов обеих кистей справа; hallux valgus II степени и начальный артроз I плюснефаланговых суставов обеих стоп, артроз обоих коленных суставов I степени. УЗИ ОБП и почек: неспецифические изменения печени, синдром гиперэхогенных пирамид (врожденная губчатая почка либо приобретенное изменение). Консультация офтальмолога: тест Ширмера OD = 8–15–7, OS = 4–8–4; проба Норна = 7 с ОУ; тест с флюоресцеином: окрашивание эпителия роговицы справа в нижневнутреннем квадранте. Заключение: сухой кератоконъюнктивит, гипоплакия II степени; сиалография: хронический сиалоаденит. КТ ОГК: в легких патологии нет, незначительное количество жидкости в полости перикарда. Спирометрия: нарушений вентиляционной функции легких нет. В связи с повышенным

риском развития неходжкинской лимфомы при наличии болезни Шегрена и эпизодов лимфаденопатии в анамнезе проведено УЗИ лимфатических узлов, выявившее признаки регионарной лимфаденопатии (шейной – до 13,0 × 4,0 мм, подмышечной – 15,0 × 6,0 мм справа, 22,0 × 8,0 мм слева, паховой – 21,0 × 4,0 мм справа, 22,0 × 6,0 мм слева). Однако лимфаденопатия возможна и в рамках системного заболевания, поэтому рекомендована консультация гематолога.

Проводилась дифференциальная диагностика с СКВ (недостаточно классификационных критериев, выявлены только фотосенсибилизация и изменения в почках, вероятно, врожденного генеза) и ассоциированным с IgG4 системным заболеванием (нет поражения поджелудочной железы и билиарного тракта, флебита и фибросклероза других органов).

Пациентка выписана с диагнозом: болезнь Шегрена, подострое течение, с поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит, гипоакримиа II степени), околушных желез (двусторонний рецидивирующий паренхиматозный паротит, хронический сиалоаденит), кожи (рецидивирующая пурпура). Сопутствующие заболевания: двусторонний гонартроз I степени; аномалия развития почек: врожденная губчатая почка; ХБП С3А1 (СКД-ЕР1 51,83 мл/мин/1,73 м²). Кроме консультации гематолога при выписке рекомендовано обследование у нефролога с целью определения генеза повреждения почек, назначены гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в день, препараты искусственной слезы, ополаскиватели для полости рта. Дальнейшая консультация гематолога и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови окончательно опровергли данные об онкопатологии системы крови.

Заключение. При лечении пациентов с болезнью Шегрена необходимо помнить о ее ассоциации с лимфолиферативными заболеваниями. В настоящий момент онкопатология у пациентки отсутствует, но нет уверенности, что она не возникнет через некоторое время. Нужно иметь в виду, что развитию лимфомы может предшествовать моноклональная гаммапатия. Отсутствие выявлявшихся ранее РФ и моноклональной гаммапатии, возникновение гипогаммаглобулинемии являютсястораживающими факторами относительно развития лимфомы. А к клиническим признакам избыточной лимфолиферации относятся лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтраты в легких, лейкопения и пурпура.

ЮВЕНИЛЬНЫЙ СПОНДИЛОАРТРИТ: СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.В. Диденко, Т.М. Черных

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
Воронеж

e-mail: didenkoviktoria@mail.ru; tatiana.m.chernykh@gmail.com

Цель работы – описать клинический случай ювенильного спондилоартрита и оценить семейный анамнез пациента.

Материалы и методы. Пациент Г., 16 лет, поступил в кардиоревматологическое отделение детской клинической больницы (ДКБ) ВГМУ им. Н.Н. Бурденко с жалобами на умеренные боли в поясничном отделе позвоночника, мелких суставах кистей, в коленных, локтевых, лучезапястных суставах, в области пяток. С возраста 10 лет у ребенка периодически возникали жалобы на боли в шейном, поясничном отделах позвоночника, мелких суставах кистей, пяточных костях, коленных суставах. В течение последних 2 лет отмечается частый субфебрилитет, в ОАК – периодически повышенная СОЭ до 26 мм/ч. Амбулаторное обследование: HLA-B27(+), Rg грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника: начальные проявления остеохондроза грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника; Rg костей таза и тазобедренных суставов: признаки сакроилеита III степени слева, II степени справа, артроз тазобедренных суставов II степени. В августе консультирован ревматологом ДКБ ВГМУ, рекомендован прием НПВП, без улучшения состояния со стороны суставного синдрома. Обращает на себя внимание наследственный анамнез: у матери – гипертоническая болезнь, у отца – анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированный, активность 3, развернутая стадия, двусторонний сакроилеит Rg IV степени, двусторонний коксит; хронический выраженный болевой синдром; функциональная недостаточность (ФН) II степени; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, ФК III; кардиосклероз диффузный; дислипидемия; атеросклероз аорты, коронарных, церебральных артерий; гипертоническая болезнь III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4; хроническая сердечная недостаточность IА, ФК II; желудочковая экстрасистолия (IVa согласно градации по Лауну–Вольфу–Райану) и наджелудочковая экстрасистолия; хронический необструктивный бронхит, ремиссия; ожирение I степени, экзогенно-конституциональное; хронический пиелонефрит, латентное течение. МКБ; микролиты почек; ангиолипома правой почки, хроническая почечная недостаточность 0-й степени. Умер 26.09.2016 в возрасте 46 лет. Медицинское свидетельство о смерти от 27.09.2016: острая коронарная недостаточность.

Результаты. В ОАК пациента при поступлении отмечена ускоренная СОЭ (26 мм/ч). В БАК: СРБ 6,7 мг/л,

АЛТ 98 Ед/л, АСТ 44 Ед/л. В общем анализе мочи патологии не выявлено. На МРТ правого локтевого сустава определяется повышенное количество свободной жидкости в плечелучевом, плечелоктевом суставах и в локтевой ямке. Хрящевые поверхности плечелучевого сустава несколько истончены, без признаков хондромалиции. Заключение. Признаки нерезко выраженного выпота в правом локтевом суставе. Начальные проявления артроза правого локтевого сустава. На УЗИ ОБП выявлены признаки стеатогепатоза, диффузных изменений в поджелудочной железе. МРТ брюшной полости: картина гепатомегалии, жировой гепатоз, диффузные изменения поджелудочной железы по типу хронического панкреатита, деформация желчного пузыря (перегиб и перетяжка в шейке), косвенные признаки дискинезии желчевыводящих путей. С учетом жалоб, анамнеза, объективного статуса, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования выставлен диагноз: ювенильный спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированный, сакроилеит III стадии слева, II стадии справа по Келлгрону, активность 2, ФН II. Ожирение I степени, экзогенно-конституциональное. Неалкогольная жировая болезнь печени; стеатогепатит, минимальная активность; токсический гепатит.

Заключение. Отец пациента длительное время страдал анкилозирующим спондилоартритом, HLA-B27-ассоциированным. У ребенка первые жалобы появились в возрасте 10 лет. Был проведен анализ на HLA-B27, который оказался положительным. На Rg выявлены признаки двустороннего сакроилеита. Выставлен диагноз ювенильного спондилоартрита. Лейкоцитарный антиген человека HLA-B27 – важный генетический фактор риска развития анкилозирующего спондилоартрита. У пациентов с положительным показателем HLA-B27 с наличием семейного анамнеза по анкилозирующему спондилоартриту риск развития ювенильного спондилоартрита выше, чем у пациентов с положительным HLA-B27, но без семейной предрасположенности. Данный клинический случай подтверждает это заключение.

ВЫСОКОАКТИВНЫЙ ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ, РЕЗИСТЕНТНЫЙ К СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

М.С. Звоноренко, Е.В. Калинина

Кафедра факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
e-mail: banking2014.zvonorenko@yandex.ru

Цель работы – описать клинический случай высокоактивного ПСА, резистентного к стандартной терапии.

Материалы и методы. Пациент К., 1981 года рождения, с 20-летнего возраста страдает псориазом, находится на диспансерном наблюдении у ревматолога

с 2017 г. Долгое время лечился у дерматовенеролога, получал терапию системными ГКС (дексаметазон 8 мг парентерально). Такая терапия назначалась стационарно, но пациент самостоятельно продолжал инъекции дексаметазона в амбулаторных условиях в течение последующих 2 лет, доза варьировала от 2 до 4 мг внутримышечно ежедневно. В течение последних 3 лет беспокоили боли и периодически – припухлость в коленных и голеностопных суставах, боли в плечевых, тазобедренных суставах, ограничение подвижности преимущественно в плечевых, тазобедренных суставах, выраженная скованность в утренние часы, из-за чего постоянно принимал НПВП. В 2017 г. впервые была назначена базисная терапия метотрексатом – 25 мг в неделю, продолжал прием НПВП. По данным лабораторных исследований имели место повышение СРБ, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. В результате проведенных инструментальных методов исследования выявлены асептический некроз головок обеих бедренных костей, энтезопатия плечевых, локтевых суставов. Таким образом, несмотря на проводимую терапию, наблюдалось прогрессирование заболевания. В 2018 г. пациент поступил в клинику факультетской терапии на базе Клинической больницы № 4.

Результаты. При поступлении отмечены жалобы на боли воспалительного характера в плечевых, коленных, тазобедренных суставах, ограничение подвижности в плечевых, тазобедренных суставах, боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике, боли и отечность голеностопных суставов. Псориазические высыпания на коже груди, живота, разгибательных поверхностях нижних и верхних конечностей по типу эритродермии. Индекс PASI составил 10,3 балла. На основании жалоб пациента, истории заболевания, клинико-лабораторных, инструментальных данных был установлен диагноз: ПСА, полиартрит с поражением плечевых, тазобедренных, голеностопных суставов, активность 3, DAS28 5,41, PASI 10,3, Rg-стадия III; теносиновит длинной головки бицепса, синовит правого плечевого сустава; тендинит сухожилия надостной мышцы с развитием подакромиального импинджмент-синдрома; гормонозависимость; асептический некроз головок обеих бедренных костей; вторичный остеоартроз тазобедренных суставов, Rg-стадия III; ФК III; псориаз, псориазическая эритродермия.

С учетом неэффективности стандартной базисной и противовоспалительной терапии было рекомендовано проведение ТИБТ препаратом-ингибитором ИЛ-17 секукинумабом (козентикс). В июле 2019 г. после исключения латентного туберкулеза пациенту была проведена инициация биологической терапии – 5 инъекций секукинумаба по 300 мг подкожно с последующим введением препарата 1 раз в месяц. Уже после 2-й инъекции секукинумаба пациент отметил уменьшение болей в плечевых, голеностопных, коленных суставах, увеличение объема движений в суставах. Значительно сократилась площадь

поражения кожи. Через 3 мес терапии была достигнута умеренная клинико-лабораторная активность: снижение индекса PASI с 10,3 до 6,7, индекса DAS28 – с 5,41 до 4,1. Кроме того, нормализовались показатели СРБ и СОЭ. В связи со снижением активности ПСА и уменьшением площади кожных проявлений стала возможной подготовка к проведению планового эндопротезирования тазобедренных суставов.

Заключение. В реальной клинической практике зачастую наблюдаются позднее применение иммунодепрессантов и бесконтрольное использование пациентами симптоматической терапии, в том числе ГКС, что ухудшает прогноз и ведет к развитию глюкокортикоидного остеопороза, асептического некроза костей. Более широкое использование инновационных препаратов для лечения ПСА позволяет реализовать современную концепцию лечения до достижения цели, которая направлена на улучшение исходов заболевания, а следовательно, на предупреждение необратимых структурных и функциональных нарушений при ревматических заболеваниях.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ТАКАЯСУ

П.К. Иванова, Е.П. Михеева, Е.О. Морозова,
Т.К. Логинова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: ivanovahell@yandex.ru

Цель работы – представить клиническое наблюдение, демонстрирующее трудности диагностики и лечения болезни Такаясусу.

Материалы и методы. Пациентка Д., 25 лет, в 2011 г. перенесла острый трахеобронхит, получала антибактериальную терапию. Через 2 мес стали беспокоить боли в шее слева, купируемые НПВП. Через полгода присоединились обмороки. В 2012–2013 гг. выявлена анемия легкой степени тяжести. В 2013–2014 гг. стало беспокоить нарушение зрения. С февраля 2015 г. были отмечены снижение массы тела до 10 кг за 3 мес, а также лихорадка с ознобами и ночной потливостью, судорогами нижних конечностей. При обследовании на УЗИ ОБП выявлено опухолевидное образование правой почки с последующей нефрэктомией – при гистологическом исследовании отмечена картина гранулематозного нефрита. Эпизоды лихорадки повторялись. В 2016 г. в НИИ им. А.А. Вишневецкого при ультразвуковом ангиосканировании были выявлены окклюзия правой общей сонной артерии, утолщение комплекса интима–медиа левой общей сонной артерии до 1,3 мм, стеноз 85 %, окклюзия правой внутренней и правой наружной сонной артерий. Диагностирована болезнь Такаясусу. Пациентка была госпитализирована в 31-е ревматологическое отделение ГКБ № 1. По резуль-

татам МСКТ выявлены окклюзия дистального отдела брахиоцефального ствола, окклюзия правой общей сонной и внутренней сонной артерий, резкое сужение просвета и утолщение стенки левой общей сонной артерии. В ОАК: Hb 129 г/л; WBC $11,7 \times 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч, СРБ 15 мг/л. Сформулирован диагноз: неспецифический аортоартериит Такаясу, тип I, обострение; окклюзия брахиоцефального ствола, окклюзия правых общей сонной артерии и внутренней сонной артерий. Стенозы устья левой общей сонной и внутренней сонной артерий.

До осени 2017 г. пациентка постоянно наблюдалась ревматологом: получала метипред 12 мг, проводился подбор базисной и генно-инженерной терапии (метотрексат 10 мг; адалимумаб 40 мг; азатиоприн), однако из-за непереносимости все препараты были отменены. Заболевание прогрессировало: появились изменения на ЭКГ в виде депрессии ST в V₄, присоединилась окклюзия левой вертебральной артерии по данным МСКТ). После назначения тоцилизумаба отмечен положительный эффект.

Результаты. На момент последней госпитализации пациентка принимала минимально эффективную дозу метипреда – 12 мг/сут, тоцилизумаб. При осмотре: общее состояние удовлетворительное, температура 36,6 °С, кожные покровы физиологической окраски, кожа правой верхней и нижней конечностей холодная на ощупь. Болезненность по ходу сосудисто-нервного пучка шеи справа. При аускультации впервые выявлен пансистолический умеренно выраженный шум над левой сонной артерией, АД на левой руке – 90/50 мм рт. ст., на левой ноге – 130/90 мм рт. ст., на правых конечностях не определяется, пульс на правых конечностях не пальпируется. По другим системам органов патологии нет.

Заключение. Таким образом, случай пациентки рассматривается как пример сложности своевременной диагностики и лечения такого редкого заболевания, как болезнь Такаясусу. Клинические данные и результаты обследований больной соответствуют критериям болезни, представленным в 2018 г. С учетом роста заболеваемости, преимущественного поражения молодых женщин, развития необратимого поражения ветвей аорты, резкого снижения качества жизни и инвалидизации с высоким риском летального исхода необходимо своевременное и полноценное обследование пациентов с подозрением на болезнь Такаясусу.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У ПАЦИЕНТА МУЖСКОГО ПОЛА

А.А. Исправникова, И.И. Польская, Н.Н. Везикова
Кафедра госпитальной терапии медицинского института
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
Петрозаводск
e-mail: irina_polskaya82@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай СКВ у пациента мужского пола, оценить трудности диагностического поиска и специфичность критериев ревматологических заболеваний.

Материалы и методы. Пациент М., 51 года, находился в Республиканской больнице им. В.А. Баранова в 2009 г. В 2008 г. ревматологом больницы на основании наличия у пациента симметричного полиартрита, Rg-признаков неэрозивного артрита был диагностирован серонегативный РА. В сентябре 2009 г. впервые отмечены боли в левой половине грудной клетки, диагностирован острый задний не-Q-инфаркт миокарда, в последующем на ЭхоКС выявлены признаки экссудативного перикардита, состояние было расценено как осложнение ОИМ. В 1-е сутки госпитализации состояние пациента резко ухудшилось: развился острый психоз, появились субфебрильная лихорадка, резкая болезненность в животе.

Результаты. С учетом клинических, лабораторных и рентгенологических данных сложилось впечатление о сепсисе. Начатая антибактериальная терапия была отменена на фоне стойкой нормализации температуры тела. В связи с выраженными иммуновоспалительными изменениями был назначен преднизолон. На фоне гормональной терапии отмечены положительная клинико-лабораторная динамика, регресс перикардита. После отмены преднизолона состояние пациента вновь ухудшилось: появились боли в грудной клетке, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. Клиническая картина не укладывалась в представления о перикардите в рамках ОИМ и сепсисе. Пациент был осмотрен ревматологом, пересмотрены данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований. Обращали на себя внимание цитопения, признаки иммунологической активности, в том числе наличие АНФ в титре 1:320. На основании вновь полученных данных был сделан вывод о наличии у больного СКВ подострого течения с поражением суставов, нервной системы. Болевой синдром в животе и грудной клетке, выпот в полости перикарда расценены как следствие полисерозита. На фоне возобновления терапии преднизолоном отмечены обрыв лихорадки, прекращение болей в грудной клетке, регресс перикардита, уменьшение проявлений энцефалопатии. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии в октябре 2009 г., диагноз РА был пересмотрен, суставной синдром расценен как проявление СКВ. Пациент продолжает наблюдение у ревматолога Республиканской больницы по настоящее время. Течение СКВ стабильное, обострений не было.

Заключение. Как известно, пик заболеваемости СКВ приходится на 2–3-е десятилетие жизни, а мужчины страдают данной патологией в 10 раз реже, чем женщины. Трудность диагностики СКВ в данном случае была обусловлена возрастом и полом пациента, а также наличием у него симптомов альтернативных заболеваний. Так, с учетом фенотипа пациента и перенесенного ОИМ, а также анамнеза РА перикардит в рамках ОИМ казался более вероятным, чем проявление СКВ. И только хороший ответ на терапию ГКС и возврат симптоматики на фоне ее отмены позволил заподозрить системный характер мультиорганных поражений у пациента.

Данный случай демонстрирует невысокую специфичность отдельных критериев СКВ и РА и подтверждает необходимость комплексного подхода к оценке состояния пациента для своевременной диагностики заболевания.

МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЛИАНГИИТ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПОДБОРА МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Г.А. Калашник, Т.М. Черных
Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
Воронеж
e-mail: portugal_love@bk.ru, tatiana.m.chernykh@gmail.com

Цель работы — провести ретроспективный анализ истории болезни пациентки с системным васкулитом и ответить на вопрос, какова причина сложностей диагностики микроскопического полиангиита и подбора адекватной медикаментозной терапии.

Материалы и методы. Больная С., 39 лет, поступила в гематологическое отделение ВОКБ № 1 09.08.2018 с жалобами на общую слабость, утомляемость, головокружение, чувство нехватки воздуха, мелькание мушек перед глазами, звон в ушах, лихорадку, потливость, сухой кашель, снижение массы тела. Из анамнеза известно, что в 2017 г. на фоне сильного стресса пациентка похудела на 22 кг, в период с ноября 2017 г. по апрель 2018 г. указанные жалобы нарастали. За медицинской помощью пациентка обратилась в июне, была обследована, 03.08.2018 терапевтом выставлен диагноз железодефицитной анемии. На РКТ ОГК от 09.08.2018 обнаружен участок консолидации в верхней доле правого легкого, гидрперикард. 15.08.18 появились периферические отеки, 17.08.2018 — яркая геморрагическая сыпь на стопах, 20.08.2018 резко снизилось зрение, появилась пелена перед глазами; сыпь на стопах побледнела, появилась яркая сыпь на левой голени. 21.08.2018 с учетом клинической картины вызван ревматолог — рекомендован срочный забор крови на антинейтрофильные цитоплазматические АТ (АНЦА-профиль), АТ к PR-3, миелопероксидазе, АТ к ДНК. После получения результатов лабораторных исследований

(АНЦА+, PR-3>200) сделан вывод о наличии некротизирующего васкулита. 22.08.2018 пациентка внезапно потеряла сознание (кома I), находилась в ОРИТ. 23.08.2018 переведена в ревматологическое отделение, в связи с тяжестью состояния оставалась в реанимации. 24.08.2018 проведена биопсия почки под контролем УЗИ: выявлена картина пролиферативного гломерулонефрита с экстракапиллярными полулуниями в 95 % клубочков. Начат гемодиализ. 04.09.18. проведен консилиум, выставлен клинический диагноз: системный некротизирующий васкулит: микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный (PR-3+), течение острое, активность высокая, с поражением почек (диффузный гломерулонефрит с полулуниями с нефротическим синдромом, с нарушением азотовыделительной функции), нервной системы (нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы в правой затылочной области, отек головного мозга и мозжечка), легких (очаговое образование в верхней доле правого легкого), желудочно-кишечного тракта (острый панкреатит, гепатоспленомегалия), системы крови (анемия смешанного генеза, тяжелой степени); полиорганная недостаточность; двусторонний малый гидроторакс; гидроторакс; правосторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения; ДВС-синдром; субарахноидальное кровоизлияние справа.

Проведен курс пульс-терапии ЦФ 800 мг № 1, метипредом 750 мг № 1. Выписана 12.10.2018 с дозой преднизолона 50 мг/сут с явной положительной динамикой. В марте и апреле 2019 г. были проведены курсы пульс-терапии солу-медролом 500 № 2, солу-медролом 750 № 1, эндоксаном 800 № 1. Кроме того, пациентка поступала на плановую пульс-терапию в августе 2019 г. (ЦФ 800 № 1, метипред 500 № 1). При выписке в связи с недостаточным эффектом и сохраняющейся активностью заболевания был назначен микофенолата мофетил 2 г/сут. С 13.11.2019 по 27.11.2019 находилась на лечении в УКБ № 3, где была проведена врачебная комиссия, установившая, что больная нуждается в назначении ритуксимаба 500 мг № 2 с интервалом 7 дней 1 раз в 6 мес.

Результаты. 17.12.2019 пациентка направлена на врачебную комиссию ВОКБ № 1. С учетом прогрессирующего течения болезни, снижения функции почек, молодого возраста, высокого риска рецидива болезни, недостаточной эффективности терапии микофенолата мофетилом, а также в связи с решением врачебной комиссии УКБ № 3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова пациентка была включена в региональный регистр ГИБТ по разделу «Ритуксимаб».

Заключение. На момент обращения за медицинской помощью у пациентки не имелось убедительных данных о наличии ревматологического заболевания. Клиническая картина соответствовала железодефицитной анемии, а образование в верхней доле правого легкого требовало дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями, туберкулезом, пневмонией.

Однако дальнейшее развитие заболевания с поражением ряда внутренних органов предполагало системность заболевания, что наряду со специфическими методами обследования привело к формированию верного диагноза. Высокая активность заболевания и рефрактерность к цитостатическим препаратам позволили назначить данной пациентке ГИБТ (ритуксимаб).

ГЕМАТИДРОЗ – РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

В. Н. Карпухина¹, С. Н. Драчев¹, Э. В. Натарова¹,
Н. С. Руднева¹, В. Н. Сороцкая²

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула;

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула

e-mail: Natalya.Rudneva@tularegion.ru, svnreum1@rambler.ru

Цель работы – описать редкий случай патологического феномена гематидроза.

Материалы и методы. Гематидроз (синонимы – гемидроз, гематогидроз, кровавый пот, «библейский» кровавый пот) – патологическое состояние, при котором кожа покрывается красной или розовой жидкостью без видимых нарушений целостности. Этиология неясна. В основе патогенеза отмечается нарушение проницаемости стенок капилляров с их разрывом. Процесс наблюдается при неврозах, сильном эмоциональном напряжении, страхе, психических расстройствах. Патологический феномен – редкое явление, с XVII в. до 1996 г. в медицинской литературе было описано всего 76 случаев, еще 28 случаев было зафиксировано с 2004 по 2017 г. Последний случай кровавого пота описан в октябре 2017 г. у 21-летней итальянки.

Пациентка 10 лет направлена из района Тульской области в отоларингологическое отделение Тульской областной детской клинической больницы с диагнозом рецидивирующего носового кровотечения.

Из анамнеза: впервые носовое кровотечение возникло во II декаде января после дополнительного занятия в школе, разрешившись самостоятельно в течение нескольких минут. В последующем кровотечения рецидивировали. Получала викасол, аскорутин, мальтофер (в клиническом анализе крови отмечено снижение Hb до 107 г/л), метилурациловую мазь местно. В дальнейшем присоединились кровотечения из слуховых проходов, которые повторялись 3–4 раза в сутки. Пациентка госпитализирована в отоларингологическое отделение. При поступлении были жалобы на сильные головные боли, шум в ушах за несколько минут до кровотечения. При риноскопии нарушения целостности слизистой оболочки не выявлено, при отоскопии повреждения барабанных перепонок не обнаружено. В анализах: коагулограмма, время свертывания – без патологии. По назначению невролога проведена МРТ головного мозга, выполнено дуплексное сканирование

экстракраниальных отделов сосудов брахицефальной системы, выявлено незначительное снижение венозного оттока, больше справа. После проведенных исследований повторился эпизод кровотечения. Поскольку девочку, с ее слов, напугал шум аппарата, пришлось прилагать много усилий для сохранения неподвижной позы при исследовании. С целью исключения возможного нанесения на кожу жидкостей различного характера взята мазок-отпечаток с очагов кровотечения, в котором выявлено большое количество эритроцитов. Пациентка осмотрена специалистами. Гинеколог: патологии не выявлено; невролог: ночной энурез; гематолог: данных о заболевании крови нет; дерматолог: atopический дерматит. Предположительный диагноз: гематидроз. Рекомендован осмотр психолога. Из протокола психологического обследования пациентки: «Эмоционально-личностная сфера: признаки высокой тревожности, эмоциональной напряженности, депрессивное состояние, невротические страхи, сенситивная, мнительная. Имеется напряженность в детско-родительских отношениях». Консультация областного детского психиатра: невротические реакции. Рекомендована аминокислотная кислота 0,25 по 1/2 таблетки 2 раза в день.

Результаты. На фоне применения данного препарата в условиях стационара кровотечения не повторялись. От перевода в отделение психоневрологии для дальнейшего обследования и лечения мама отказалась. Была проведена консультация областным дерматологом — диагноз гематидроза подтвержден. После выписки из стационара «кровавый пот» в области носогубного треугольника проявлялся дважды, в области ушных раковин не повторялся. Со слов матери ребенка, прием ноотропных препаратов и транквилизаторов прекратили самостоятельно, при этом значительно снизили требования к успеваемости девочки, уменьшили количество дополнительных занятий.

Закключение. В настоящий момент эпизодов спонтанных кровотечений не отмечается, что подтверждает роль психоэмоционального перенапряжения в развитии гематидроза. Высокий уровень требований пугает ребенка, значительные психоэмоциональные нагрузки вызывают стресс и заставляют защищаться от окружающего «враждебного» мира любыми способами. Внимательное и чуткое отношение к ребенку, своевременное обращение за помощью помогло девочке избавиться от чувства тревоги и вернуться к учебному процессу. Эпизоды гематидроза не повторялись.

ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ КАК КЛЮЧЕВОЙ ФАКТОР В ЭФФЕКТИВНОЙ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Козак¹, Т.М. Черных²

¹БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1», Воронеж;

²кафедра госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж

e-mail: Liza5031995@mail.ru, Tatiana.m.chernykh@gmail.ru

Цель работы — описать клинический случай РА с системным началом и ответить на вопрос, является ли преюмственность ключевым фактором в эффективной диспансеризации ревматологических заболеваний.

Материалы и методы. Пациентка Ц., 20 лет, в 2005 г. (в возрасте 6 лет) имела симптомокомплекс, включающий фебрильную лихорадку, продолжавшуюся более 3 нед, которая не купировалась НПВП и антибактериальными препаратами, отмечались сыпь, артралгии. Указанные симптомы были купированы назначением системных ГКС. В течение последующих 11 лет жалоб не было. В октябре 2016 г. после стресса появились фебрильная лихорадка, боль в горле, сыпь (лицо, зона декольте, верхние конечности), артрит, перикардит, спленомегалия. 14.10.2016 госпитализирована в ДКБ № 1. Поставлен диагноз РА с системным началом (нельзя исключить болезнь Стилла взрослых (БСВ)). Исключены инфекции, онкогематология. На фоне терапии лихорадка, перикардит были купированы, уменьшились боли в суставах. Однако сохранялась высокая лабораторная активность.

17.11.2016 пациентка повторно поступила в кардиоревматологическое отделение ДКБ № 1. В ходе проведенного обследования был установлен диагноз: БСВ (коронарит, перикардит, плеврит, гепатит, артралгии). В дальнейшем сохранялись жалобы на боли в коленных, лучезапястных, локтевых, плечевых суставах, мелких суставах кистей, боли в мышцах, в горле, слабость, быстрая утомляемость.

07.09.2017 пациентка госпитализирована для коррекции терапии в НИИ ревматологии с диагнозом РА с ювенильным началом, системной формы. Был проведен консилиум, с учетом сохраняющейся высокой активности заболевания, гормонозависимости, недостаточной эффективности высоких доз ГКС и метотрексата показано применение ГИБТ (этанерцепт 50 мг в неделю).

20.09.2017 в НИИ ревматологии инициировано лечение этанерцептом 50 мг в неделю. После выписки в связи с проблемами по получению этанерцепта до января 2018 г. не получала данный препарат. В апреле 2018 г. пациентка консультирована в НИИ ревматологии, где было рекомендовано увеличение дозы метотрексата до 25 мг в неделю в связи с сохраняющимся высоким уровнем СРБ. Несмотря на проводимое лечение, пациентка отмечала

ухудшение самочувствия, в связи с чем 05.10.2018 была госпитализирована в НИИ ревматологии. Ввиду достаточно быстрого снижения дозы метипреда и трудностей при получении ГИБТ в регионе рекомендовано увеличить дозу метилпреднизолона до 8 мг/сут, продолжать терапию этанерцептом 50 мг в неделю в течение 3 мес. При сохранении на фоне назначенной терапии высокой активности заболевания рассмотреть вопрос о замене этанерцепта на тоцилизумаб.

14.02.2019 находилась на обследовании и лечении в НИИ ревматологии.

Результаты. При поступлении пациентка имела жалобы на припухлость левого лучезапястного, коленных, голеностопных суставов, болезненность при пальпации коленных, левого лучезапястного суставов, ограничение функции левого лучезапястного сустава. DAS28 = 5,34. Анализ крови: СРБ 66,7 мг/л. С учетом высокой клинико-лабораторной активности заболевания, недостаточной эффективности терапии методжесктом (25 мг в неделю), этанерцептом, а также гормонозависимости показано введение тоцилизумаба. 25.02.2019 в соответствии с решением врачебной комиссии проведена инициация терапии тоцилизумабом 480 мг каждые 4 нед. Выписана с диагнозом: ювенильный РА, системная форма (фебрильная лихорадка, перикардит, спленомегалия, сыпь), полиартрит, негативный по РФ и АЦЦП, активность 3 (DAS28 = 5,34), неэрозивный (Rg-стадия II), ФК II. Осложнения: гормонозависимость, ОУ-миопия слабой степени, осложненная заднекапсулярная катаракта. На момент осмотра 10.01.2020 имеются минимальная припухлость левого лучезапястного сустава, болезненность, температура обычная, сжатие в кулак полное. Проксимальный межфаланговый сустав II пальца правой стопы припухший, слегка повышенной температуры. В анализе крови: СРБ 4,7 мг/л, РФ 9,3 МЕ/мл.

Заключение. При поступлении пациентка имела высокую клинико-лабораторную активность заболевания, неэффективность проводимой терапии. Путем повторного обследования и проведения комиссии решено сменить ГИБТ (отмена этанерцепта, введение тоцилизумаба).

Данный клинический случай демонстрирует важность сохранения преемственности при диспансеризации ревматологического заболевания.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИТРАЛЬНОГО СТЕНОЗА И МИКСОМЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ПАРОКСИЗМОМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О НАЗНАЧЕНИИ АНТИКОАГУЛЯНТА

Н.С. Кондрючая¹, С.И. Давыдов², Е.А. Бодрова¹, Ю.В. Захаров²

¹ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 7», Волгоград;

²кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград
e-mail: kondruchaya-nad@mail.ru

Цель работы – установление заболевания, вследствие которого развился пароксизм фибрилляции предсердий, для определения последующей тактики антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Пациентка М., 70 лет, вызвала карету СМП в связи с появлением перебоев в работе сердца, учащенного сердцебиения, слабости и одышки. Коронарный анамнез не отягощен. В анамнезе – гипертоническая болезнь. Плановую терапию больная принимает регулярно. Последний год стала отмечать периодические эпизоды перебоев в работе сердца, проходящие самостоятельно. Бригадой скорой помощи на ЭКГ зафиксирована фибрилляция предсердий. На догоспитальном этапе терапии вводился амиодарон 300 мг, без эффекта. Пациентка госпитализирована в кардиологическое отделение КБ СМП № 7 г. Волгограда с нарушением ритма сердца. Ритм восстановлен введением амиодарона в дозе 450 мг и раствором калия хлорида и магния сульфата, начато лечение низкомолекулярным гепарином – был назначен эноксапарин натрия в дозе 0,8 мг 2 раза в день подкожно. В связи с впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий встал вопрос об исключении структурной патологии сердца, в том числе поражения клапанного аппарата, для определения дальнейшей тактики антикоагулянтной терапии.

Результаты. При осмотре пациентки после восстановления синусового ритма аускультативно выслушивался диастолический шум на верхушке сердца. Обращало на себя внимание изменение интенсивности шума при изменении положения тела, а также отсутствие трехчленного ритма перепела. Отмечалось усиление I тона. При перкуссии обнаружено расширение верхней границы сердца. Отсутствовали явления сердечной недостаточности, ЧДД – 16 в минуту. При сборе анамнеза данные о перенесенном ревматизме не получены. По результатам серии ЭхоКГ у пациентки обнаружено образование в левом предсердии повышенной эхогенности размерами 30 × 26 мм, вероятно, миксома, фиброз кольца митрального клапана, дилатация левого предсердия II степени, митральная регургитация I степени, концентрическая гипертрофия левого желудочка. На основании полученных результатов был выставлен диагноз: гипертоническая болезнь

II стадии, артериальная гипертензия II степени, риск 3; пароксизм фибрилляции предсердий от 12.04.2019; миксома левого предсердия.

Пациентке был назначен апиксабан 5 мг 2 раза в день. Было дано направление на консультацию к кардиохирургу для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Диагноз подтвержден в условиях Волгоградского областного кардиологического центра. От предложенного оперативного лечения пациентка отказалась.

Заключение. У пациентки развился пароксизм фибрилляции предсердий в отсутствие гипертонического криза и клинических признаков ишемической болезни сердца. При осмотре после восстановления синусового ритма выслушивался диастолический шум на верхушке сердца без характерных феноменов митрального стеноза, таких как хлопающий I тон, ритм перепела. При УЗИ сердца обнаружено гиперэхогенное образование в левом предсердии, которое могло быть организованным тромбом или доброкачественным образованием — миксомой левого предсердия. Серия ЭхоКГ-исследований подтвердила диагноз миксома левого предсердия, что позволило назначить терапию прямым пероральным антикоагулянтом, в частности апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день.

ДЕПРЕССИЯ УТРАТЫ ИЛИ АРТРИТ?

В. В. Лукашкова

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург;
кафедра психотерапии, медицинской психологии и сексологии
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: valeriyalu15@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай депрессивного расстройства под маской ревматического поражения суставов.

Материалы и методы. Пациент М., 56 лет, 04.10.2019 поступил в терапевтическое отделение №2 ЛОКБ в связи с жалобами на умеренные ноющие боли в коленных суставах с усилением при бессоннице, слабость, утомляемость, снижение массы тела (3 кг за месяц), одышку и сердцебиение при небольшой физической нагрузке. Лабораторная диагностика выявила: умеренный лейкоцитоз ($WBC 10,62 \times 10^9/l$), умеренный нейтрофилез ($Neu 8,07 \times 10^9/l$), тромбоцитопения ($110 \times 10^9/l$), протейнурия (0,4 г/л), повышение СРБ (9,9 мг/л) и СОЭ (35 мм/ч). Суставы внешне не изменены, движения в полном объеме. Rg и УЗИ коленных суставов патологии не выявили. Ревматологические пробы отрицательные, иммунологическое исследование патологии не выявило.

Было назначено симптоматическое лечение НПВП, не принесшее положительных результатов. По поводу бессонницы пациент проконсультирован психотерапевтом, в ходе консультации выявлены признаки депрессив-

ного расстройства: из анамнеза выяснилось, что 3 мес назад у больного умерла мать, тогда же появились жалобы на плохой сон, аппетит, нарушения памяти, эректильную дисфункцию и боли в суставах (ночью, особенно под утро). Мать страдала артрозом коленных суставов, постоянно жаловалась на боли в ногах, но скончалась от травмы при автокатастрофе.

Психологическое исследование с помощью сбора психологического анамнеза, медико-психологических тестов, в частности госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS): 15 баллов по шкале депрессии, 10 баллов по шкале тревоги (выявлены клинически выраженная депрессия и субклинически выраженная тревога при норме до 7 баллов), результаты теста по шкале депрессии Бека (BDI): 27 баллов — умеренная депрессия (норма — до 13 баллов); когнитивно-аффективная субшкала — 17 баллов, субшкала соматизации — 10 баллов. Было назначено лечение тразодоном (Триттико) 150 мг 1 раз на ночь.

Результаты. На фоне лечения тразодоном через 3 нед жалобы на бессонницу, слабость, рассеянность, боли в суставах уменьшились, появился аппетит. Пациент был выписан. Амбулаторно через 6 нед на повторной консультации психотерапевта выявлена положительная динамика в психическом статусе. HADS: 9 баллов по шкале депрессии, 7 баллов по шкале тревоги (норма — меньше 7 баллов), результаты теста по BDI: 20 баллов — умеренная депрессия (когнитивно-аффективная субшкала — 13 баллов, субшкала соматизации — 7 баллов). Суммарный балл в норме не превышает 13. Пациент отметил улучшение настроения, восстановление эректильной функции и отсутствие болей в суставах. Рекомендован курс лечения тразодоном в течение 1 года.

Заключение. На момент поступления в терапевтическое отделение с целью верификации диагноза и лечения патологии суставов пациент психологически не справлялся с переживанием синдрома утраты (об этом свидетельствуют бессонница, снижение настроения, чувство вины, поглощенность образом умершей матери, боли в суставах, не имеющие морфологического субстрата патологии и, соответственно, не поддающиеся стандартной соматической терапии). По МКБ-10 в психическом статусе пациента имел место умеренный депрессивный эпизод с характерным для депрессии изменением порога восприятия боли, маскированный под ревматическое поражение суставов. С учетом клинической картины, результатов инструментальных и лабораторных исследований было установлено, что основные жалобы (боли в крупных суставах, общая слабость, снижение массы тела и плохой аппетит) были соматизированными проявлениями умеренного депрессивного эпизода на фоне недавнего психотравмирующего события (на психологическую работу горя при синдроме утраты даже здоровый человек тратит не меньше года).

На фоне правильно подобранной медикаментозной терапии (лечения депрессии утраты антидепрессантом

тразодоном) при психотерапевтической коррекции (работы горя: длинных многократных рассказов о матери, о ее роли в жизни пациента, коррекции избыточного чувства вины, устранения дефицита информации о депрессии утраты, ее соматизированных проявлениях) наблюдалась положительная динамика состояния пациента. Данный клинический случай демонстрирует пример успешного лечения соматизированной патологии, развившейся в рамках самой частой в общей врачебной практике депрессии — при синдроме утраты.

ПОДБОР ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТУ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ

А.П. Майорова, В.М. Плехотня, В.Н. Соболева,
И.Г. Гордеев

Кафедра госпитальной терапии № 1

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: amajorova32@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай первичного билиарного цирроза, ассоциированного с ССД, а также сделать акцент на сложностях подбора терапии таким пациентам.

Материалы и методы. Пациент К., 57 лет, считает себя больным с 1990 г., когда впервые отметил посинение пальцев рук на холоде. Наблюдался у хирурга, невролога с диагнозом синдрома Рейно. С 2009 г. на пальцах рук стали появляться язвы, назначено курсовое лечение пентоксифиллином. В 2017 г. был осмотрен ревматологом, который заподозрил ССД. В ревматологическом стационаре был подтвержден диагноз: ССД, лимитированная форма, хроническое течение (синдром Рейно, дигитальные язвы пальцев, телеангиоэктазии, склеродактилия, иммунологические нарушения (АНА+)). Во время госпитализации были выявлены повышение печеночных ферментов, гепатоспленомегалия. В дальнейшем лечился у гастроэнтеролога с диагнозом цирроза печени класса С по Чайлду—Пью, синдрома портальной гипертензии, варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) III степени. В декабре 2018 г. появились жалобы на черный стул, было диагностировано кровотечение из ВРВП. Получал терапию β-блокаторами. Но в марте 2019 г. после проведения плановой сосудистой терапии возникла рвота кровью, в связи с чем в июле 2019 г. было выполнено лигирование ВРВП. В августе и октябре 2019 г. пациент снова предъявлял жалобы на появление черного стула, но при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) источника кровотечения найдено не было. В ноябре 2019 г. пациент госпитализирован в ревматологическое отделение ГKB № 15 для обследования и подбора терапии.

Результаты. Жалобы при поступлении: посинение пальцев рук на холоде, боли в коленных суставах, похуже-

ние на 30 кг с марта 2019 г. и отеки нижних конечностей. При физикальном обследовании: пациент кахексичен, отмечаются пастозность голеней, множественные телеангиоэктазии на лице, голове. Дыхание не проводится в нижних отделах слева. Пальпируется увеличенная селезенка. Край печени плотный, пальпируется у края реберной дуги. Варусная деформация коленных суставов, боли и ограничение движений в коленных суставах. Склеродактилия, рубчики на дистальных фалангах пальцев обеих рук, скошенные концевые фаланги пальцев кистей. По данным лабораторных исследований: гипохромная анемия средней степени тяжести, панцитопения, печеночно-клеточная недостаточность, синдром холестаза, гипокоагуляция. Обнаружены АТ SSA/Ro-52, АМА М2, М2—3Е. На КТ ОБП с контрастированием: асцит, спленомегалия, регионарная лимфаденопатия в области ворот печени. С учетом панцитопении и результатов КТ ОБП был консультирован онкологом, проведена трепанобиопсия подвздошной кости. Неопластический процесс гемопоэтической природы был исключен. На КТ ОГК: картина левостороннего гидроторакса, компрессионный ателектаз нижней доли левого легкого, очаги уплотнения легочной ткани в верхней доле левого и средней доле правого легкого. Была проведена плевральная пункция, получен реактивный выпот. По данным сцинтиграфии: признаки диффузных изменений печени с цирротической трансформацией. На основании лабораторных и инструментальных методов исследования, а также обнаружения специфических АТ АМА М2 установлен диагноз: ПБЦ, минимальная активность, стадия декомпенсации, класс В по Чайлду—Пью. Назначена лекарственная терапия: спиринолактон 100 мг 1 раз в день, фуросемид 40 мг 1 раз в день, лактулоза 30 мл 1 раз в день, урсодезоксихолевая кислота 250 мг 2 раза в день, омега-3 20 мг 2 раза в день, карведилол 6,25 мг 2 раза в день.

Наличие осложнений ПБЦ значительно затрудняло подбор лекарственной терапии ССД в связи с гепатотоксичностью препаратов, а также эпизодом кровотечения из ВРВП после проведения сосудистой терапии в анамнезе. Был назначен метилпреднизолон 4 мг 1 раз в день. Пациент направлен на консультацию в институт трансплантологии для решения вопроса о трансплантации печени.

Заключение. Ассоциация ПБЦ и ССД является редким, но достаточно интересным перекрестным синдромом с общими генетическими, иммунными и патогенетическими механизмами. Ведение таких пациентов является сложной задачей, так как нарушение функции печени затрудняет подбор рациональной терапии ССД. Кроме того, следует учитывать риск развития легочной артериальной гипертензии на фоне проведения активной иммуносупрессивной терапии, которая потребует пациенту при проведении трансплантации печени. Поражение легких при ССД может еще больше усугублять это состояние. Лечение пациентов с ПБЦ и ССД требует участия мультидисциплинарной команды и длительного динамического наблюдения.

ДЛИТЕЛЬНАЯ ЛИХОРАДКА У БОЛЬНОГО АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

О.С. Мальшенко¹, И.И. Григорьева¹, М.В. Летаева¹,
Т.А. Раскина¹, О.А. Пирогова²

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Кемерово;

²ГАУЗ КО «Областной клинический
госпиталь для ветеранов войн», Кемерово
e-mail: malyshenko.mos@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай лихорадки неуточненного генеза у больного анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы. Пациент З., 24 лет, поступил в терапевтическое отделение ОКГВВ с жалобами на повышение температуры тела до 39–39,4 °С, которое сопровождается болью в мышцах грудной клетки и нормализуется при приеме НПВП на 3–4 ч. Из анамнеза заболевания: суставной синдром с 2009 г., диагноз анкилозирующего спондилита выставлен в 2012 г., верифицирован в НИИР РАМН г. Москвы. С того же времени получал терапию: сульфасалазин 2 г/сут, НПВП. С учетом значимой отрицательной динамики как клинической, так и рентгенологической картины в 2014 г. инициирована терапия энбрелом по стандартной схеме, на фоне которой была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия вплоть до октября 2019 г. Ухудшение самочувствия наступило с 04.10.2019, отмечено першение в горле, заложенность носа, повышение температуры до 38–38,6 °С. На фоне 7-дневного приема флемоксина 1,5 г/сут катаральные явления были купированы, однако гипертермия сохранялась на прежних цифрах. На амбулаторном этапе анализ крови выявил лейкоцитоз до $13,0 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига в формуле влево, повышение фибриногена до 4,9 г/л и СРБ до 58,9 мг/л, в анализах мочи — лейкоцитурия. В связи с мочевым синдромом продолжена антибактериальная терапия левофлоксацином 500 мг/сут. На фоне лечения сохранялась лихорадка до 39,4 °С. Пациент госпитализирован со следующим диагнозом: лихорадка неясного генеза; анкилозирующий спондилит поздней стадии; HLA-B27 положительный, с внепозвоночными проявлениями — сакроилеит III–IV R-степени; коксит с двух сторон, симфизит, рецидивирующий иридоциклит правого глаза, активность уточнить, ФН I.

Результаты. Больной находился в стационаре с 28.10.2019 по 26.12.2019. За время госпитализации проведено обследование по стандартам лихорадки неясного генеза и суставного синдрома. Обращало на себя внимание следующее: лихорадка неправильного типа с подъемом температуры тела до высоких цифр (максимально до 39,4 °С) независимо от времени суток, купирующаяся полностью или частично НПВП на несколько часов; в крови — лейкоцитоз в диапазоне от $10,9$ до $18,8 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига в формуле влево, ускорение СОЭ от 6 до 20 мм/ч, увеличение уровня СРБ от 95,4 до 163,3 мг/л. В круг дифференциальной

диагностики были включены следующие заболевания: лимфома, туберкулез, саркоидоз, сепсис, онкопроцесс и активность основного заболевания (с малой долей вероятности). Результаты ИФА крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусные гепатиты, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусную инфекцию, клещевой боррелиоз, описторхоз, лямблиоз, эхинококкоз, токсокароз, трихинеллез, тифы, паратифы, малярию, а также трехкратного посева крови на стерильность — отрицательные. По рекомендации пульмонолога исследован уровень ангиотензинпревращающего фермента — 46,7 (норма 20–70), фтизиатра — ДНК *M. tuberc.* методом Gene Xpert (отр.), по рекомендации гематолога проведена стерильная пункция (патологии не выявлено). На Rg ОГК — артрит грудино-ключичного сочленения справа, признаки гиперволемии и расширения корней легких; Rg костей таза: картина анкилозирующего спондилита III–IV стадии, симфизит, признаки вторичного остеоартрита (ОА) тазобедренных суставов II степени; Rg поясничного отдела позвоночника: межпозвоночные суставы с признаками частичного анкилоза $L_{IV/V}$, L_V/S_I . По данным УЗИ ОБП и почек — жировая инфильтрация печени, микролит левой почки, киста правой почки; УЗИ щитовидной железы — признаки очагового образования левой доли, лимфаденит переднешейных лимфоузлов с обеих сторон; УЗИ предстательной железы — признаки умеренных структурных изменений предстательной железы. По результатам пункционной биопсии лимфоузла шеи и узла щитовидной железы выявлена цитограмма коллоидного узла. Показатели ЭхоКС в пределах нормы. При проведении ФГДС выявлен пищевод Барретта, эрозивный гастрит. По данным колоноскопии с биопсией — эрозии (афты) терминального отдела подвздошной кишки. По данным фибробронхоскопии — двусторонний диффузный эндобронхит I степени. В промывных водах атипичных клеток БК не найдено. По результатам МРТ головного мозга выявлен участок структурных изменений правой гемисферы мозжечка, вероятно резидуального генеза, неоплазия маловероятна. По результатам МСКТ ОГК и ОБП: за весь период наблюдения выявлены гиперплазия внутригрудных лимфоузлов и немногочисленные мелкие продуктивные очаги с перибронхиальной и периваскулярной локализацией, а также по ходу главной междолевой плевры. Признаков бронхиальной обструкции нет. Гепатоспленомегалия, незначительная гиперплазия абдоминальных лимфоузлов. Рентгенологически нельзя исключить медиастинальную форму саркоидоза с минимальными легочными проявлениями, при возможности рекомендована биопсия.

Несмотря на проводимую терапию (3 курса антибактериальной терапии — флемоксин, левофлоксацин, сультасин в максимальной дозировке 14 дней — и метипред 250 мг/сут №3 ex juvantibus за 3-месячный период наблюдения), клиническая картина оставалась неизменной: отмечалось ежедневное повышение температуры тела до фебрильных цифр без значимой патологии

со стороны внутренних органов. За время госпитализации пациента дважды проведен консилиум в составе пульмонолога, фтизиатра, ревматолога, онколога, инфекциониста, гематолога. Заключение: диагноз неясен. Проведена заочная консультация в НИИР РАМН г. Москвы: с учетом полного обследования больного с очень малой долей вероятности лихорадка может быть обусловлена активностью основного заболевания. Принято решение о возобновлении терапии энбрелом. После 4 инъекций препарата клиническая картина не изменилась, сохраняется лихорадка с прежними характеристиками.

Заключение. Ни одно из заболеваний, которые были включены в круг дифференциальной диагностики, не имело должного набора диагностических критериев. Единственным симптомом является длительная (4-месячная) лихорадка, не купирующаяся приемом антибиотиков и ГКС с отсутствием конституционального синдрома и признаков поражения внутренних органов. Складывается впечатление, что в данном случае для постановки диагноза требуется дальнейшее тщательное динамическое наблюдение за больным.

СМЕШАННАЯ ФОРМА СИСТЕМНОГО ВАСКУЛИТА (ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ, НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АОРТОАРТЕРИИТ): ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Т.А. Мироненко¹, А.С. Трофименко^{1,2}, Л.Н. Шилова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград
e-mail: iamtatyanenko@gmail.com

Цель работы – продемонстрировать особенности клинической картины и диагностики смешанной формы системного васкулита, сочетающей черты гигантоклеточного артериита и неспецифического аортоартериита.

Материалы и методы. Пациентка К., 70 лет, поступила в ревматологическое отделение ГKB г. Волгограда с жалобами на исчезновение пульса на лучевых артериях, боли в коленных, тазобедренных суставах, пояснице, судороги и быструю утомляемость верхних конечностей после длительной работы, сопряженной с мелкой моторикой кистей (при уборке, шитье, приготовлении пищи). Работоспособность восстанавливалась после длительного отдыха. В марте 2017 г. впервые появились немотивированные рецидивирующие головные боли, шаткость при ходьбе, периодическое онемение в руках и ногах, шум в голове. Неврологом была диагностирована хроническая ишемия головного мозга, после лечения (пирарцетам, беттагистин, магния сульфат) проявления несколько уменьшились. С апреля 2017 г. появились мигрирующие артралгии локтевых, плечевых, коленных, тазобедренных суставов, а также боль в поясничном отделе позвоночника. С весны

2018 г. эпизоды артралгии участились, было отмечено исчезновение пульсации артерий на обеих верхних конечностях. В апреле 2018 г. при цветовом дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий обнаружены стеноз правой каротидной бифуркации и устья внутренней сонной артерии справа (25–30 %), стеноз левой общей сонной артерии (20 %) и внутренней сонной артерии (20 %), гемодинамически значимые стенозы обеих подключичных артерий без развития синдрома обкрадывания. Тогда же при помощи КТ-ангиографии обнаружен стеноз (до 70 %) правой подключичной артерии, стеноз (до 89 %) левой подключичной артерии. В этот период отмечены СОЭ 90 мм/ч, СРБ – 46,96 мг/л. При направлении к ревматологу в мае 2018 г. впервые установлен диагноз неспецифического аортоартериита. Проведено лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут, метотрексатом, фолиевой кислотой, после чего явления суставного синдрома существенно уменьшились, нормализовались лабораторные маркеры воспаления. После выписки из стационара был рекомендован прием метилпреднизолона 24 мг/сут, метотрексата, однако в связи с плохой переносимостью (боли в грудной клетке, тремор головы, усиление слабости и тошноты) пациентка вскоре самостоятельно прекратила лечение. В ноябре 2018 г. консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой (г. Москва), где с учетом возрастной категории диагноз был пересмотрен в пользу гигантоклеточного артериита. В настоящее время при осмотре АД на верхних конечностях не определяется, имеется отчетливая симметричная пульсация височных артерий. В области сонных и подключичных артерий, в яремной ямке систолический шум не определяется. Пульсация артерий нижних конечностей отчетливая, симметричная. В анамнезе с 1998 г. гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, риск 4, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, радиочастотная абляция проводящих путей сердца (в 2016 и 2018 г.). Тотальная тиреоидэктомия в 2006 г. по поводу узлового зоба (получает левотироксин натрия 100 мг/сут), сахарный диабет 2-го типа, HbA_{1c} <7,0 % (с 2013 г.), хроническая цереброваскулярная недостаточность, двусторонняя нейросенсорная тугоухость, сочетанная полинейропатия (диабетическая и атеросклеротическая). Медикаментозный синдром Иценко–Кушинга. Текущий диагноз: гигантоклеточный артериит с Такаясуподобным течением. Активность системного васкулита BVAS – 2 балла. Индекс повреждения VDI – 5 баллов. Функциональная недостаточность суставов I степени. В настоящее время получает метилпреднизолон 4 мг утром в 8:00, метотрексат 15 мг подкожно 1 раз в неделю, фолиевую кислоту 5 мг 1 раз в неделю, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, левотироксин натрия 100 мкг/сут, соталол 60 мг 2 раза в сутки, бисопролол 2,5 мг утром, лизиноприл 10 мг вечером, аторвастатин 20 мг на ночь, ривароксабан 20 мг на ночь.

Результаты. С учетом дебюта заболевания в возрасте старше 50 лет, повышения СОЭ >50 мм/ч, а также

наличия слабости и дискомфорта в мышцах верхних конечностей при движении, ослабления пульса на правой плечевой артерии и отсутствия его на левой, КТ-ангиографических признаков стеноза II сегмента правой подключичной артерии до 70 %, левой подключичной артерии в I сегменте до 40 % и II сегменте до 89 %, отсутствия систолического шума в проекции сонных артерий, аорты и ее ветвей рабочим диагнозом является болезнь Хортона с Такаюсу-подобным течением. В анамнезе нет данных о вовлечении в процесс аа. temporales. Принимая во внимание длительный прием высоких доз ГКС (метилпреднизолон 24 мг/сут), отсутствие воспалительного процесса (СОЭ 2,0 мм/ч, СРБ 1,8 мг/л), проведение биопсии височных артерий сочтено нецелесообразным.

Заключение. Существуют переходные формы системных васкулитов, сочетающие проявления нескольких неспецифических симптомов (например, болезнь Такаюсу и болезнь Хортона), что затрудняет постановку диагноза, особенно на ранней фазе заболевания. Благодаря тщательному анализу ранней симптоматики возможна и своевременная диагностика системных васкулитов.

РЕАКТИВНЫЙ ЭНТЕРОГЕННЫЙ АРТРИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*: СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И СВОЕВРЕМЕННОГО ВЫЯВЛЕНИЯ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

А.А. Морозова, О.В. Теплякова
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
e-mail: ann.morozova2016@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай реактивного энтерогенного артрита у пациентки с *Clostridioides difficile* и установить наиболее значимые факторы, определяющие дальнейший прогноз пациента.

Материалы и методы. Пациентка Д., 58 лет, обратилась за консультацией к ревматологу 16.01.2020 по поводу жалоб на незначительный дискомфорт в области левой стопы и левого коленного сустава. Считает себя больной с начала октября 2019 г., когда при очередной ФГДС были выявлены множественные плоские и полные эрозии антрального отдела желудка. С учетом наличия *H. pylori* (+) по результатам биопсии из антрального отдела желудка, а также язвенной болезни желудка в анамнезе (за 30 лет дважды рецидивировала язва желудка) и отсутствия предшествующего проведения эрадикационной терапии гастроэнтерологом амбулаторно была назначена антибактериальная терапия (амоксиклав 2,0 в сутки, кларитромицин 1,0 в сутки). С 3-го дня терапии у пациентки развилась диарея: обильный водянистый стул до 6–7 раз в сутки. На повторный прием к гастроэнтерологу пациентка не пришла, но самостоятельно отменила антибактериальные препараты после 7 дней терапии. На протяжении последующих 2 мес стул

сохранялся до 3 раз в сутки и соответствовал 6-му типу по Бристольской шкале.

С 28 октября 2019 г. (через 3 нед от появления диареи) развивается артрит мелких суставов стопы слева и левого коленного сустава. Госпитализирована в ревматологическое отделение, где установлен диагноз: панникулит левой стопы, реактивный артрит плюсневых суставов левой стопы, А – III. На фоне приема преднизолона 15 мг/сут пациентка отметила улучшение состояния в виде уменьшения выраженности суставного синдрома. При выписке из стационара рекомендовано снижение дозы ГКС и инициация приема сульфасалазина. Однако при быстрой отмене преднизолона произошел рецидив жалоб, развились выраженная гиперемия и отек тыла стопы слева. Пациентка обратилась на прием к хирургу, который предположил наличие инфицирования кожных покровов, рекомендовал отменить сульфасалазин. Кроме того, хирургом вновь назначена антибиотикотерапия (цифран 0,52 раза в день). Пациентка принимала данный препарат в течение 10 дней, на фоне чего сохранялся жидкий стул до 3 раз в день. Динамики суставного синдрома не отметила. Со слов больной, хронологической связи развития диареи с приемом антибактериальной терапии врачами установлено не было. В связи с отсутствием положительной динамики 7 декабря 2019 г. пациентка самостоятельно обратилась в клинику г. Мюнхена, где при амбулаторном обследовании выявлены токсины А и В *C. difficile*, а также положительный ответ на HLA-B27. Выполнено локальное введение бетаметазона, вновь возобновлен прием преднизолона (первоначально 40 мг/сут со снижением дозы до 7,5 мг/сут к 16.01.2020) и сульфасалазина 2,0 г/сут. Отмечена четкая положительная динамика: боли и припухлость в области стопы на момент осмотра минимальны, в области коленного сустава купированы полностью. Нормализация стула произошла самостоятельно к концу декабря 2019 г., дополнительных лекарственных препаратов по поводу *C. difficile* не назначалось. При расспросе: предшествующие артриты, увеит, псориаз, воспалительные боли в спине у себя и родственников пациентка отрицает.

Результаты. В ОАК от 27.12.2019: лейкоциты $9,68 \times 10^9$, Hb 129 г/л, тромбоциты 308×10^9 , СОЭ 30 мм/ч. БАК: АЛТ 32 Ед/л, АСТ 26 Ед/л, креатинин 64 мкмоль/л, СРБ 4,2 мг/л (норма до 1 мг/л).

Выставлен диагноз: реактивный энтерогенный артрит, ассоциированный с *C. difficile*, у пациентки с положительным HLA-B27, минимальная активность. Функциональная недостаточность суставов I степени. Назначено лечение: преднизолон принимать 5 дней по 5 мг/сут, 5 дней по 2,5 мг/сут до отмены, сульфасалазин 2,0 г/сут — не менее 8–10 мес с контролем общеклинических и биохимических показателей каждые 3 мес, сахаромидеты Буларди (энтерол) 0,253 раза в день до 1 мес.

Заключение. С учетом ожидаемого роста заболеваемости инфекцией *C. difficile* врачи любых

специальностей должны быть хорошо осведомлены в отношении проблемы антибиотикоассоциированной диареи, кроме того, необходимо включать данный патоген в дифференциально-диагностический ряд микроорганизмов, ответственных за развитие реактивного артрита. Несвоевременное выявление *S. difficile* и отсутствие адекватной терапии данного состояния, а также сложность дифференциальной диагностики — предположение наличия септического состояния — может приводить к повторным курсам антибиотикотерапии, повышающим риск развития псевдомембранозного колита, токсической дилатации кишки, которые, в свою очередь, могут являться угрожающими для жизни состояниями. Очевидно, важным фактором риска развития реактивного артрита, ассоциированного с *S. difficile*, является наличие у пациентов положительного результата по HLA-B27-антигену.

ПАННИКУЛИТ КАК МАСКА ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.Н. Мухамадиева¹, А.Ф. Рахимова¹, С.П. Якупова¹,
Э.З. Фатыхова², Т.Б. Сибгатуллин³,
М.Ю. Бадеева⁴, М.А. Кунст⁴

¹ФГБОУ ВПО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Научно-исследовательский медицинский комплекс
«Ваше здоровье», Казань;

³Отделение ревматологии медико-санитарной
части университетской клиники
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет», Казань;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница»
Минздрава Республики Татарстан, Казань
e-mail: Venera.mukhamadieva@yandex.ru

Цель работы — описать клинические особенности и алгоритм проведенной диагностики Т-клеточной лимфомы у пациента с клиникой панникулита.

Материалы и методы. Пациент Т., 25 лет, впервые обратился к врачу в поликлинику по месту жительства в декабре 2018 г. с жалобами на плотные болезненные высыпания (с гиперемией на коже), расположенные в подкожной жировой клетчатке на разной глубине на верхних и нижних конечностях, на туловище, шее и лице, подъем температуры до 39 °С, слабость, похудение. Пациент гиперстенического телосложения. Индекс массы тела 38,8 кг/м². Образования в подкожной клетчатке болезненные при пальпации. Лабораторные показатели: ОАК в норме, СРБ 12 мг/л, РФ — отрицательно, повышение АЛТ — 107 Ед/л и АСТ — 81 Ед/л, пролактин 613 мЕд/л (норма до 324 мЕд/л). Rg ОГК: усиление бронхососудистого рисунка, расширение границ сердца. УЗИ мягких тканей: признаки липом передней поверхности грудной клетки, в области левого плеча и в области дельтовидной мышцы справа. По данным МРТ выявлены узловые образования в подкожной жировой клетчатке до 5 см

в диаметре. Пациент направлен на консультацию к ревматологу.

Результаты. На основании анамнеза, клинической картины (уплотнения в толще кожи, подкожной жировой клетчатке на верхних и нижних конечностях, на туловище и лице, лихорадка), лабораторных изменений (повышение СРБ), характерных данных визуализации (в толще подкожной жировой клетчатке множественные очаги пониженного сигнала с признаками слабого ограничения диффузии, размерами от 5 см, отсутствие признаков других заболеваний (клинических и лабораторных) был выставлен диагноз: рецидивирующий панникулит Вебера—Крисчена. Начата терапия ГКС (метилпреднизолон 8 мг/сут), НПВП (ибупрофен 400 мг 3 раза в день). Отмечался кратковременный положительный эффект: снижение температуры, уменьшение болезненности подкожных образований. Через месяц лихорадка вновь рецидивировала, отмечались подъемы температуры до высоких цифр. Постепенное повышение дозы ГКС до 10 таблеток преднизолона в сутки клинического эффекта не давало: пациент начал худеть, уровень СРБ возрастал, отмечалось повышение количества тромбоцитов. В связи с отсутствием ответа на проводимую терапию решено повторно провести ревизию диагноза и исключить другие заболевания, которые могут протекать с клиническими симптомами панникулита. При повторном обследовании пациента обратили на себя внимание следующие клинические проявления.

При панникулите Вебера—Крисчена характерно появление узловых образований преимущественно на нижних и верхних конечностях, реже на груди, животе. В нашем клиническом случае, кроме верхних и нижних конечностей, наличие узлов выявлено также на лице слева, еще пара мелких узлов на шее, множество узелков в области передней брюшной стенки. На фоне приема 10 таблеток преднизолона сохранялась высокая лихорадка (до 39 °С). В крови отмечено значительное повышение ЛДГ — 793 Ед/л (норма от 135 до 225 Ед/л).

В апреле 2019 г. пациенту проведена биопсия подкожного образования (заключение: панникулит Вебера—Крисчена I—II степени). Пациент заочно проконсультирован ревматологом НИИР РАМН (г. Москва), запланировано проведение иммунохимического исследования крови и мочи, а также иммуногистохимического исследования биопсийного материала для исключения лимфомы в онкоцентре (г. Москва), позитронно-эмиссионная томография. 28.05.2019 получено заключение Н.А. Пробатовой: «Морфоиммуногистохимическая характеристика инфильтрата в гиподерме соответствует подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфоме». Результаты позитронно-эмиссионной томографии от 07.06.2019: диффузные и локальные уплотнения подкожной жировой клетчатки брыжейки кишечника и забрюшинного пространства как проявления панникулитоподобной лимфомы. Пациент направлен на консультацию к врачу-гематологу НИИР РАМН к.м.н. В.Р. Городецкому. Основной диагноз: M35.6.

Панникулитоподобная Т-клеточная лимфома (гистологически верифицированная). В июне 2019 г. пациенту начата химиотерапия.

Заключение. Панникулит — это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, требующих проведения тщательной дифференциальной диагностики. Приведенный выше клинический пример показывает, что клиникой панникулита может проявляться и Т-клеточная лимфома, которая при отсутствии адекватной терапии является прогностически неблагоприятным онкогематологическим заболеванием. В данном случае при консультативной помощи специалистов НИИР РАМН (г. Москва) проведена быстрая диагностика этого заболевания, что дало возможность рано начать таргетную терапию.

НЕСТАНДАРТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

**Е. Г. Небригов¹, К. В. Комиссарова²,
В. Н. Соболева¹, И. Г. Гордеев¹**

¹Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15
им. О. М. Филатова», Москва
e-mail: yjinhjgs@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай ГПА, имеющего схожую клинику с ревматической полимиалгией (РПМА).

Материалы и методы. Пациентка Г., 77 лет, поступила в ревматологическое отделение ГКБ № 15 им. О. М. Филатова с жалобами на общую мышечную слабость, периодическое повышение температуры до 37,8 °С, снижение массы тела (10 кг за 1 мес), боли в шее и плечевом поясе, тремор рук, скованность и болезненность мелких суставов кистей с выраженным ограничением движений. Данные жалобы возникли остро в конце июля 2019 г., нарастая в течение суток. Болевой синдром не купировался НПВП, в покое интенсивность не уменьшалась. После обращения к ревматологу по месту жительства 21.09.2019 был поставлен диагноз ревматической полимиалгии, назначена терапия преднизолоном в дозе 5 мг/сут (прием в течение 1 нед не дал положительного эффекта) с последующим увеличением до 10 мг/сут (прием в течение 1 нед не дал положительного эффекта). 12.11.2019 пациентка в плановом порядке госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ № 15 им. О. М. Филатова. ОАК выявил белок — 0,69 г/л, эритроциты — 111 в поле зрения; БАК — креатинин — 271 мкмоль/л (более ранние значения отсутствуют), СРБ 17,2 г/л, СОЭ 26 мм/ч.

В анамнезе жизни: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени; сахарный

диабет 2-го типа, инсулинозависимый, целевой уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$ (с 1999); ОНМК (1984, 2014); ХБП СЗБ (СКФ 35 мл/мин/м²/1,73 м² по СКД-ЕПІ).

Результаты. При осмотре суставы кистей изменены. Активное и пассивное разгибание в пястнофаланговых и межфаланговых суставах кистей резко ограничено, сгибание сохранно. Симптом поперечного сжатия положительный. Пассивные движения в суставах головы и шеи в полном объеме, объем активных движений снижен ввиду наличия болевого синдрома (значение по визуальной-аналоговой шкале — 80 мм). Видимые слизистые и кожные покровы без признаков воспаления, высыпаний.

По данным лабораторной и инструментальной диагностики: СОЭ 50 мм/ч, креатинин 359 мкмоль/л, мочевины 23,6 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, протеинурия 0,3 г/л, эритроциты — 0 в поле зрения. УЗИ ОБП: гепатомегалия, неспецифические диффузные изменения паренхимы печени и почек. Rg ОГК: сегментарная релаксация правого купола диафрагмы.

При детальном повторном расспросе пациентки и родственников было установлено, что началу заболевания предшествовали ангина, рецидивирующие язвочки полости рта и отделение корок из носа красного цвета в течение месяца. Данные анамнестические сведения наряду с наличием у пациентки высокого субфебрилитета, немотивированного снижения массы тела, суставного синдрома, синдрома миалгии, синдрома общей воспалительной реакции, синдрома уремии, эпизода микрогематурии позволили заподозрить АНЦА-ассоциированный васкулит. Была проведена следующая лабораторная диагностика: исследование крови на АНЦА, РФ, АЦЦП, АНА. В результате было установлено повышение концентрации АТ к МПО — 58,6 отн. Ед/мл (р. з. ≤ 20). Далее для диагностики возможных поражений органов-мишеней были проведены КТ ОГК (картина диффузного интерстициального поражения легких, преимущественно в нижних долях), КТ придаточных пазух носа (пристеночное утолщение слизистой оболочки основной пазухи, верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости), Rg кисти (остеопороз, артроз межфаланговых и пястнофаланговых суставов обеих кистей).

Несмотря на то что серологическое исследование выявило наличие АТ к МПО и низкий титр к PR-3, клиническая картина больше соответствует ГПА, чем микроскопическому полиангииту (наличие поражения придаточных пазух носа, интерстициальные изменения в легких, отсутствие пульморенального геморрагического синдрома). Установлен диагноз: ГПА, активная фаза с поражением придаточных пазух носа (утолщение слизистой оболочки), легких (интерстициальные изменения), суставов (артриты в дебюте), почек (нефрит с минимальным мочевым синдромом, СКФ 17,46 мл/мин/1,73 м² пл. СКД-ЕПІ), АТ к МПО — положительно. Осложнение основного диагноза: ОПП на фоне ХБП ЗБ (СКФ 35 мл/мин в июле 2019 г.). Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, на инсулине. Диабетическая микро- и макроангиопатия.

Целевой уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$; гипертоническая болезнь III стадии, III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; нефропатия смешанного генеза (гипертоническая, диабетическая); последствия ОНМК (1984, 2014); лейомиома матки (экстирпация матки 1999). После уточнения диагноза доза метилпреднизолона увеличена до 16 мг/сут, иницирована циклическая терапия ЦФ по щадящей схеме (проведено 2 курса, суммарная доза 800 мг). На фоне проведенной терапии регрессировали жалобы на боли в суставах, общую слабость, уровень креатинина не нарастал, был отмечен положительный диурез.

Заключение. Данный клинический случай является примером нестандартной клинической презентации ГПА, схожей с РПМА. Помимо клинической картины, диагностику затрудняли коморбидность пациентки (поражение почек на фоне сахарного диабета и гипертонической болезни), отсутствие более ранних данных уровня креатинина, наличие противопоказания к проведению нефробиопсии. Но отсутствие выраженного ответа на ГКС и более детальный сбор анамнестических данных позволили верно поставить диагноз. Возможно, неклассические клинические проявления в данном случае связаны с нетипичной для этого заболевания серологией (положительные АТ к МПО, низкий титр к PR-3). Проблема МПО-положительного ГПА представлена в современных клинических исследованиях. Последние, хотя и не сообщают о качественных особенностях клинической презентации, настаивают на необходимости выделения данного варианта заболевания как отдельного подтипа, поскольку подобные больные имеют более мягкое течение заболевания, низкую склонность к генерализации и меньше нуждаются в агрессивной иммуносупрессивной терапии в сравнении с PR-3-положительным вариантом и с микроскопическим полиангиитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

И.В. Никитина, Н.В. Корягина, С.Е. Мясоедова
Кафедра терапии и эндокринологии ИПО
ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская
академия» Минздрава России, Иваново
e-mail: nikitiinairinbox@yandex.ru

Цель работы — показать особенности диагностики и клинического течения БСВ у пожилой женщины.

Материалы и методы. Пациентка Б., 72 лет, обратилась к ревматологу в апреле 2018 г. с жалобами на боли и припухание суставов, выраженную утреннюю скованность, повышение температуры до $39,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ вечером в виде пиков с нормализацией утром. Заболела остро в январе 2018 г. — без явной причины стала повышаться температура тела до $39\text{ }^{\circ}\text{C}$. Обследовалась в инфекционной больнице с диагнозом сепсиса смешанной этиологии

(*Staphylococcus aureus*, *St. haemolyticus*) без первичного очага, подострого течения, средней тяжести. В анализе крови выявлено: лейкоцитоз $13,6\text{ Г/л}$, эозинофилы 0% , палочкоядерные нейтрофилы 12% , сегментоядерные 75% , (токсическая зернистость нейтрофилов), лимфоциты 2% , моноциты 1% , СОЭ 64 мм/ч , РФ — отрицательно, СРБ +++; полимеразно-цепная реакция на ДНК гепатита В, ВИЧ, RW, иерсиниоз, малярию, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС), мононуклеоз — отрицательные результаты. Онкопатология исключалась. Получала цефтриаксон, ванкомицин, НПВП. Пациентка выписана с нормальной температурой. Через 3 дня вновь возникли лихорадка до $39\text{ }^{\circ}\text{C}$, эпизод мелкопятнистой зудящей светло-розовой сыпи на туловище и конечностях, появились скованность в течение всего дня, боли и припухание суставов. Больная госпитализирована в ревматологическую палату терапевтического отделения ГКБ №4. В анамнезе жизни — ОА, гипертоническая болезнь.

Результаты. При обследовании выявлены синовиты лучезапястных и голеностопных суставов, признаки ОА коленных суставов, кистей, стоп, позвоночника. При аускультации легких в аксиллярной области справа выслушивался шум трения плевры. Отмечено увеличение печени. В анализах крови — $Hb\ 82\text{ г/л}$, лейкоцитоз 28 Г/л со сдвигом влево до юных (2%) и палочкоядерных (17%) форм, сегментоядерные нейтрофилы 71% , лимфоциты 8% , моноциты 2% . СОЭ 73 мм/ч . СРБ $115,9\text{ мг/л}$, РФ — отрицательно, кровь на стерильность дважды — отрицательно. УЗИ выявило увеличение левой доли печени и селезенки. ЭхоКГ данных об инфекционном эндокардите не обнаружила.

Внутривенно больной вводили ванкомицин с цефоперазоном, без эффекта. Сохранялась лихорадка до $38,8\text{ }^{\circ}\text{C}$, нарастал суставной синдром. Заподозрена БСВ. Ферритин в сыворотке крови — 9770 мкг/дл (норма до 120). На Rg кистей — I стадия РА, признаки ОА. Выставлен диагноз: особая форма РА, БСВ, АЗ, I Rg-стадия; ФК II; левосторонний плеврит; спленомегалия; хроническая анемия средней степени тяжести; ОА, генерализованная форма, с поражением суставов кистей, стоп, коленных суставов, позвоночника. Диагноз установлен по классификационным критериям БСВ Ямагучи: 4 больших (лихорадка $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$, длящаяся ≥ 1 нед, артралгии ≥ 2 нед, типичная сыпь, лейкоцитоз $\geq 10\text{ Г/л}$) и 2 малых (спленомегалия, отрицательный РФ) критерия (для диагноза достаточно ≥ 5 критериев, включая 2 больших) при исключении злокачественных новообразований, инфекций, других системных заболеваний соединительной ткани, аллергических реакций на лекарственные препараты. БСВ с высокой активностью может осложняться гематофагоцитарным синдромом, для которого характерны более высокая гиперферритинемия, высокие трансаминазы, коагулопатия, снижение СОЭ при высоком СРБ, что отсутствовало в данном случае.

Назначено лечение: преднизолон 20 мг/сут и метотрексат 10 мг в неделю с титрованием дозы до 17,5 мг в неделю, с положительным эффектом. Через 3 мес температура стойко нормализовалась, исчезли признаки синовита, плеврита, анемии. Преднизолон постепенно отменен. За 1,5 года наблюдения лихорадка не возобновлялась, гепато- и спленомегалия через 1 год, как показала УЗИ, отсутствуют. Получает метотрексат 17,5 мг в неделю и нимесулид по потребности.

Заключение. БСВ – редко встречающееся в клинической практике заболевание, для которого характерна высокая гетерогенность клинических проявлений. Особенность данного случая – возникновение в пожилом возрасте с моносимптомным началом (лихорадка) и отсроченным появлением синовита. Вероятно, наличие ОА в анамнезе затрудняло оценку суставного синдрома в дебюте заболевания. Данный случай соответствует классификационным критериям БСВ. Заболевание умеренной тяжести без признаков гематофагоцитарного синдрома. Эффект от лечения метотрексатом при полной отмене преднизолона в течение 1,5 года наблюдения подтверждает диагноз и свидетельствует о моноциклическом варианте течения БСВ умеренной тяжести в пожилом возрасте.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ: СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ПРИ АТИПИЧНОМ ДЕБЮТЕ

В.А. Поляков¹, С.А. Финагеев¹, Ю.В. Полякова²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград
e-mail: vitaliy_p99@bk.ru

Цель работы – обратить внимание на особенности развития клинических проявлений РПМА при дебюте с бурсита тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Пациентка Л., 79 лет, 17 августа внезапно почувствовала интенсивные боли в правом бедре, ограничение подвижности при сгибании бедра. Самостоятельно начала прием НПВП – ибупрофен (400 мг 3 раза в день, без выраженного эффекта) заменила на кетопрофен (50 мг 3 раза в день, без эффекта). При обследовании: повышенный уровень СОЭ, высокий уровень СРБ, подвздошно-гребешковый бурсит, незначительное количество синовиальной жидкости в правом тазобедренном суставе, паховый лимфаденит справа. 16.09.19 локально введен раствор бетаметазона (дипроспан) 1,0 с временным (неделя) положительным эффектом (уменьшение объема бурсита, купирование синовита, нет признаков лимфаденита). В конце сентября пациентка перенесла ОРВИ – боли в бедре значительно усилились, больная начала внутримышечное введение ксефокама 8 мг, после чего отметила уменьшение интенсивности болей (может

спать по ночам). В первых числах октября – выраженное обострение хронического синусита. Был проведен курс антибиотикотерапии, клинические проявления синусита купированы, но стала появляться субфебрильная температура с нарастанием к вечеру. Назначен 2-й курс антибиотикотерапии – ацеклофенак 100 мг 2 раза в день. Одновременно отмечено снижение массы тела на 4–5 кг. После отмены антибиотикотерапии появляются симметричные боли в плечах, шее, межлопаточной области, объем движений в плечевых суставах ограничен незначительно справа (несколько лет назад в правом плечевом суставе были интенсивные боли с ограничением подвижности), повторно 29.10.19 введено 1,0 мл суспензии дипроспана 1,0 с уменьшением интенсивности болевого синдрома, температура нормализовалась, эффект сохраняется около недели. С 8 ноября назначено 15 мг преднизолона с полным купированием болевого синдрома.

Результаты. 20.08.19 – нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (Hb 115), лейкоцитоз ($11,1 \times 10^9$ Г/л), СОЭ 53 мм/ч, СРБ 90 мг/л, РФ – отрицательно. УЗИ правого тазобедренного сустава: подвздошно-гребешковый бурсит, незначительное количество синовиальной жидкости в правом тазобедренном суставе, паховый лимфаденит справа. Для исключения специфического процесса выполнен Диаскинтест – отрицательно, на Rg – признаки остеоартроза I степени. С учетом незначительного эффекта терапии НПВП, высоких показателей СОЭ, СРБ назначен онкопоиск. УЗИ щитовидной железы, ОБП, почек выявили возрастные изменения, ЭФГДС – поверхностный гастрит. Обследование гинеколога: состояние после экстирпации матки и овариоэктомии в 58 лет (миома больших размеров). После введения дипроспана (16.09.19) на 01.10.19: Hb – 111, СОЭ – 70 мм/ч, СРБ – 59 мг/л (кровь сдана на фоне ОРВИ). 22.10.2019: Hb – 109, лейкоцитоз (12×10^9 /л, СОЭ 49 мм/ч, СРБ 20 мг/л, креатинкиназа (КФК) – 117 Ед/л (норма до 140), АЦЦП – отрицательно, АНА-профиль-14 – отрицательно, профиль к миозитным антигенам – отрицательно, РФ – отрицательно, АНФ <160 (норма). Выставлен диагноз: РПМА. 15 мг преднизолона полностью купировали клинические и лабораторные проявления РПМА.

Заключение. Начало болезни изначально требовало дифференциальной диагностики РПМА со злокачественными заболеваниями. Боли в мышцах могли быть спровоцированы приемом антибиотикотерапии, их отмена не привела к улучшению, боль нарастала. Лабораторные исследования не подтвердили вовлеченность мышц. Дипроспан отсрочил появление симметричных характерных для РПМА болей. Лор-инфекция не дала возможности адекватно оценить динамику острофазовых показателей (СОЭ и СРБ). Дебют болезни старше 50 лет, двусторонние боли в плечах, повышение СОЭ, СРБ, боль в тазобедренном суставе с ограничением подвижности, наличие бурсита, отсутствие РФ и АЦЦП, отсутствие вовлечения других суставов позволили выставить пациентке диагноз РПМА.

СЛОЖНОСТЬ ПОДБОРА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТКЕ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

Е.Е. Попов, А.Г. Попова, В.Н. Соболева,
И.Г. Гордеев

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: nastypopova98@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай ТЭЛА, развившейся в связи с наличием вторичного АФС у пациентки с СКВ, и проиллюстрировать подбор антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Пациентка К., 37 лет. На основании анамнеза известно, что в 2017 г. больной установлен диагноз СКВ и вторичного АФС (в 2012 г. после родов у женщины был тромбоз глубоких вен голени, в 2014 — повторный тромбоз, АТ к кардиолипину >100, АТ к бета-2-гликопротеину >100). Инициирована терапия преднизолоном, антикоагулянтная терапия эноксумом (эноксапарин). В апреле 2018 г. подобрана доза варфарина. В сентябре 2018 г. после консультации в НИИ ревматологии скорректирована антикоагулянтная терапия, вновь назначен эноксум. В июне 2019 г. в поликлинике по месту жительства снова подобрана доза варфарина с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0. В ноябре 2019 г. в связи с развитием маточного кровотечения (со слов пациентки, уровень МНО на момент развития кровотечения составлял 2,4) переведена на ксарелто (ривароксабан) 15 мг/сут. 09.12.2019 госпитализирована в терапевтическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова с жалобами на простреливающие боли в левой половине тела, затрудненное дыхание. По результатам МСКТ, ангиопульмонографии диагностирована тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон. Начата терапия эноксумом. 11.12.19 переведена в 22-е ревматологическое отделение для коррекции терапии.

Результаты. В условиях ревматологического отделения пациентке в качестве антикоагулянтной терапии назначен эноксум 0,8 мл 2 раза в сутки. Несмотря на проводимую терапию, 13.12.19 были отмечены нарастающие признаки дыхательной недостаточности, потребовалось наблюдение в условиях реанимационного отделения. От проведения гепаринового протокола было принято решение отказаться в связи с аллергической реакцией на гепарин в анамнезе. После стабилизации состояния 16.12.19 больная переведена обратно в ревматологическое отделение. Продолжена терапия эноксумом.

На фоне проводимого лечения динамика состояния пациентки умеренно положительная в виде незначительного уменьшения интенсивности симптомов дыхательной

недостаточности. Однако сохраняются периодический кашель с отделением мокроты с прожилками крови, простреливающие боли в грудной клетке, на основании чего сделан вывод о рецидивах эмболии мелких ветвей легочной артерии. При исследовании уровня фактора анти-Ха выявлена недостаточная эффективность проводимого лечения. На 20.12.19 активность анти-Ха-фактора составляла 0,48 МЕ/мл, что не подходит для пациента с АФС. В связи с этим эноксум заменен на раствор арикстры (фондапаринукс) в начальной дозе 5 мг с возможной коррекцией дозы под контролем анти-Ха-фактора. На фоне приема арикстры наблюдалось стабильное увеличение активности анти-Ха-фактора (на 23.12.19 — 0,75 МЕ/мл, на 30.12.19 — 1,33 МЕ/мл, на 3.01.2020 — 1,48 МЕ/мл), улучшение состояния пациентки, регресс симптомов дыхательной недостаточности.

Заключение. В данном клиническом примере отображены трудности лечения АФС у пациентки с предшествующей неудачной терапией варфарином и ривароксабаном, которая привела к тромбоэмболическим осложнениям. Лечение ТЭЛА было затруднено в связи с аллергической реакцией на нефракционированный гепарин в анамнезе. Отмечен положительный эффект применения низкомолекулярных гепаринов под контролем активности анти-Ха-фактора. Стоит добавить, что в рекомендациях EULAR по лечению АФС у взрослых 2019 г. отмечен негативный эффект терапии ривароксабаном у пациентов с тройной позитивностью к АФС в связи с высоким риском рецидивов тромбоэмболических осложнений, что и проиллюстрировано на данном клиническом примере.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ВСЕГДА ЛИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА?

Е.А. Рогожкина¹, Д.О. Орлов², О.Н. Джиева³,
Г.Г. Шехян⁴, А.А. Ялымов⁴

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 Департамента
здравоохранения г. Москвы», Москва;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины»
Минздрава России, Москва;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
e-mail: lizarogozkina@gmail.com

Цель работы — описать случай нетипичного течения СКВ и обратить внимание врачей всех специальностей на данную ревматическую нозологию.

Материалы и методы. Пациент Д., 25 лет, находится на лечении в дерматологическом отделении МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Считает себя больным с февраля 2019 г., когда впервые отметил появление

эритематозных высыпаний на лбу с последующим распространением на кожу носа и щек, в связи с чем обращался к дерматологу по месту жительства. Был выставлен диагноз неутонченной аллергической реакции, назначено местное противовоспалительное лечение с положительным эффектом. В последующем эритематозные высыпания неоднократно рецидивировали на коже лица, туловища, ладонях, стопах, также наблюдались отеки лица и губ, нижних конечностей. Проводилась терапия: супрастин внутримышечно, глюконат кальция внутримышечно, акридерм ГК, депантенол. Был отмечен положительный эффект в виде уменьшения интенсивности высыпаний. В мае 2019 г. в связи с появлением отеков нижних конечностей и лица, одышки при физической нагрузке пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение областной больницы. По данным ЭхоКГ выявлены дилатация всех камер, резкое снижение глобальной сократимости. Пациенту эмпирически был выставлен диагноз острого миокардита. Проводилась терапия сердечной недостаточности без значительного эффекта. 28.08.2019 госпитализирован в МОНИКИ для дообследования и лечения в отделении дерматовенерологии. В связи с нарастанием отеков, увеличением в объеме живота, усилением одышки переведен в кардиологическое отделение.

Результаты. В лабораторных анализах: анемия легкой степени, тромбоцитопения до $64 \times 10^9/\text{л}$, повышение билирубина, печеночных трансаминаз до 9 норм, суточная протеинурия до 2,82 г без значимого снижения СКФ (82 мл/мин $1,73 \text{ м}^2$). УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, асцит. ЭхоКГ: отрицательная динамика: снижение фракции выброса до 12 %, мозаично определяются зоны нарушения локальной сократимости, легочная гипертензия, умеренный выпотной перикардит, выпот в правой плевральной полости. С целью уточнения этиологии сердечной недостаточности пациенту была выполнена МРТ сердца. Воспалительные, очаговые рубцовые и фиброзные изменения в миокарде выявлены не были, МР-картина дилатационной кардиомиопатии. С учетом неспецифического поражения сердца, кожи, полисерозита, гепатоспленомегалии и нефротического синдрома было заподозрено системное заболевание соединительной ткани. Проведен скрининг наиболее часто встречающихся нозологий этой группы: СКВ, ССД и дерматомиозита. При иммунологическом исследовании были обнаружены повышенные титры АТ к Smith-антигену (46,8 ЕД/мл при норме до 25 ЕД/мл), к двуспиральной ДНК (46,7 МЕ/мл при норме до 20 МЕ/мл), АНФ Her2 (1:1280). В ходе обследования пациенту выставлен диагноз: СКВ подострого течения, активность высокая (SELENA-SLEDAI, SLICC/ACR) с поражением кожи, почек, сердца, печени, полисерозитами, гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями, иммунологическими нарушениями.

Заключение. С учетом полиорганного поражения, тяжести кардиальной патологии выполнена пульс-терапия метипредом 1250 мг, проведено 2 введения ритуксимаба по 500 мг внутривенно капельно с интер-

валом в 1 нед с последующим переходом на пероральный прием 50 мг в преднизолоновом эквиваленте. На фоне проводимой терапии отмечаются положительная динамика в виде увеличения фракции выброса с 12 до 39 %, коррекция гематологических нарушений, уменьшение выраженности отеочного синдрома, практически полное исчезновение протеинурии. В отношении удовлетворительном состоянии пациент выписан домой под тщательное наблюдение врачей поликлиники.

СКВ – многоликое заболевание. В данном клиническом примере практически все проявления заболевания соответствовали диагнозу сердечной недостаточности. Однако благодаря анамнезу кожных высыпаний и отсутствию специфического поражения миокарда клиницисты смогли поставить верный диагноз и стабилизировать состояние пациента.

КАТАСТРОФИЧЕСКИЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

О.А. Родионова, Н.В. Корякова, И.М. Марусенко
 Медицинский институт ФГБОУ ВО «Петрозаводский
 государственный университет», Петрозаводск
 e-mail: olga-ptz@inbox.ru

Цель работы – описать клинический случай развития катастрофического АФС у пациентки с ювенильной СКВ.

Материалы и методы. *Пациентка А., 20 лет, страдает СКВ в течение 10 лет. Заболевание проявилось геморрагическим синдромом с носовыми кровотечениями, петехиальной сыпью, выраженной тромбоцитопенией (тромбоциты в периферической крови – $8 \times 10^9/\text{л}$). Получала кратковременную терапию преднизолоном. Через 6 мес возник рецидив кровотечений на фоне тромбоцитопении, появились кожные проявления СКВ (фотосенсибилизация, эритема в виде бабочки, ливедо), гемолитическая анемия, обнаружено повышение титра АТ к двуспиральной ДНК и кардиолипинам. На основании критериев ACR 1997 г. диагностирована ювенильная СКВ. Течение заболевания характеризовалось как подострое, с рецидивирующим гематологическим синдромом (тромбоцитопенией, лейкопенией), высокой лабораторной и иммунологической активностью. Пациентка получала преднизолон, гидроксихлорохин, внутривенно Ig, микофенолата мофетил, в 2011, 2012, 2015 гг. проводилась терапия ритуксимабом. В течение нескольких лет получала терапию варфарином, однако выявлены были только лабораторные критерии АФС, с 2017 г. в качестве антитромботической терапии принимала ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 100 мг/сут.*

Результаты. В феврале 2019 г. на фоне полного благополучия у пациентки появились жалобы на тошноту, слабость, головокружение, боли тупого характера в правой подвздошной области, затрудненное дыхание. При обращении в больницу СМП выявлено небольшое количество

свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда. Лабораторные показатели были в пределах нормы, рекомендовано амбулаторное лечение. Спустя 3 дня состояние пациентки ухудшилось в виде нарастания одышки, слабости, появления артериальной гипертензии, она была госпитализирована в тяжелом состоянии в палату отделения интенсивной терапии, реанимации и анестезиологии городской больницы. Во время обследования выявлены кардиомегалия, снижение фракции выброса до 25 %, гипокинезия всех сегментов левого желудочка, тромбоцитопения, проявления острой почечной недостаточности. Переведена в ревматологическое отделение Республиканской больницы им. В.А. Баранова. Обследование при поступлении: состояние тяжелое, в сознании, выраженное ливедо на коже рук и грудной клетки, цианоз дистальных отделов пальцев рук. В лабораторных анализах — протеинурия до 5 г/л, повышение уровня креатинина, Д-димера, прогрессирующая тромбоцитопения. Выявлено значительное повышение волчаночного антикоагулянта. Начата пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг, гепаринотерапия, с гипотензивной целью подключены нитраты. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки, цианоза, снижения уровня протеинурии. Несмотря на антикоагулянтную терапию, пациентка перенесла тромбфлебит подкожной вены грудной клетки. На фоне лечения достигнута нормализация уровня Д-димера, азотистых шлаков, регресс ишемии пальцев рук, увеличение фракции выброса по данным ЭхоКС до 59 %. После нормализации уровня тромбоцитов к терапии подключены варфарин, АСК, инициирована терапия ЦФ.

Таким образом, у пациентки с СКВ был диагностирован вероятный катастрофический АФС на основании критериев 10-го Международного конгресса по АФС (2002 г.):

1. Клинические проявления окклюзии сосудов 3 и более органов и систем. У пациентки наблюдалась клиническая картина окклюзии сосудов мелкого калибра сердца, почек, кишечника, дигитальная ишемия пальцев рук.

2. Развитие клинических проявлений с промежутком не более 1 нед.

3. Серологическое подтверждение АФС.

Биопсия и гистологическое исследование не проводились в связи с риском кровотечения. В настоящее время продолжена терапия варфарином, АСК, гидроксихлорохином, преднизолоном, суммарная доза ЦФ составила 9 г. На этом фоне проявлений АФС, клинической и лабораторной активности СКВ, в том числе поражения почек, нет.

Заключение. Катастрофический АФС встречается менее чем у 1 % больных АФС, при этом только в 30 % случаев он развивается на фоне СКВ. Летальность при данном синдроме составляет 50 %. В описанном случае с учетом клинической картины можно предположить первичное развитие гастроинтестинальных тромбозов с последующим прогрессированием тромбо-

тической микроангиопатии, вовлечением других органов и развитием полиорганной недостаточности.

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ПОЛИМИОЗИТА

К.Н. Сафарова, Е.В. Волошинова

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов
e-mail: kn.safarova@yandex.ru

Цель работы — описание клинического наблюдения полимиозита, осложнившегося развитием рабдомиолиза и ОПП.

Материалы и методы. Пациент Р., 68 лет, госпитализирован в нефрологическое отделение ОКБ г. Саратова в июне 2017 г. с жалобами на выраженную слабость в верхних и нижних конечностях, появление мочи цвета крепко заваренного чая. За 2 нед до поступления отмечалось появление субфебрильной температуры, кашля с мокротой, вскоре присоединились указанные жалобы. Около 10 лет отмечает повышение АД до 160/90 мм рт. ст., антигипертензивная терапия проводилась эпизодически. В течение 8 лет наблюдается у уролога по поводу аденомы предстательной железы.

Результаты. При поступлении отмечено состояние средней тяжести. Плотные отеки нижних конечностей до колен, мышцы тестоватой консистенции. АД 160/100 мм рт. ст., пульс 95 в минуту. Физикально по внутренним органам — без патологии. Неврологический статус: симметричное снижение мышечной силы в проксимальных отделах верхних конечностей до 2–3 баллов, нижних конечностей — до 1–1,5 балла, нарушение поверхностной и глубокой чувствительности, очаговая неврологическая симптоматика отсутствуют. По данным МРТ головного мозга признаков ОНМК не обнаружено. Лабораторно: повышение креатинина крови до 155 мкмоль/л, увеличение активности «мышечных» ферментов (АЛТ 742 Ед/л, АСТ 345 Ед/л, КФК 1980 Ед/л, КФК-МВ 234 Ед/л, миоглобин — слабopоложительный, тропонин I — отрицательно). Электролиты крови: натрий 147,8 ммоль/л, калий 2,4 ммоль/л, ионизированный кальций 0,98 ммоль/л. Цвет мочи темно-коричневый, pH 5,5, относительная плотность 1025, протеинурия 3 г/л, глюкозурия 2,8 ммоль/л, измененные эритроциты до 10 в поле зрения, цилиндрурия, почечный эпителий.

Наличие симметричной проксимальной слабости мышц плечевого и тазового пояса, повышение «мышечных» ферментов требовали исключения полимиозита. По результатам игольчатой электромиографии выявлены типичные паттерны первично-мышечного поражения, характерные для идиопатических воспалительных миопатий. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование, в ходе которого данных о паранеопластическом генезе миопатии не получено, патология эндокринной

системы (синдром Конна как причина гипокалиемии и рабдомиолиза) исключена. Сформулирован основной диагноз: полимиозит, острое течение, активность III степени, с поражением проксимальных мышц тазового и плечевого пояса. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия II степени, риск 3. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы I степени. Осложнения: рабдомиолиз; ОПП III стадии. Назначен преднизолон внутрь в дозе 80 мг/сут. В динамике отмечено нарастание уровня КФК до 5561 Ед/л, креатинина до 748 мкмоль/л без снижения диуреза, что потребовало проведения острого гемодиализа. На фоне нарастания гипокалиемии до 1,39 ммоль/л зафиксирован эпизод трепетания предсердий, который был купирован инфузией хлорида калия. Через 1,5 нед от начала терапии преднизолоном отмечена стойкая положительная динамика в виде нарастания мышечной силы, снижения уровня азотемии и нормализации показателей КФК, АЛТ, АСТ, калия сыворотки. В последующем начато постепенное снижение дозы преднизолона, к лечению добавлен метотрексат. Отмечено полное восстановление мышечной силы в конечностях, функции почек к концу 2-го месяца с момента начала заболевания. Через 2,5 года наблюдения креатинин крови 98 мкмоль/л, СКФ 68 мл/мин/1,73 м².

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует исключительно редкий случай развития неолитической формы ОПП при тяжелом рабдомиолизе в рамках полимиозита. ОПП – основное системное осложнение рабдомиолиза, при котором обычно развиваются олигурические формы. При уровне КФК >5000 Ед/л миоглобурия сопровождается развитием острого канальцевого некроза и интратенальной тубулярной обструкции (острый гем-пигментный синдром). При этом возможно развитие изолированной тубулярной дисфункции, проявляющейся гипокалиемией и глюкозурией, имевшимися у данного больного. В связи с высоким риском выявления злокачественных новообразований у лиц с воспалительными миопатиями пациенту проводится плановый онкопоиск ежегодно.

МЕТОД КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Т.А. Твердохлеб, Э.Л. Белевцова, О.С. Налетова

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова
ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава
Донецкой Народной Республики, Донецк
e-mail: tatjna89@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай нежелательных и побочных реакций на фоне длительного приема ГКС и цитостатика при РА и методы их коррекции.

Материалы и методы. Пациентка М., 67 лет, поступила в терапевтическое отделение ДОКМО с жалобами на боли во всех суставах: больше в суставах кистей, стоп, боли в правом тазобедренном суставе, усиливающиеся при ходьбе, скованность по утрам до 2 ч, кроме того, частые кровоизлияния в глаз и на коже голеней, дискомфорт в сердце, приступы сердцебиений, боли в правом подреберье натошак, повышение АД до 160/90 мм рт. ст. Считает себя больной с 1990 г., когда появились боли в кистях, стопах, припухлость, по утрам, скованность в суставах. Выставлен диагноз РА IV степени. РФ – 50 МЕ/мл. В течение 19 лет принимала эпизодически НПВП, постоянно – ГКС и цитостатик. В 2001 г. были диагностированы язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет 2-го типа (с 2003 г.), хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (с 2000 г.). При Rg-исследовании суставов кистей на догоспитальном этапе определялись остеопороз, крупные кисты, множество мелких кист в костях кистей, подвывихи в тыльную сторону II–III пальцев левой кисти. УЗИ щитовидной железы выявило диффузные изменения и эхопризнаки гипоплазии правой и левой долей, тиреотропный гормон – 1,1 мкМЕ/мл, свободный T₄ – 18,8 пмоль/л, HbA_{1c} – 6,17 %. Показатели ОАК и мочи были в референтных диапазонах нормы. СОЭ 7 мм/ч, СРБ 5 мг/л, РФ – 25 МЕ/мл. БАК: глюкоза – 5,3 ммоль/л, общий белок – 57,5 г/л; АСТ 23,6 Ед/л; АЛТ 16,5 Ед/л; неорганический фосфор – 0,89 ммоль/л; кальций общий – 2,4 ммоль/л; холестерин – 5,8 ммоль/л, креатинин – 85,1 ммоль/л. Коагулограмма: АЧТВ – 22,8 с. Протромбиновое время – 10,9 с, МНО – 0,88, протромбин по Квику – 112,8 %, фибриноген – 1,82 г/л. ЭКГ: ST сеглажен во всех отведениях. ЭхоКГ: фракция выброса – 70 %. Минимальная аортальная недостаточность. Минимальная митральная недостаточность. Полости сердца не расширены. Миокард не утолщен. Участки повышенной эхогенности в толще межжелудочковой перегородки. УЗИ ОБП: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, микролиты обеих почек, диффузные изменения паренхимы обеих почек. От проведения ФГДС и денситометрии пациентка воздержалась.

Объективно: суставы кистей, стоп резко деформированы, ульнарная девиация кистей, болезненность при пальпации в плечевых суставах, а также суставах кистей, объем движений резко ограничен. В легких дыхание везикулярное. Деятельность сердца ритмичная, ЧСС – 88 уд/мин, АД – 150/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Периферических отеков нет.

Результаты. По данным проведенного обследования установлен клинический диагноз: РА, полиартрит, активность II стадии, серопозитивный вариант по ревмофактору, медленно прогрессирующее течение, IV Rg-стадия, НФС II–III степени. Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, ФК II. Атеросклеротический кардиосклероз, минимальная митральная недостаточность

с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса 70 %), сердечная недостаточность I степени. Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, высокий кардиоваскулярный риск. Сахарный диабет 2-го типа средней тяжести, субкомпенсация (стероидный). Аутоиммунный тиреодит, атрофическая форма. Гипотиреоз средней тяжести, субкомпенсация. Остеопороз. Лекарственный васкулит на фоне длительного приема НПВП. Мочекаменная болезнь. Хронический вторичный пиелонефрит. хроническая почечная недостаточность 0-й степени. Начальная катаракта ОУ. Деструкция стекловидного тела ОД. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, НПВП- и ГКС-ассоциированная, стадия ремиссии.

Заключение. Рекомендовано лечение: метотрексат 7,5 мг 1 раз в неделю, метилпреднизолон 8 мг утром 1 раз в день, эутирокс 50–75 мг/сут, пантопразол 40 мг/сут, фолиевая кислота 1 мг в дни приема метотрексата (с целью профилактики ран и язв в ротовой полости на фоне приема метотрексата), нимесулид 1 пакет в сутки (при болевом синдроме), аскорутин 1 таблетка в сутки, лозартан 50 мг утром, бисопролол 5 мг/сут, сиднофарм 2 мг – 1 таблетку под язык, препараты кальция с холекальциферолом (витамин D₃) 1 таблетку 2 раза в сутки в течение 3 мес, курсы 2–3 раза в год (с целью профилактики остеопороза). В данном клиническом случае отражены основные побочные эффекты и вариант их коррекции на фоне длительно-го приема цитостатиков и ГКС при РА.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РАННЕГО ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА СОГЛАСНО СТРАТЕГИИ «ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ»

П. О. Трemasкина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва
e-mail: polinatrem@yandex.ru

Цель работы – оценить отдаленные результаты применения стратегии «лечение до достижения цели» у пациента с ранним псориатическим артритом (ПСА).

Материалы и методы. *Больной Ф., 34 года.* Заболевание дебютировало с поражения ногтей в 2011 г. Впервые появился артрит мелких суставов стоп в феврале 2013 г., присоединились боли в пятке, ахилловом сухожилии. Консультирован ревматологом 25.12.2013 в НИИР им. В. А. Насоновой: артрит I проксимального межфалангового сустава слева, III межфалангового сустава левой кисти, дистальных межфаланговых суставов стоп, ахиллодиния справа, выраженный псориаз ногтей – онихолизис. Rg: эрозий нет, сужение щелей в кистях. Суммарный счет по Шарпу – 12 баллов. Рентгенологическое прогрессирование оценивалось по количественному методу Шарпа, модифицированному для ПСА.

Первая госпитализация состоялась в клинике Института ревматологии в феврале 2014 г. на 10-м месяце течения болезни. Состояние при поступлении: единичные псориатические бляшки на волосистой части кожи головы, онихолизис, энтезопатии пяточных областей. Суставной статус: число болезненных суставов (ЧБС) 9/3, число припухших суставов (ЧПС) 7/3, оценка заболевания пациентом (ОЗП) – 50, оценка боли (ОБ) – 34, оценка заболевания врачом (ОЗВ) – 48, индекс DAPSA 20,9 балла, что расценивается как умеренная активность ПСА. Пациент удовлетворял критериям заболевания (2006 г.) CASPAR: РФ – отрицательно, псориаз кожи и ногтей, имеются признаки воспалительного заболевания суставов. На основании данных обследования установлен диагноз раннего ПСА. Пациент вошел в группу больных, включенных в исследование «Лечение до достижения цели». Основные принципы стратегии – это контроль над активностью болезни каждые 3–6 мес с целью достижения ремиссии или минимальной активности болезни. Больному назначен метотрексат 10 мг подкожно с постепенным повышением дозы до 25 мг. Минимальная активность болезни достигнута на 6-м месяце, ремиссия ПСА – на 9-м месяце. Состояние на ноябрь 2014 г.: ЧБС 2/0, ЧПС 0/0, ОЗП 5, ОБ 16, ОЗВ 2, DAPSA 4,1 балла. В мае 2015 г. на сроке 18 мес лечения согласно стратегии метотрексат был отменен.

Результаты. В течение последующих 4 лет больной не наблюдался, контролировал анализы крови и мочи. Приступы артрита, артралгии не беспокоили, однако сохранялась ониходистрофия ногтей. Последующая консультация в НИИР им В. А. Насоновой 30.08.2019: ЧБС 3/0, ЧПС 0/0, ОЗП 18, ОБ 23, ОЗВ 5, индекс DAPSA 7. Несмотря на то что пациент находится длительно в состоянии клинической ремиссии, обращало на себя внимание выраженное поражение ногтей кистей и стоп – 20/20, кожного псориаза не отмечалось. По данным Rg от 02.10.2019: акральные (краевой остеолит), эрозий не определяется, суженные щели, суммарная оценка по методу Шарпа составила 50 баллов.

Заключение. В ходе лечения согласно принципам стратегии была быстро достигнута ремиссия (9 мес). После отмены метотрексата на сроке 15 мес лечения до достижения цели находился в состоянии безлекарственной ремиссии на протяжении последующих 54 мес. Несмотря на ремиссию периферического артрита, по данным Rg отмечены отрицательная динамика, увеличение счета по Шарпу на 38 баллов. Таким образом, данные выводы были сформулированы на основании клинической картины лишь одного пациента из многих, лечившихся по принципам стратегии. Отдаленные результаты стратегии никем не исследовались, в литературе представлены только публикации, касающиеся краткосрочных наблюдений. Необходимо исследование отдаленных результатов стратегии на большей когорте больных.

ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

В.А. Тулинцев, Е.А. Колесникова, В.В. Грязнов,
Э.Р. Сагитова

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Оренбург
e-mail: gryaznov13031960@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай анкилозирующего спондилоартрита и ответить на вопрос, может ли ювенильный артрит трансформироваться в анкилозирующий спондилоартрит.

Материалы и методы. *Пациентка С., 33 лет, находится под наблюдением ревматолога поликлиники ГКБ №5 г. Оренбурга с 2012 г. Жалуются на боли в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника, резкое ограничение объема движений и скованность в позвоночнике до середины дня, боли и ограничение движений в правом тазобедренном суставе и в области грудино-реберных сочленений. Заболела в 1996 г. в возрасте 10 лет, когда появились боли в правых тазобедренном, коленном суставах, позже – в правом голеностопном суставе. При обследовании выявлены легкая анемия, ускорение СОЭ, положительный СРБ, отрицательный РФ, рентгенологически разная толщина суставной щели тазобедренных суставов. Поставлен диагноз ювенильного хронического артрита, назначены НПВП (диклофенак), делагил, преднизолон курсами. Через 4 года перенесла острый двусторонний иридоциклит. Диагноз был изменен на ювенильный РА, тактика лечения оставалась прежней. Спустя 14 лет от начала заболевания появились боли в шейном отделе позвоночника, затем в течение года – в поясничном отделе и грудной клетке. Рентгенологически выявлено сужение щелей крестцово-подвздошных сочленений, но диагноз РА и тактика лечения не менялись до 28-летнего возраста, когда больная перешла под наблюдение ревматолога ГКБ №5 г. Оренбурга. После обследования с учетом клинической, лабораторно-инструментальной и рентгенологической картины заболевания впервые был диагностирован анкилозирующий спондилоартрит. В анамнезе жизни: тонзилэктомия в 1997 г.*

Результаты. При осмотре выявлены «плоская спина», сглаженность шейного лордоза, пальпаторно – болезненность в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника, резкое ограничение движений. Болезненность и ограничение движений в правом тазобедренном суставе. Высокая активность по индексам BASDAI, ASDAS. Выраженные функциональные нарушения: ограничение движений в позвоночнике по индексу BASFI равно 51. Лабораторно-инструментальные данные: РФ за весь период наблюдения – отрицательно, СОЭ 14 мм/ч; функция внешнего дыхания: значительное снижение жизненной емкости легких, умеренные нарушения проходимости дыхательных путей. Rg костей таза: анкилоз крестцово-

подвздошных сочленений. Двусторонний коксартроз. Rg шейного отдела позвоночника: картина системного заболевания (болезнь Бехтерева). Анкилоз дугоотростчатых суставов СII–CV. Консультация окулиста: хронический иридоциклит OS, ремиссия. Выставлен диагноз: анкилозирующий спондилоартрит с ювенильным началом в 10-летнем возрасте, аксиальная форма, развернутая стадия, IV Rg-стадия, активность II степени, рецидивирующий иридоциклит, правосторонний коксит, ФК II.

Заключение. Представленный случай иллюстрирует несколько положений. Обращает на себя внимание длительный период до окончательной постановки диагноза (19 лет), что значительно выше средних сроков (9,8 года). Современные методы диагностики (МРТ, КТ) у данной больной не были использованы ввиду малой доступности, а рентгенологические изменения в крестцово-подвздошных сочленениях и позвоночнике развивались медленно. Сужение щелей крестцово-подвздошных сочленений выявлено спустя 14 лет от начала заболевания, однако это позволило лишь высказать предположение о наличии болезни Бехтерева. До развития четких признаков сакроилеита и анкилоза дугоотростчатых суставов СII–CV прошло еще около 5 лет. Этот случай еще раз убеждает в необходимости использования более чувствительных методов диагностики (МРТ, КТ) для своевременной постановки диагноза анкилозирующего спондилоартрита. Кроме того, данный случай наглядно демонстрирует возможность трансформации ювенильного артрита в серонегативные спондилоартриты, в частности в анкилозирующий спондилоартрит.

ДИФFUЗНЫЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИИТ: ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.Ю. Фонтуренко¹, Е.А. Василенко^{1,2},
Г.К. Мацеевская², А.Е. Шувалова², С.Е. Лазарева²,
И.З. Гайдукова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница
№25», Санкт-Петербург
e-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru

Цель работы – на примере клинического наблюдения продемонстрировать особенности течения диффузного эозинофильного фасциита (ДЭФ), отличающие его от ССД, и показать возможности успешного применения при нем ГКС и метотрексата.

Материалы и методы. *Пациентка А., 45 лет, в июле 2018 г. после сеанса гирудотерапии отметила появление плотного отека кожи внутренних поверхностей бедер и живота по типу «апельсиновой корки». В течение 2 мес уплотнение распространилось на кожу туловища,*

внутренней поверхности предплечий. Первично дерматологом верифицирован диагноз локализованной склеродермии, назначено местное лечение мазями с ГКС, без эффекта. При дообследовании в крови выявлены эозинофилия (максимально 16,8%), эозинофильный катионный белок (58,1 нг/мл). АНФ, АТ к двуспиральной ДНК, иммуноблот волчаночных и склеродермических АТ, волчаночный антикоагулянт — отрицательные. Рекомендована консультация ревматолога. При осмотре обращали на себя внимание распространенное уплотнение кожи живота, груди, верхних конечностей (плеч и предплечий) и бедер, множественные плотные втяжения кожи по типу «апельсиновой корки». Изменения кожи кистей и лица, феномена Рейно не было. Кожный счет по Rodnan составил 19 баллов. При физическом исследовании органов и систем (осмотр, пальпация, перкуссия и аускультация) патологии не выявлено. При проведении рентгеноскопии пищевода, функции внешнего дыхания, ЭхоКГ, Rg суставов кистей, капилляроскопии признаки склеродермического поражения не выявлены. По данным биопсии кожно-мышечного лоскута — признаки системного склероза по типу эозинофильного фасциита. Результаты иммуногистохимического исследования данных об IgG4-ассоциированном заболевании не дали. С учетом распространенного поражения кожи, наиболее характерного для ДЭФ, отсутствия клинических признаков и иммунологических маркеров ССД и других заболеваний склеродермической группы сформулирован диагноз: ДЭФ, быстро прогрессирующее течение, активность II степени.

Результаты. С учетом быстрого прогрессирования поражения кожи, отсутствия эффекта от предшествующего лечения к терапии добавлен преднизолон 20 мг/сут внутрь, метотрексат 15 мг в неделю подкожно. Через 2 мес после начала терапии отмечено выраженное уменьшение интенсивности уплотнений кожи в нижних отделах живота, области ягодиц и предплечий — кожный счет составил 11 баллов. В связи с сохранением распространенных участков уплотнения кожи грудной клетки в марте 2019 г. инициирована программная пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, доза метотрексата увеличена до 25 мг в неделю. На фоне 3-месячной программной пульс-терапии метилпреднизолоном отмечено купирование симптома «апельсиновой корки» в области бедер, значительное снижение интенсивности уплотнений кожи в области передней брюшной стенки и грудной клетки. Кожный счет — 4 балла. Доза преднизолона снижена до 10 мг/сут. После 7 ежемесячных сеансов пульс-терапии в августе 2019 г. отмечается дальнейшее размягчение очагов уплотнения кожи груди, живота, конечностей до минимального, в связи с чем интервал между введением метилпреднизолона увеличен до 3 мес. Доза преднизолона снижена до 5 мг/сут, с учетом отсутствия полной ремиссии доза метотрексата увеличена 30 мг в неделю. На текущий момент кожный счет составляет 2 балла.

Заключение. Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует особенности кожных проявлений ДЭФ,

отличающие его от других заболеваний склеродермической группы (отсутствие дистальной склеродермы и синдрома Рейно, симптом «апельсиновой корки», эозинофилия при отсутствии иммунологических маркеров ССД). Проведение интенсивного лечения (пульс-терапия метилпреднизолоном, назначение пероральных ГКС внутрь и метотрексата подкожно) позволило добиться быстрого регресса клинических и лабораторных признаков болезни. Остается неизвестным, возможно ли достижение ремиссии ДЭФ, в том числе безлекарственной.

АТТР-АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ФОРМИРОВАНИЕМ СИНДРОМА ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА

Е. Халатова¹, Н.М. Дубинин¹, Е.А. Степанова², Л.В. Брылев², И.Г. Никитин², Е.В. Резник^{1,2}

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №12 им. В.М. Буянова», Москва
e-mail: elenaresnik@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай АТТР-амилоидоза (дикий тип) и ответить на вопрос о необходимости гистологического исследования на амилоидоз у пациентов с синдромом карпального канала.

Материалы и методы. Пациент Р., 72 лет, длительное время страдавший артериальной гипертензией и сахарным диабетом с развитием полинейропатии, обратился с жалобами на интенсивные боли, парестезии, покалывание I–III и половины IV пальца кисти с переходом на предплечье вначале на одной, затем на обеих руках. Диагностирован синдром карпального канала, проведена консервативная терапия локальными инъекциями ГКС, без достаточного эффекта. Вследствие нарастания симптомов проведена декомпрессия срединного нерва в запястном канале с иссечением небольшого фрагмента ткани поперечной связки. Через 2 года после развития синдрома карпального канала пациента стали беспокоить боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие в нижние конечности, ощущение онемения и парестезий, что позволило с учетом проведенной МРТ поясничного отдела позвоночника диагностировать стеноз позвоночного канала. На основании клинических данных был заподозрен амилоидоз.

Результаты. При гистологическом исследовании биоптата поперечной связки, включая окраску конго красным с последующей микроскопией в поляризованном свете, выявлены множественные депозиты амилоида. В ходе дообследования микродепозиты амилоида также выявлены в стенках артериол подслизистого слоя прямой кишки и в препаратах с ранее удаленной тубуло-виллезной

аденомой. В общем анализе мочи определились протеинурия (0,3 г/л), в БАК — гипопроteinемия (57 г/л). СКФ (СКД-ЕРІ) — 87 мл/мин/1,73 м². При ЭхоКГ выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение релаксации, умеренная митральная и трикуспидальная регургитация. Для уточнения типа амилоида на срезах с парафиновых блоков проведено иммунофлуоресцентное исследование методом обработки проназой с использованием FITC-конъюгированных (FITC — флуоресцеин изотиоцианат) АТ к человеческим легким цепям Ig и иммуногистохимическое исследование иммунопероксидазным методом с использованием АТ к А-компоненту амилоида и транстиретины (Transthyretin/Prealbumin). В депозитах амилоида выявлена экспрессия транстиретины (3+); результат реакций с каппа-, лямбда- и А-компонентом — отрицательный. При генетическом исследовании патологических вариантов нуклеотидной последовательности гена TTR (транстиретин) не обнаружено. Таким образом, на основании иммуногистохимического и генетического методов исследований диагностирован дикий тип АТТР-амилоидоза. Пациенту назначена длительная патогенетическая терапия тафамидисом.

Заключение. Для своевременной диагностики амилоидоза пациентам с синдромом карпального канала показано биопсийное исследование с целью исключения депозитов амилоида, включающее окраску конго красным и исследование в поляризованном свете.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Ю.О. Черная, Т.М. Черных

Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж
e-mail: chernay-vm@mail.ru

Цель работы — освещение проблемы преобладания анкилозирующего спондилита в семье.

Материалы и методы. Пациент Х.В., 51 года, считает себя больным с 20 лет, однако диагноз — анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, активность высокая (BASDAI = 6,6; BASFI = 7,4) с поражением грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника (спондилит), двусторонний сакроилеит IV Rg-стадии, хронический синовит коленных суставов, вторичный коксартроз (после коксита) II Rg-стадии, крузартроз, вальгусная деформация стоп с системным проявлением: увеит от 12.2016 — удалось верифицировать лишь во время очередного обострения в 1995 г. в возрасте 26 лет.

Результаты. В апреле 2017 г. в связи с неэффективностью НПВП, базисной противовоспалительной терапии сульфасалазином, метотрексатом и наличием системных проявлений пациенту было показано назначение ГИБТ блокатором ФНО голimumабом по 50 мг подкожно 1 раз в месяц. На фоне приема препарата отмечается положительная динамика.

Супруга Х.Л., 49 лет, больна с 18-летнего возраста, длительно и безуспешно получала лечение по поводу реактивного артрита, болезни Рейтера, рецидивирующего увеита левого глаза. В 2012 г. в возрасте 41 года установлен диагноз: анкилозирующий спондилит, активность очень высокая на фоне ГИБТ инфликсимабом (BASDAI 8,7; BASFI 9,5), поздняя стадия, HLA-B27-ассоциированный двусторонний сакроилеит III Rg-стадии с внеаксиальными проявлениями (рецидивирующий синовит коленных суставов, артрит суставов кистей I Rg-стадии и стоп), внескелетными проявлениями (рецидивирующий увеит); ФН III степени; ожирение II степени». Больная отмечает непереносимость базисных противовоспалительных препаратов: сульфасалазин вызывал изжогу, метотрексат — тошноту, рвоту, лефлуномид — нарастание анемии.

Результаты. С 19.06.2012 по 30.12.2015 пациентка получала инфликсимаб в дозе 300 мг 1 раз в 8 нед. С 2016 г. переведена на голimumаб. Со второго полугодия 2017 г. назначен адалимумаб 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Эффективность лечения не отмечает. Решением комиссии от 23.04.2019 рекомендована смена терапии на инфликсимаб 300 мг 1 раз в 8 нед. 06.06.2019, 08.08.2019, 02.10.2019 проведены инфузии инфликсимаба 300 мг. Эффект от проводимой терапии недостаточный, отмечается повышение СОЭ, СРБ. Решением врачебной комиссии от 26.11.2019 с учетом рецидивирующего увеита, неэффективности предшествующей терапии рекомендовано введение пациентки в региональный регистр ГИБТ по поводу включения ингибитора ФНО-α цертолизумаба пэгол в виде подкожных инъекций по схеме 400 мг на 0, 2, 4-й неделе в рамках инициации, в последующем — поддерживающей терапии по 400 мг 1 раз в 4 нед.

В семье 4 детей. 1) Х.Т., 29 лет, носитель HLA-B27. Состоит на диспансерном учете в ВГКП №20. Беспокоят боли в нижней части спины, в коленных суставах, сердечные боли. 2) Х.Н., 26 лет. Состоит на учете в ревматологическом центре ВОКП. Был сформулирован диагноз: анкилозирующий спондилоартрит, HLA-B27-ассоциированный, двусторонний сакроилеит II Rg-стадии, ранняя стадия, активность умеренная (BASDAI = 4,0), синовит коленных суставов. Функциональная недостаточность I–II степени. Болеет с 2017 г., когда впервые появились боли в нижней части спины, преимущественно в ночные часы, в покое, утренняя скованность, облегчение приносили умеренные физические нагрузки. В настоящий момент принимает сульфасалазин 2,0 г/сут, НПВП, ингибиторы протонной помпы, занимается лечебной физкультурой. 3) Х.А., 19 лет, не является носителем HLA-B27. 4) Х.И., 11 лет, носитель HLA-B27. Предъявляет жалобы на субфебрилитет, боли в сердце, периодически проходит стационарное лечение в детской больнице ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Заключение. Распространенность анкилозирующего спондилита сильно варьирует в разных регионах, в значительной мере зависит от частоты экспрессии гена гистосовместимости HLA-B27. Удельный вес

анкилозирующего спондилита в Воронежской области составляет 0,4 %. Примечательно, что в семье, состоящей из 6 человек, у 5 выявлено наличие гена *HLA-B27*, у 4 верифицирован диагноз, присутствует яркая клиническая картина заболевания. На примере данной семьи можно проследить преемственность патологии. Велика социальная значимость данного заболевания, поскольку оно приводит к ранней инвалидизации, стойкому снижению качества жизни пациентов, по-тере государством трудоспособных единиц.

ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И СЕПСИС – СМЕРТЕЛЬНЫЙ ДУЭТ

А.В. Чирков, Н.В. Галимова, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии

им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета

*ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»*

Минздрава России, Москва

e-mail: alchir95@gmail.com

Цель работы – описать клинический случай фатальных инфекционных осложнений острого течения СКВ у молодого мужчины.

Материалы и методы. *Пациент В., 33 лет, в январе 2019 г. впервые возникли генерализованные эпилептические приступы. Консультирован неврологом, МРТ головного мозга патологии не выявила. По данным электроэнцефалографии отмечена очаговая эпилептическая активность, терапия не назначалась. В конце июля 2019 г. возникли боль в мышцах, сухой кашель, гингивит, гипертермия до 38,4 °С. УЗИ ОБП выявило умеренную гепатоспленомегалию, был назначен прием аугментина, без эффекта. В конце августа госпитализирован в инфекционную больницу в связи с лихорадкой, симптомами гастроэнтерита и обезвоживания. Кишечные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция исключены. Выявлена умеренная панцитопения. В течение 2 нед проводилась антибиотикотерапия. Однократно в связи с сохранением лихорадки назначен преднизолон 40 мг с выраженным улучшением. После выписки рекомендована консультация ревматолога, однако пациент к врачу не обращался. В начале октября вновь отмечены эпизоды лихорадки, кашель с мокротой, прогрессирующая алопеция, рецидив гингивита, боль в животе, диарея, 10.10.2019 – спутанность сознания. Госпитализирован в ОРИТ ГКБ № 1. При осмотре: состояние тяжелое, в сознании, дезориентирован, очаговой и менингеальной неврологической симптоматики нет. Кожные покровы бледные, капиллярит ладоней и стоп, отеков нет, подмышечные лимфатические узлы увеличены. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 95 уд/мин, АД 110/58 мм рт. ст. Живот диффузно болезненный при пальпации. Стул разжижен, 4 раза в день.*

Результаты. *ОАК: панцитопения, Na – 103 ммоль/л, K – 2 ммоль/л, АЛТ – 97 Ед/л, АСТ – 261 Ед/л, КФК – 789 Ед/л, ферритин – 4320 Ед/л, альбумин – 13 г/л. В анализе мочи – протеинурия – 2 г/л, эритроциты – 104 в поле зрения. ЭГДС: признаки геморрагического гастрита, эрозивного эзофагита, состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. Была назначена комбинированная антибактериальная, гемостатическая терапия, выполнена коррекция электролитных нарушений, диспротеинемии. Дифференциальный диагноз проводили между инфекционным эндокардитом, сепсисом, гемолико-уремическим синдромом, онкогематологическими и системными заболеваниями соединительной ткани.*

*При дообследовании: прокальцитонин 0,7 нг/мл, положительные АТ к β_2 -гликопротеину, дсДНК; прогрессирующая панцитопения. При чреспищеводной ЭхоКГ: вегетации в основании створок аортального клапана, аортальная регургитация II степени. МСКТ ОБП с контрастированием: воспалительные изменения в стенке тонкой кишки, аденома правого надпочечника, асцит. МСКТ ОГК: двусторонний гидроторакс, двусторонняя полисегментарная пневмония. Бронхоскопия с дальнейшим микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа: выявлена множественная полирезистентная флора. Дважды взяты посевы крови, выявлен рост *Escherichia coli*. Проведена трепанобиопсия: онкогематологические заболевания исключены.*

Совокупность клинических проявлений у данного пациента наиболее вероятно свидетельствовала об остром течении СКВ, осложненной полисегментарной пневмонией, сепсисом. Произведена смена многокомпонентной антибактериальной терапии. Также к терапии был добавлен преднизолон. Однако состояние прогрессивно ухудшалось (десатурация – осуществлен перевод на искусственную вентиляцию легких; гипотония, олигоанурия – проведен гемодиализ, попытка проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации), на 7-е сутки пребывания в ОРИТ пациент умер. По данным патологоанатомического исследования: диагноз СКВ подтвержден, непосредственная причина смерти – острый респираторный дистресс-синдром на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии, сепсиса.

Заключение. У данного пациента имела место несвоевременная диагностика острого течения СКВ с мультиорганным поражением, приведшая к позднему началу соответствующей терапии и развитию множественных осложнений: полиорганной недостаточности, выраженных белково-электролитных нарушений, а также осложнений инфекционной природы, которые стали фатальными. Представленный клинический случай иллюстрирует сложность диагностики СКВ при атипичном дебюте заболевания и трудности ведения данных пациентов на фоне присоединения инфекции.

РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ И ПАНГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМΙΑ: ИСТОРИЯ ТРУДНОГО ПУТИ К ДИАГНОЗУ

Е.А. Юмашева, Е.В. Звягельская, М.О. Анищенко,
Г.Р. Аветисян, Н.В. Юмашев, Н.Г. Правдюк

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: mitreikina96@mail.ru

Цель работы – описать клинический случай первичного иммунодефицита (ПИД) у взрослого пациента. ПИД являются более распространенными нозологиями, чем принято считать в медицинской среде.

Материалы и методы. Пациентка Г., 29 лет, поступила в ОРИТ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, общую слабость.

Результаты. У пациентки 3 мес назад были первые естественные роды. На 2-е сутки после родов возникла фебрильная лихорадка, диагностирован эндометрит. На фоне антибактериальной терапии и промывания полости матки температура тела нормализовалась, на 8-е сутки женщина выписана домой в удовлетворительном состоянии. В течение последующих 2 мес были неоднократные госпитализации в стационар по поводу рецидивирующих инфекционных состояний (флегмонозного аппендицита, повторных эндометритов) с неполным эффектом от многокомпонентной антибактериальной терапии. Из анамнеза известно, что в 14 лет у пациентки была тромбоцитопения, в 28 лет – респираторные симптомы в виде малопродуктивного кашля. Диагностированные при КТ ОГК длительно неразрешающиеся изменения (зоны консолидации, матового стекла, внутригрудная лимфаденопатия) потребовали гистологической верификации. Выполнена биопсия легкого – полученные данные соответствовали лимфоцитарной интерстициальной пневмонии. Настоящая госпитализация – в связи с рецидивом лихорадки.

При обследовании больной диагностирована нагноившаяся геморрагическая киста яичника. Проведены резекция, санация и дренирование брюшной полости, назначена антибиотикотерапия меронемом 1 г 3 раза в сутки, линезолидом 600 мг 2 раза в сутки с последующей нормализацией температуры тела и общего состояния. При обследовании обращали на себя внимание гипопротейнемия (54 г/л), снижение всех классов Ig: А – 10 мг/дл (100–350 мг/дл), G – 169 мг/дл (900–1800 мг/дл), М – 6,1 мг/дл (80–250 мг/дл), в связи с чем заподозрен ПИД с дефектом образования АТ. Пациентка консультирована иммунологом. Рекомендована заместительная терапия Ig из расчета 0,8 г/кг ежемесячно.

Заключение. Представленный клинический случай развеивает миф о том, что ПИД может дебютировать только в раннем детском возрасте, и демонстрирует

благополучный исход благодаря верификации «новой» нозологии, прерыванию замкнутого круга рецидива инфекций и антибиотикотерапии. Для многих нозологических форм ПИД (в том числе общая варибельная иммунная недостаточность) характерно «стертое» течение, при котором первые клинические проявления возникают на III–IV декаде жизни, что требует настойчивости у врачей взрослой популяции. Осведомленность как пациентов, так и врачей об этой патологии все еще на крайне низком уровне. До 70 % случаев ПИД остаются недиагностированными, задержка постановки диагноза ПИД у взрослых составляет в среднем 15 лет. Самой распространенной формой ПИД у пациентов старше 18 лет является общая варибельная иммунная недостаточность, сопровождающаяся пангипоглобулинемией (снижением синтеза АТ классов IgG, IgA и/или IgM) вследствие дефицита В-лимфоцитов и плазматических клеток. Своевременно начатая регулярная заместительная терапия Ig в адекватно подобранной дозе позволяет пациентам значительно снизить риск развития тяжелых инфекций, вести активную социальную жизнь и даже иметь здоровое потомство.

БОЛЕЗНЬ КРОНА КАК КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ: ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ТЕРАПИИ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ДИАГНОСТИКУ

Ю.А. Янюшкина¹, А.С. Трофименко^{1,2}, Л.Н. Шилова¹

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград
e-mail: ju-lia-jan@mail.ru

Цель работы – продемонстрировать особенности диагностики анкилозирующего спондилита в сочетании с болезнью Крона.

Материалы и методы. Пациентка Г., 36 лет, находилась на лечении в ревматологическом отделении ГКБ СМП №25 г. Волгограда с жалобами на боли в пояснице, левой голени, левой пятке. В феврале 2004 г. впервые возникли постоянные боли в области левого тазобедренного сустава, а также хромота и единичные случаи кратковременного онемения в левой ноге при ходьбе на 200 м. Все симптомы впоследствии спонтанно прекратились. В мае 2004 г. боли возобновились, отмечена невозможность вставать с постели, передвигаться без посторонней помощи. При обращении к врачу после проведения Rg был выставлен диагноз асимметричного сакроилеита. После лечения диклофенаком отмечен положительный эффект. В 2006 г. после выполнения Rg был впервые заподозрен анкилозирующий спондилит, применение сульфасалазина дало отчетливый эффект. После проведения

комбинированной иммуносупрессии (дексаметазон 12 мг/сут внутривенно, ЦФ 200 мг/сут) в 2008–2010 гг. была устойчивая ремиссия. В 2010 г. выявлен положительный HLA-B27. В ноябре 2014 г. на фоне очередного обострения суставного синдрома впервые возникли повышение температуры до 39 °С, выраженная диарея, тошнота, рвота, экссудативные явления в области голеностопных суставов и стоп. Кроме того, на конечностях впервые отмечались явления пиодермии. В декабре 2015 г. — появление черного стула, рецидив пиодермии конечностей на фоне очередного обострения суставного синдрома. При колоноскопии: просвет кишки резко сужен, складчатость отсутствует, слизистая отечна, инфильтрирована, очагово гиперемирована, с эрозиями и язвенными дефектами с четкими краями, дно язв покрыто фибрином. Заключение: язвенный колит, болезнь Крона (?) После лечения (преднизолон 25 мг, микроклизмы с преднизолоном, сульфасалазин 3 г/сут) отмечен существенный положительный эффект. В декабре 2018 г. во время очередного обострения произошло кишечное кровотечение. В феврале 2019 г. пациентка госпитализирована в ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих (г. Москва). При КТ выявлены признаки колита с преимущественным поражением поперечного и левых отделов ободочной кишки. При колоноскопии с диагностической биопсией точно диагностировать болезнь Крона гистологически не представлялось возможным. Обнаружены псевдополипоз, признаки перенесенного ранее колита. Диагноз: болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок, хроническое рецидивирующее течение, легкая атака. Лечение: азатиоприн 125 мг/сут, преднизолон. Консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой (г. Москва), где подтвержден диагноз анкилозирующего спондилита с внеаксиальными проявле-

ниями. В августе 2019 г. — повторная плановая госпитализация в ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих. При ректосигмоскопии выявлено 6 поверхностных округлых язвенных дефектов диаметром 0,4–0,5 см с налетом фибрина и гиперемией вокруг. В правых отделах — грубые белесоватые рубцы с деформацией стенки кишки, множественные слизистые перетяжки, псевдополипы размером 0,3–0,5 см. При КТ ОБП: явления колита без признаков воспалительной активности. Биологическая терапия впоследствии не выполнялась вследствие обнаружения и лечения туберкулеза легких.

Результаты. При осмотре пациентки на нижних конечностях отмечены стихающие высыпания, постпиодермические рубцы; болезненность при пальпации поясничного и крестцового отделов позвоночника; живот мягкий, поверхностная пальпация безболезненна, дизурии нет, стул 4 раза в день, кашицеобразный, газы отходят свободно. Hb — 119 г/л, СОЭ — 20 мм/ч, лимфоциты — 47 %. В анализе мочи: эритроциты — 17 000 в 1 мл. Rg суставов: признаки анкилоза крестцово-подвздошного сочленения. МРТ: признаки двустороннего сакроилеита, IV стадия по Келлгрену. Диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-положительный, развернутая клиническая стадия, умеренная степень активности (BASDAI — 1,7) с внеаксиальными проявлениями (энтериты), внескелетными проявлениями (болезнь Крона), ФК II. Лечение: целекоксиб 200 мг/сут, омепразол 20 мг/сут.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики болезни Крона на фоне анкилозирующего спондилита вследствие общих клинических проявлений, а также стертость клинической картины болезни Крона вследствие лечения анкилозирующего спондилита.

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2019 Г.

Гиляров Михаил Юрьевич (Москва)

Грачев Александр Евгеньевич (Москва)

Демидова Наталья Александровна (Москва)

Ершова Александра Игоревна (Москва)

Зозуля Надежда Ивановна (Москва)

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)

Клименко Алеся Александровна (Москва)

Константинова Екатерина Владимировна
(Москва)

Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)

Правдюк Наталья Григорьевна (Москва)

Рамеев Вилен Вильевич (Москва)

Ребров Андрей Петрович (Саратов)

Стародубова Антонина Владимировна
(Москва)

Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)

Шептулин Аркадий Александрович
(Москва)

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

Желаем успехов, интересных творческих планов.



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