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

№ 1 2015

ISSN 1818-8338

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

klinicist

Реперфузионная терапия ишемического инсульта и инфаркта миокарда

Распространенность и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга

Поражение легких при ревматоидном артрите

Наследственные нарушения соединительной ткани

Острый аллергический миокардит под «маской» инфаркта миокарда

Теперь 1 раз в день!

24-часовой контроль
над моторными и немоторными
проявлениями болезни Паркинсона[1]

Новый Мирапекс® ПД
сочетает в себе доказанные клинические преимущества обычного Мирапекса® с удобством одноразового приема[2]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мирапекс® ПД

Регистрационный номер: ЛП-000710. **МНН:** прамипексол. Состав: 1 таблетка пролонгированного действия содержит: активное вещество: прамипексола дигидрохлорида моногидрат 0,375 мг, 0,75 мг, 1,5 мг, 3,0 мг или 4,5 мг (эквивалент 0,26, 0,52, 1,05, 2,1 или 3,15 мг прамипексола основания). **Фармакотерапевтическая группа:** дофаминовых рецепторов агонист. **Код АТХ:** N04BC05. Показания: симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона. Препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата, дети до 18 лет. **С осторожностью:** почечная недостаточность, снижение артериального давления. **Способ применения и дозы:** таблетки пролонгированного действия следует принимать один раз в день, приблизительно в одно и то же время дня независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Если пропущена доза препарата, то ее следует принять, если с момента обычного времени приема не прошло более 12 часов. Если прошло более 12 часов, то пропущенную дозу принимать не следует, очередная доза должна приниматься на следующий день в обычное время. Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести на таблетки пролонгированного действия Мирапекс ПД в течение суток в той же дозе. *Начальная терапия:* дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0,375 мг в день и затем повышать каждые 5-7 дней до 1,5 мг в день на третьей неделе лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу повышают на 0,75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4,5 мг в день. *Поддерживающее лечение:* индивидуальные дозы должны находиться в интервале от 0,375 мг до максимальной дозы 4,5 мг в день. *Прекращение лечения:* доза препарата должна снижаться на 0,75 мг в сутки до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0,75 мг. После этого дозу следует снижать на 0,375 мг в сутки. *Доза для пациентов, получающих сочетанное лечение леводопой:* при одновременной терапии с леводопой рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной дофаминергической стимуляции. *Доза для пациентов с почечной недостаточностью:* выведение прамипексола из организма зависит от функции почек. Для начальной терапии: у пациентов с клиренсом креатинина выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. У пациентов с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0,375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии перед увеличением суточной дозы следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, дневную дозу следует повышать на 0,375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2,25 мг прамипексола в день. *Доза для пациентов с печёночной недостаточностью:* нет необходимости снижать дозу у пациентов с печёночной недостаточностью. **Побочные эффекты:** при применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к перееданию (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шопинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение артериального давления, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройства либидо, тошнота, паранойя, периферические отеки; пневмония; зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности; беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и чёткости восприятия), рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита. **Передозировка:** случаи выраженной передозировки не описаны. *Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов дофаминовых рецепторов:* тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение артериального давления. *Лечение:* установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков. **Влияние на способность управлять автомобилем и техникой:** пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. *Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.*

1. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhel N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. Mov Disord. 2010 Nov 15. 2. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, Debieuvre C, Fraessdorf M, Poewe W; Pramipexole ER Studies Group. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan.

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

Boehringer Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www. boehringer-ingelheim.ru

Мирапекс® ПД
таблетки пролонгированного действия
прамипексол
Контроль движения
и даже больше

RU/MIR-151000 от 18.02.2015

Издается с 2006 г.

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI

С 2008 года журнал «Клиницист» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих Российских и мировых электронных библиотек, в т.ч. EBSCO

№ 1'15

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

KLINITSIST (THE CLINICIAN)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Н.А. Шостак

Заместители главного редактора
С.Ю. Марцевич
А.П. Ребров
А.И. Синопальников

Ответственный секретарь
Д.А. Аничков

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Т.Л. Виноградова *(Москва)*
С.Р. Гиляревский *(Москва)*
М.Ю. Гиляров *(Москва)*
О.М. Драпкина *(Москва)*
П.Р. Камчатнов *(Москва)*
Н.П. Кутишенко *(Москва)*
Л.Б. Лазебник *(Москва)*
О.С. Левин *(Москва)*
О.М. Лесняк *(Екатеринбург)*
А.М. Лила *(Санкт-Петербург)*
В.И. Мазуров *(Санкт-Петербург)*
М.Н. Мамедов *(Москва)*
В.Ю. Мареев *(Москва)*
М.Ю. Мартынов *(Москва)*
В.Б. Матвеев *(Москва)*
О.Д. Мишнев *(Москва)*
Н.А. Мухин *(Москва)*
С.Е. Мясоедова (*Иваново*)
Е.Л. Насонов *(Москва)*
С.И. Овчаренко *(Москва)*
Р.Г. Оганов *(Москва)*
В.С. Пронин *(Москва)*
М.П. Савенков *(Москва)*
И.С. Стилиди *(Москва)*
В.П. Тюрин *(Москва)*
И.В. Хамаганова *(Москва)*
Т.М. Черных *(Воронеж)*
М.В. Шестакова *(Москва)*
В.Ю. Шило *(Москва)*
В.В. Щекотов *(Пермь)*
С.С. Якушин *(Рязань)*
В.В. Якусевич *(Ярославль)*

Научные редакторы
Н.А. Демидова, А.Э. Карамова, А.А. Клименко

EDITOR-IN-CHIEF
N.A. Shostak

Deputy Editors
S.Yu. Martsevich
A.P. Rebrov
A.I. Sinopalnikov

Editorial Manager
D.A. Anichkov

EDITORIAL BOARD
T.L. Vinogradova *(Moscow)*
S.R. Gilyarevsky *(Moscow)*
M.Yu. Gilyarov *(Moscow)*
O.M. Drapkina *(Moscow)*
P.R. Kamchatnov *(Moscow)*
N.P. Kutishenko *(Moscow)*
L.B. Lazebnik *(Moscow)*
O.S. Levin *(Moscow)*
O.M. Lesnyak *(Yekaterinburg)*
A.M. Lila *(Saint Petersburg)*
V.I. Mazurov *(Saint Petersburg)*
M.N. Mamedov *(Moscow)*
V.Yu. Mareev *(Moscow)*
M.Yu. Martynov *(Moscow)*
V.B. Matveev *(Moscow)*
O.D. Mishnev *(Moscow)*
N.A. Mukhin *(Moscow)*
S.E. Myasoedova *(Ivanovo)*
E.L. Nasonov *(Moscow)*
S.I. Ovcharenko *(Moscow)*
R.G. Oganov *(Moscow)*
V.S. Pronin *(Moscow)*
M.P. Savenkov *(Moscow)*
I.S. Stilidi *(Moscow)*
V.P. Tyurin *(Moscow)*
I.V. Khamaganova *(Moscow)*
T.M. Chernykh *(Voronezh)*
M.V. Shestakova *(Moscow)*
V.Yu. Shilo *(Moscow)*
V.V. Shchekotov *(Perm)*
S.S. Yakushin *(Ryazan)*
V.V. Yakusevich *(Yaroslavl)*

Scientific Editors
N.A. Demidova, A.E. Karamova, A.A. Klimenko

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

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru
Заведующая редакцией **Е.А. Иванова**

Корректор **В.Е. Ефремова**
Перевод **Т.А. Чечеткина**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

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

Служба рекламы
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77–36931 от 21 июля 2009 г.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015
ISSN 1818-8338
Клиницист. 2015. № 1. 1—64.
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»
Тираж 10 000 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Е.В. Константинова, Н.А. Шостак, М.Ю. Гиляров
Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта 4

ОБЗОРЫ

Р.Р. Жетишев, П.Р. Камчатнов, Н.А. Михайлова, А.Р. Иващенко
Распространенность и факторы риска развития асимптомного инфаркта головного мозга 13

П.Р. Камчатнов, И.В. Дамулин
Когнитивные нарушения при дефиците витамина B_{12}, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии 18

И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева
Вторичный остеоартроз при ревматоидном артрите 24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева, А.В. Волков, А.А. Новиков, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов
Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите 30

Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров
Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией 37

ЛЕКЦИИ

А.В. Клеменов
Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани 42

И.Г. Михайлюк
Анастомоз Мартина–Грубера и его клиническое значение 50

ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, В.С. Шеменкова, Н.В. Заикина
Клинический случай течения острого аллергического миокардита под «маской» инфаркта миокарда 56

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

М.С. Наумцева, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков
Эффективность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом 60

CONTENTS

EDITORIAL

E.V. Konstantinova, N.A. Shostak, M.Yu. Gilyarov
Current reperfusion therapy possibilities in myocardial infarction and ischemic stroke 4

REVIEWS

R.R. Zhetishev, P.R. Kamchatnov, N.A. Mikhailova, A.R. Ivashchenko
Prevalence and risk factors of asymptomatic cerebral infarction 13

P.R. Kamchatnov, I.V. Damulin
Cognitive impairments in vitamin B_{12} and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia 18

I.A. Starodubtseva, L.V. Vasilyeva
Secondary osteoarthritis in rheumatoid arthritis 24

ORIGINAL INVESTIGATIONS

D.V. Bestaev, L.A. Bozhyeva, A.V. Volkov, A.A. Novikov, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov
Subclinical interstitial pulmonary injury in rheumatoid arthritis 30

N.A. Karoli, G.R. Dolishnyaya, A.P. Rebrov
24-hour arterial stiffness values in men with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertension 37

LECTURES

A.V. Klemenov
Hereditary connective tissue disorders: nomenclature and diagnostic algorithm 42

I.G. Mikhayluk
Martin–Gruber anastomosis and its clinical importance 50

CASE REPORTS

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, V.S. Shemenkova, N.V. Zaikina
A clinical case of acute allergic myocarditis simulating myocardial infarction 56

PHARMACOTHERAPY

M.S. Naumtseva, B.S. Belov, G.M. Tarasova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov
Efficacy and safety of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis 60

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Е.В. Константинова[1, 2], Н.А. Шостак[1], М.Ю. Гиляров[2, 3]

[1]Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]Региональный сосудистый центр ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115149, Москва, Ленинский проспект, 8;
[3]кафедра неотложной и профилактической кардиологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

***Контакты:** Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru*

Инфаркт миокарда и ишемический инсульт сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью и высоким процентом инвалидизации и смертности. Неустраняемая тромботическая окклюзия соответствующей артерии приводит к формированию очага ишемического повреждения в ткани сердца или головного мозга. Экстренная реперфузия способствует уменьшению очага некроза, делает обратимым процесс его формирования, снижает смертность больных. В статье рассматриваются основные направления реперфузионной терапии в лечении больных с острой ишемией миокарда и головного мозга: медикаментозный – с помощью тромболитических препаратов, механический – с помощью первичных интервенционных вмешательств и комбинация этих методов. Каждый способ реперфузии обсуждается с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся рекомендаций, возможностей реальной клинической практики. Дается оценка препарату тенектеплаза с точки зрения его эффективности, безопасности и возможностей болюсного введения, что позволяет применять его в любом стационаре и на догоспитальном этапе. Проведение догоспитального тромболизиса максимально «приближает» реперфузионную терапию к пациенту, а значит, способствует сокращению времени до начала реперфузии и спасению максимально большого объема миокарда. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. С позиции доказательной медицины анализируются результаты рандомизированных клинических исследований, изучавших возможности лекарственных и механических методов восстановления кровотока. Обсуждаются причины того, что, несмотря на имеющиеся противопоказания, ограниченную эффективность, риск геморрагических осложнений, тромболитическая терапия остается методом выбора догоспитальной реперфузии и альтернативой первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при невозможности его выполнения в установленные сроки у больных с инфарктом миокарда и единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Описаны преимущества нового – фармакоинвазивного – подхода в лечении больных с острым коронарным синдромом и возможные перспективы его применения в лечении пациентов с ишемическим инсультом. Приводятся и обсуждаются основные результаты крупного исследования STREAM, показавшие, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы и последующим ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме в случаях, когда прошло не более 3 ч после появления первых симптомов заболевания и нет возможности выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Установленные недостатки эффективности и безопасности такого метода стимулируют поиск новых подходов и новых фибринолитических препаратов. Тенектеплаза представляется вероятной альтернативой альтеплазы в лечении больных ишемическим инсультом.

***Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ишемический инсульт, реперфузия, первичное интервенционное вмешательство, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивный подход, тенектеплаза, клинические исследования, исследование STREAM*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12

CURRENT REPERFUSION THERAPY POSSIBILITIES IN MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIC STROKE

E.V. Konstantinova[1, 2], N.A. Shostak[1], M.Yu. Gilyarov[2, 3]

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

[2]Moscow Regional Vascular Center, N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department;
8 Leninsky Prospect, Moscow, 115149, Russia;
[3]Department of Emergency and Preventive Cardiology, Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bld. 4 Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Myocardial infarction and ischemic stroke remain to be of the greatest medical and social importance because of their high prevalence, disability, and mortality rates. Intractable thrombotic occlusion of the respective artery leads to the formation of an ischemic lesion focus in the tissue of the heart or brain. Emergency reperfusion serves to decrease a necrotic focus, makes its formation reversible, and reduces patient death rates. The paper considers main reperfusion therapy lines: medical (with thrombolytic drugs) and mechanical (with primary interventions) one and their combination in treating patients with acute myocardial and cerebral ischemia. Each reperfusion procedure is discussed in view of its advantages, disadvantages, available guidelines, and possibilities of real clinical practice. Tenecteplase is assessed in terms of its efficacy, safety, and capacities for bolus administration, which allows its use at any hospital and at the pre-hospital stage. Prehospital thrombolysis permits reperfusion therapy to bring much closer to the patient and therefore aids in reducing time to reperfusion and in salvaging as much the myocardial volume as possible. The rapidest recovery of myocardial and cerebral perfusion results in a decreased necrotic area and both improved immediate and late prognosis. The results of randomized clinical trials studying the possibilities of the medical and mechanical methods to restore blood flow are analyzed in the context of evidence-based medicine. The reason why despite the available contraindications, limited efficiency, and the risk of hemorrhagic complications, thrombolytic therapy remains the method of choice for prehospital reperfusion, an alternative to primary percutaneous coronary intervention (PCI) if it cannot be carried out in patients with myocardial infarction at the stated time, and the only treatment ischemic stroke treatment that has proven its efficiency and safety in clinical trials is under discussion. The benefits of a novel pharmacoinvasive approach to treating patients with acute coronary syndrome, as well as possible promises for its use to manage patients with ischemic stroke are depicted. The main results of a large STREAM trial, showing that early prehospital thrombolysis in conjunction with tenecteplase administration and subsequent PCI enables effective myocardial reperfusion in patients with ECG ST-segment elevation acute coronary syndrome within 3 hours after the occurrence of the first symptoms of the disease and in the absence of a chance of doing primary PCI within one hour after the first medical contact, are given and discussed. Reperfusion therapy for ischemic stroke now implies the preference of systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator. The established inadequate efficiency and safety of this technique lend impetus to a search for new approaches and novel fibrinolytic agents. Tenecteplase is a probable alternative to alteplase in treating patients with ischemic stroke.

Key words: *myocardial infarction, ischemic stroke, reperfusion, primary intervention, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, pharmacoinvasive approach, tenecteplase, clinical trials, STREAM trial*

Введение

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания сохраняют чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи с большой распространенностью, высоким уровнем инвалидизации и смертности, тенденцией к «омоложению» в последние годы. В России ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения занимают соответственно 1-е и 2-е места в структуре общей смертности, а инсульт остается главной причиной инвалидизации взрослого населения.

Сопоставление основных этапов ишемического повреждения миокарда и головного мозга

Несмотря на очевидные различия в строении, функции, кровоснабжении сердца и головного мозга при сопоставлении основных этапов ишемического повреждения этих органов можно обнаружить много общих этиологических и патогенетических механизмов. Например, причиной развития инфаркта миокарда и половины всех случаев ишемических инсультов является атеротромбоз кровоснабжающей артерии.

К возникновению острого коронарного синдрома (ОКС) чаще приводит образование тромба над поврежденной атеросклеротической бляшкой в коронарной артерии. При анализе летальных исходов больных ОКС установлено, что примерно в 25 % случаев тромбоз был связан с эрозией эндотелия, а в остальных – с разрывом бляшек. Разрыв бляшки в коронарной артерии обычно происходит в самом слабом месте (плечевой участок), где покрышка наиболее тонкая и самая большая инфильтрация воспалительными клетками. Кроме того, плечевые области покрышки бляшки в наибольшей степени подвергаются нагрузке при спазме и дилатации артерии. После разрыва бляшки высокотромбогенное содержимое ее сердцевины взаимодействует с клетками крови и свертывающей системой, что приводит к окклюзии сосуда и последующему формированию ишемии дистальнее места окклюзии. К развитию атеротромботических инсультов также может приводить разрыв богатых липидами атером, однако в каротидных артериях тромб «смывается» током крови с покрышки бляшки с формированием артерио-артериальных эмболий. Кроме того, причиной ишемического инсульта может быть тромбоэмбол, сформировавшийся в полости сердца [1, 2].

Неустраняемая окклюзия соответствующей артерии приводит к формированию очага ишемического повреждения в ткани сердца или головного мозга. При помощи современных визуализирующих методик

было установлено, что формирование 50 % окончательного объема инфаркта головного мозга происходит в течение первых 90 мин от начала развития инсульта, 80 % – в течение 360 мин, в связи с чем первые 3–6 ч получили название терапевтического окна, внутри которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными. Такая же линейная зависимость между временем, прошедшим от начала прекращения кровотока в инфаркт-зависимой артерии, и объемом очага повреждения прослеживается при инфаркте миокарда: к концу первого часа формируется 20 % окончательного объема некроза, к концу второго – 50 %, к концу четвертого – 80 % [3, 4].

Методы реперфузионной терапии: сравнительная характеристика

Закономерно первоочередной задачей лечения больного инфарктом миокарда и ишемическим инсультом является быстрое, полное и стойкое восстановление кровотока в инфаркт- или инсульт-зависимой артерии, что предотвращает дальнейшее развитие и распространение зоны повреждения.

В настоящее время существуют только 2 метода реперфузии: медикаментозный – с помощью тромболитических препаратов и механический – с помощью первичных интервенционных вмешательств или та или иная комбинация этих методов. В каждом конкретном случае врач выбирает способ реперфузии с учетом его преимуществ, недостатков, имеющихся Рекомендаций, накопленного опыта, возможностей лечебного учреждения и транспортировки больного.

К преимуществам тромболитической терапии (ТЛТ) относятся простота ее проведения, относительно невысокая стоимость, большой опыт проведения в реальной клинической практике, возможность ее применения в любом стационаре, а у больных с инфарктом миокарда – и на догоспитальном этапе, что позволяет существенно сократить время до начала реперфузионной терапии. К недостаткам ТЛТ следует отнести возможность тяжелых геморрагических осложнений, включая развитие геморрагического инсульта у 0,4–0,7 % больных инфарктом миокарда. У пациентов с ишемическим инсультом при проведении ТЛТ существует риск развития такого грозного осложнения, как симптомная геморрагическая трансформация очага ишемического повреждения головного мозга, нередко приводящего к гибели пациента. Кроме того, использование тромболитиков ограничено временем от начала заболевания, особенно у больных с ишемическим инсультом. Необходимо отметить, что ожидаемого эффекта от проведения ТЛТ удается достичь не всегда: восстановление коронарного кровотока достигается лишь в 50–80 % случаев (в зависимости от используемого препарата) у больных инфарктом миокарда и в 40–60 % случаев у больных ишемическим инсультом. После проведения ТЛТ могут также наблюдаться ранние (в первые сутки – у 5–10 % больных) и поздние (у 30 % больных) повторные окклюзии коронарных артерий [3]. Частота реокклюзий при проведении ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом к настоящему моменту не определена, но имеются данные, что менее чем у половины пациентов с инсультом спустя 24 ч после введения фибринолитика имелась полная реканализация в окклюзированном сосуде [5].

Методом выбора механической реперфузии у больных инфарктом миокарда является баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии. Альтернативой фибринолизису у больных с ишемическим инсультом является механическая тромбоэмболэкстракция, выполняемая при помощи специальных устройств, позволяющих проводить тромбоэктомию, аспирацию или эндоваскулярное разрушение тромба или устанавливать временный эндоваскулярный шунт.

К преимуществам механических методов реперфузии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) относится более эффективное восстановление проходимости окклюзированных артерий (95–98 %), небольшая частота ранних и поздних реокклюзий, меньшая частота геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [5]. У больных ишемическим инсультом убедительных данных о наличии преимуществ первичных интервенционных методов по сравнению с ТЛТ с позиций доказательной медицины пока не получено [6].

Согласно современным рекомендациям, у больных с ИМпST на ЭКГ первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является методом выбора реперфузионной терапии в первые 12 ч от начала заболевания при условии, что оно может быть выполнено в первые 120 мин от момента первого врачебного контакта опытным врачом-ангиохирургом [7, 8].

Попытки выполнять всем пациентам с ИМпST первичное ЧКВ для восстановления кровотока пока не удались даже в странах Западной Европы и США, в России же возможности его применения еще более ограниченны. Стремление любой ценой выполнить пациенту ЧКВ, переведя его в лечебное учреждение, которое имеет такую возможность, приводит к парадоксальному результату – отказу от проведения тромболизиса в разумные сроки, а следовательно, к задержке проведения реперфузии.

Таким образом, ТЛТ остается методом выбора реперфузионной терапии и должна быть проведена всем пациентам с ИМпST в первые 12 ч от начала заболевания при невозможности выполнения первичного ЧКВ в установленные Рекомендациями сроки (класс рекомендаций IA) [7, 8].

У больных с ишемическим инсультом эффективность и безопасность интра- и экстракраниальной

ургентной ангиопластики и/или стентирования достаточно не исследованы и системная (внутривенная) ТЛТ является методом лечения с наибольшим уровнем доказательности (класс рекомендаций IA) [9, 10].

История тромболитической терапии при острой ишемии миокарда и головного мозга

Любопытно, что первые работы, в которых ТЛТ была предложена как метод лечения инфаркта миокарда и ишемического инсульта, были независимо опубликованы в 1958 г. [11, 12].

Дальнейшее изучение ТЛТ как метода лечения ишемического инсульта было ограничено долгие годы ввиду невозможности четкой клинической дифференциальной диагностики между ишемическим повреждением головного мозга и внутримозговым кровоизлиянием, являющимся противопоказанием к проведению тромболизиса. В 90-е годы XX века, когда в клинической практике стали широко использоваться компьютерные томографы и была показана высокая эффективность ТЛТ при инфаркте миокарда, данный метод обрел актуальность и при ишемическом инсульте.

У больных инфарктом миокарда эффективность и безопасность ТЛТ изучались в большом количестве исследований, результаты которых позволили судить о наличии показаний, противопоказаний, оптимальных сроках проведения фибринолизиса, преимуществах и недостатках конкретных тромболитических (фибринолитических) препаратов.

Фибринолитики различаются по механизмам действия и селективности воздействия на фибрин. Прямым активатором плазминогена является альтеплаза (рекомбинантный тканевый активатор плазминогена). Применение альтеплазы изучалось в ряде клинических исследований, результаты которых позволили рекомендовать ее для лечения пациентов как с ИМпST, так и с ишемическим инсультом.

Тенектеплаза была создана с применением рекомбинантной ДНК-технологии как производное альтеплазы путем замены 3 аминокислотных последовательностей в молекуле ДНК. Создание тенектеплазы было обусловлено стремлением получить препарат, сохраняющий достоинства альтеплазы, но не имеющий некоторых ее недостатков. Полученные структурные особенности препарата оказались удачными с точки зрения его безопасности, эффективности и простоты применения.

Преимущества тенектеплазы по эффективности, безопасности и возможности болюсного введения

Тенектеплаза обладает наибольшей специфичностью (селективностью) к фибрину не только по сравнению с альтеплазой, но и по сравнению с другими молекулами, используемыми в клинической практике. Высокая специфичность к фибрину ассоциирована с меньшим риском тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате, что позволяет избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α2-антиплазмина. Тенектеплаза более устойчива к влиянию ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1). Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании альтеплазы [13].

По сравнению с альтеплазой тенектеплаза имеет более низкий клиренс из плазмы крови, т. е. больший период полувыведения, что позволяет применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии.

Время является ключевым фактором, влияющим как на эффективность любого реперфузионного вмешательства, так и на его отдаленные результаты. Скорейшее восстановление перфузии миокарда или головного мозга приводит к уменьшению зоны некроза и улучшению как ближайшего, так и отдаленного прогноза. Для того чтобы максимально «приблизить» реперфузионную терапию к пациенту, а значит, уменьшить время до реперфузии и спасти максимально больший объем миокарда, необходимо провести ТЛТ на догоспитальном этапе. В одном из первых исследований, посвященном изучению эффективности догоспитального тромболизиса, было показано, что при проведении его больным ИМпST госпитальная смертность составила 3,3 %, тогда как при проведении ТЛТ в стационаре – 8 %, а при отсутствии реперфузионной терапии – 12,2 %, однолетняя выживаемость больных составила 94, 89 и 79 % соответственно [14].

Для практического широкого внедрения догоспитального тромболизиса необходимо наличие препарата с возможностью болюсного введения, такого как тенектеплаза.

Данные рандомизированных клинических исследований

В ряде клинических исследований (TIMI-10A, TIMI-10B, ASSENT 1, ASSENT 2) изучалась эффективность и безопасность тенектеплазы у больных ИМпST. Было показано, что тенектеплаза не уступала по эффективности альтеплазе, при этом обладая преимуществом по способу введения. Результаты исследования ASSENT 2 показали и другие преимущества тенектеплазы – снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности, зарегистрированное в течение года наблюдения [15–17].

Возможность дальнейшего повышения эффективности тенектеплазы за счет применения дополнительной терапии была изучена в исследованиях ASSENT 3, ASSENT 3 PLUS, ENTIRE-TIMI 23, INTEGRITI [18–21]. В исследованиях ASSENT 3, ASSENT 3 PLUS, ENTIRE-TIMI 23 была показана польза дополнитель-

ного назначения эноксапарина при введении тенектеплазы и преимущества такой комбинации перед дополнительным назначением нефракционированного гепарина. Добавление к терапии тенектеплазой антагонистов гликопротеиновых рецепторов IIb–IIIa, по результатам исследований ASSENT 3, ENTIRE-TIMI 23 и INTEGRITI, сопровождалось увеличением риска тяжелых кровотечений у больных ИМпST.

У больных ишемическим инсультом, согласно рекомендациям Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), Европейской инсультной организации (European Stroke Organization – ESO) и Американской инсультной ассоциации (American Stroke Association – ASA), ТЛТ является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии.

Однако догоспитальная ТЛТ у больных с инсультом не проводится, так как до ее начала необходимо выполнить нейровизуализацию и исключить противопоказания к ее проведению. Доказанная эффективность ТЛТ при всех патогенетических подтипах ишемического инсульта позволяет рекомендовать уточнять причину его развития после решения вопроса о назначении реперфузионной терапии. Согласно существующим Рекомендациям, системный тромболизис у больных ишемическим инсультом должен быть выполнен с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. Эффективность и безопасность альтеплазы при остром ишемическом инсульте изучались в ряде крупных рандомизированных исследований: NINDS, ECASS I, ECASS II, ECASS III, EPITHET и др. [22–26]. Несмотря на установленную в них эффективность рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, имеются данные, что менее половины пролеченных больных с окклюзией крупной мозговой артерии имели признаки реканализации в инсульт-связанном сосуде после ТЛТ и через 24 ч наблюдения. Даже после своевременно проведенной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена до 40 % больных ишемическим инсультом остаются тяжело инвалидизированы или погибают. Накапливается все больше данных, что применение альтеплазы может сопровождаться некоторыми специфическими негативными эффектами для ишемизированного участка головного мозга – его геморрагической трансформацией и отеком, прежде всего за счет способности альтеплазы активировать матриксные металлопротеиназы (ММП). Экспериментальные данные показали, что применение ингибитора ММП до введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена крысам с ишемическим инсультом сопровождалось достоверным снижением частоты отека мозга и геморрагической трансформации [27, 28].

Все перечисленное диктует необходимость поиска новых возможностей ТЛТ у больных ишемическим инсультом. Все чаще высказываются мнения, что возможной альтернативой альтеплазе будет тенектеплаза с учетом ее профиля безопасности и удобства применения. При моделировании ишемического инсульта у животных ТЛТ тенектеплазой сопровождалась более быстрой и стойкой реперфузией, чем ТЛТ альтеплазой в эквивалентных дозах, с меньшей частотой геморрагической трансформации очага повреждения [29].

Пилотное клиническое исследование продемонстрировало, что применение тенектеплазы у 88 больных с ишемическим инсультом не сопровождалось дозозависимым увеличением частоты геморрагической трансформации ишемического очага при применении тенектеплазы в дозе от 0,1 до 0,4 мг/кг [30]. Попытка применить в лечении больных ишемическим инсультом дозу тенектеплазы, привычную для больных ИМпST (0,5 мг/кг), оказалась неудачной, так как частота геморрагических осложнений возрастала, а дополнительных преимуществ не наблюдалось [31].

В дальнейшем стало очевидно, что помимо дозы препарата на эффективность и безопасность ТЛТ у больных ишемическим инсультом влияет выбор критериев отбора пациентов. Наиболее перспективно восстановление кровотока в тех случаях, когда зона пенумбры («ишемической полутени», в которой снижен уровень кровотока, однако в целом сохранен энергетический метаболизм и присутствуют функциональные, но не структурные изменения) превышает ядерную зону ишемического инсульта («сердцевину»). Согласно современным рекомендациям, преобладание зоны пенумбры над зоной некроза более 20 % (mismatch-несоответствие) является показанием для проведения ТЛТ.

В 2012 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования по сравнительному изучению эффективности и безопасности тенектеплазы 0,1 мг/кг (n = 25), тенектеплазы 0,25 мг/кг (n = 25) и альтеплазы 0,9 мг/кг (n = 25) в 6-часовом терапевтическом окне. Реперфузионную терапию получали больные с mismatch-несоответствием по данным перфузионной компьютерной томографии (КТ) и окклюзией инсульт-связанного сосуда по данным КТ-ангиографии. После ТЛТ тенектеплазой у больных с инсультом наблюдалось более быстрое и полное восстановление кровотока в артерии, более выраженный регресс неврологического дефицита и меньшее число геморрагических осложнений [32].

С 2012 г. началось крупное открытое проспективное рандомизированное исследование NOR-TEST (The Norwegian Tenecteplase Stroke Trial), целью которого явилось сопоставление эффективности и безопасности ТЛТ альтеплазой и тенектеплазой у больных ишемическим инсультом. Окончание этого исследования намечено на осень 2016 г. Возможно, его результаты позволят рекомендовать более широкое применение тенектеплазы в клинической практике как эффективного, безопасного и удобного в при-

менении препарата ТЛТ при развитии ишемического инсульта [33].

Установленные преимущества и перспективы фармакоинвазивной стратегии

У больных ИМпST жесткие временные требования начала реперфузионной терапии для достижения максимально эффективного восстановления кровотока и сохранения жизнеспособного миокарда обуславливают необходимость применения ТЛТ в тех случаях, когда нет возможности в адекватные сроки провести ЧКВ. Несмотря на некоторые логистические сложности, связанные с территориальными, транспортными, организационными и финансовыми особенностями в некоторых странах, включая Российскую Федерацию, в настоящее время применение ЧКВ становится все более доступным, хотя и не всегда в первые часы заболевания. В связи с этим представлялось целесообразным использование обоих методов реперфузии: проведение догоспитального тромболизиса с применением удобной в использовании тенектеплазы (позволяет получить выигрыш во времени) с последующим ЧКВ для достижения стойкого эффекта реперфузии.

Такой подход, получивший название фармакоинвазивной стратегии, был применен в ряде клинических исследований. В то время как результаты нескольких сравнительно небольших исследований (CAPITAL-AMI, WEST, GRACIA-2, NORDISTEMI) подтвердили эффективность и безопасность фармакоинвазивного подхода в лечении больных ИМпST, результаты крупного исследования ASSENT 4 PCI поставили вопрос о целесообразности такого подхода [34–38]. Последующий анализ и обсуждение полученных во всех указанных исследованиях результатов позволили предполагать, что краеугольным камнем успеха фармакоинвазивной стратегии является выбор оптимального интервала времени между введением тромболитика и выполнением ЧКВ у больных после эффективного системного тромболизиса. В перечисленных клинических исследованиях среднее время с момента инъекции тенектеплазы до ЧКВ составило: в исследовании CAPITAL-AMI – 84 мин, GRACIA-2 – 3–12 ч, NORDISTEMI – 163 мин, ASSENT 4 PCI – 104 мин, в исследовании WEST ЧКВ выполнялось в течение первых суток. Среди перечисленных исследований, в которых была показана эффективность фармакоинвазивного подхода, только в исследовании CAPITAL-AMI интервал времени тромболизис–ЧКВ был коротким, однако и результаты этого исследования показали снижение только частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии и отсутствие положительного влияния на летальность, частоту инсультов или больших кровотечений. Полученные данные клинических исследований, и прежде всего ASSENT 4 PCI, позволили рекомендовать проведение ЧКВ не ранее чем через 100 мин после предшествующей ТЛТ.

В связи с отсутствием ответа на вопрос, обеспечивает ли догоспитальный тромболизис в сочетании со своевременным ЧКВ результат для пациента с ИМпST, сопоставимый с результатом первичного ЧКВ в ранние сроки заболевания, было организовано и проведено крупное открытое проспективное рандомизированное исследование STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) с участием 1892 пациентов с ИМпST [39]. Целью исследования STREAM стало сравнение 2 реперфузионных стратегий в соответствии с существующими рекомендациями по ведению больных ИМпST, для которых нет возможности незамедлительно выполнить первичное ЧКВ, и уточнение возможностей применения фармакоинвазивного подхода. В исследование включались пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ в течение 3 ч после появления симптомов, которым невозможно было сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: 1) первичное ЧКВ; 2) догоспитальная ТЛТ с помощью внутривенного болюсного введения тенектеплазы в комбинации с клопидогрелем и эноксапарином с последующим ЧКВ. При наличии признаков неэффективного тромболизиса больным 2-й группы выполняли «спасительное» ЧКВ. При эффективной ТЛТ ЧКВ выполняли через 6–24 ч после введения тенектеплазы. Медиана времени от появления симптомов до первого медицинского контакта не различалась в обеих группах. Медиана времени от начала симптомов до реперфузии – ТЛТ или ЧКВ составила 100 и 178 мин соответственно. Проведение «спасительного» ЧКВ в группе ТЛТ потребовалось 36,3 % пациентов, остальным пациентам коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после ТЛТ. Комбинированная первичная конечная точка включала летальные исходы, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность или повторный инфаркт миокарда, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 (12,4 %) из 939 пациентов в группе ТЛТ и 135 (14,3 %) из 943 в группе первичного ЧКВ. В группе ТЛТ возникло больше внутричерепных кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0 % по сравнению с 0,2 %; $p = 0,04$). После того как 21 % запланированных больных были включены в исследование, была принята поправка к Протоколу исследования, согласно которой доза тенектеплазы у больных в возрасте 75 лет и старше была уменьшена наполовину. После коррекции дозы тенектеплазы у пациентов 75 лет и старше частота внутричерепных кровоизлияний в группе ТЛТ составила 0,5 % против 0,3 % ($p = 0,045$) в группе ЧКВ. Частота невнутричерепных кровотечений в 2 группах лечения не различалась.

Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы в сочетании с современными антитромботическими препаратами и последующей своевременной ангиографией и ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных ИМпST, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболизис при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений.

В 2004 г. в журнале Stroke была опубликована лекция J.P. Broderick, представленная на чтениях, посвященных памяти Уильяма Фейнберга. J.P. Broderick, в частности, сказал: «Прогресс в лечении острого инсульта, вероятнее всего, будет следовать теми же путями, что и в кардиологии... Лечение острого ишемического инсульта в 2025 г. будет во многом напоминать лечение инфаркта миокарда» [40]. Невозможно не заметить, что уже сейчас применяются многие общие подходы и одни и те же группы препаратов в лечении и вторичной профилактике инфаркта миокарда и ишемического инсульта: антитромботические препараты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тромболитики. При этом путь развития реперфузионной терапии в острой сосудистой патологии сердца и головного мозга также имеет очевидные параллели.

В настоящее время разрабатывается стратегия, при которой ТЛТ у больных ишемическим инсультом комбинируется с механической тромбэктомией, в том числе в тех случаях, когда окклюзирована магистральная церебральная артерия, а ТЛТ оказалась неэффективной.

Опубликованные в 2013 г. результаты исследования по сравнению 2 стратегий реперфузионной терапии у больных ишемическим инсультом: ТЛТ альтеплазой и ТЛТ альтеплазой с последующим выполнением эндоваскулярного вмешательства не показали существенных различий между группами по выживаемости и частоте геморрагических осложнений [41]. Однако, учитывая противоречивый опыт и сложности исследования фармакоинвазивной стратегии у больных ИМпST, представляется необходимым воздержаться от окончательных выводов до получения результатов других исследований, в частности продолжающегося исследования NOR-TEST, в котором часть пациентов с ишемическим инсультом проходит bridging therapy – внутриартериальный тромболизис с последующей механической эмболэктомией.

Заключение

Таким образом, несмотря на имеющиеся противопоказания, ограниченную эффективность, риск геморрагических осложнений у больных ИМпST, ТЛТ остается методом выбора догоспитальной реперфузии, альтернативой ЧКВ при невозможности его выполнения в установленные сроки и единственным методом лечения ишемического инсульта, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

В лечении больных ИМпST стремление объединить преимущества по времени, которые предоставляет ТЛТ на догоспитальном этапе, и полный стойкий эффект реперфузии, достигаемый во время ЧКВ, привели к созданию фармакоинвазивного подхода. Результаты исследования STREAM показали, что сочетание раннего догоспитального тромболизиса с введением тенектеплазы и последующим ЧКВ позволяет добиться эффективной реперфузии миокарда у больных ИМпST, у которых прошло не более 3 ч после появления симптомов заболевания и у которых невозможно выполнить первичное ЧКВ в пределах 1 ч после первого медицинского контакта. Первичный тромболизис при этом был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутричерепных кровотечений.

Реперфузионная терапия ишемического инсульта в настоящее время подразумевает преимущественное проведение системной ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Установленные недостатки эффективности и безопасности такого метода стимулируют поиск новых подходов и новых фибринолитических препаратов. Вероятной альтернативой альтеплазы в лечении больных ишемическим инсультом может оказаться тенектеплаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В. и др. Атеротромбоз каротидных и коронарных сосудов: особенности механизмов реализации ишемического повреждения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007;107(S20):3–10. [Skvortsova V.I., Koltsova E.A., Konstantinova E.V. et al. Atherothrombosis of carotid and coronary vessels: peculiarities of mechanisms of ischemic damage implementation. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Neuroscience and Psychiatry Journal 2007;107(S20):3–10. (In Russ.)].
2. Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B. et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. Stroke 2007;38(10): 2698–705.
3. Руда М.Я., Шахнович Р.М. Острый коронарный синдром. В кн.: Руководство по кардиологии в 4 т. Т. 3. Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014. С. 155–382. [Ruda M.Ya., Shakhnovich R.M. Acute coronary syndrome. In: Manual of cardiology in 4 volumes. Vol. 3. Ed. by

Acad. E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014. Pp. 155–382. (In Russ.)].
4. Hill M.D., Hachinski V. Stroke treatment: time is brain. Lancet 1998;352 Suppl 3: SIII10–4.
5. Parsons M.W., Miteff F., Bateman G.A. Acute ischemic stroke. Neurology 2009;72(10);915–21.
6. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J. et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368(10);914–23.
7. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST segment elevation. Eur Heart J 2012;33(20):2569–619.
8. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;61(4): e78–140.
9. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular Dis 2008;25(5):457–507.
10. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al.; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. Stroke 2008;39:1647–52.
11. Fletcher A.P., Alkjaersing N., Smyrniotis F.E., Sherry S. The treatment of patients suffering from early MI with massive and prolonged SK therapy. Trans Assoc Am Physician 1958;71:287–96.
12. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. J Am Med Assoc 1958;167(14):1705–9.
13. Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. Pharmacotherapy 2001;21(2):207–17.
14. Danchin N., Blanchard D., Steg P.G. et al. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004;110(14):1909–15.
15. Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TNK-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. Circulation 1997;95(2):351–6.
16. Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. Circulation 1998;98(25):2805–14.
17. Sinnaeve P., Alexander J., Belmans A. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: a double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Am Heart J 2003;146(1):27–32.
18. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358(9282):605–13.
19. Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. Circulation 2002;105(14):1642–9.
20. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. Circulation 2003;108(2):135–42.
21. Giugliano R.P., Roe M.T., Harrington R.A. et al. Combination reperfusion therapy with eptifibatide and reduced-dose tenecteplase for ST-elevation myocardial infarction: results of the integrilin and tenecteplase in acute myocardial infarction (INTEGRITI) Phase II Angiographic Trial. J Am Coll Cardiol 2003;41(8):1251–60.
22. Demchuk A.M., Hill M.D., Barber P.A. et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. Stroke 2005; 36(10):2110–5.
23. Fiorelly M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort. Stroke 1999;30(11):2280–4.
24. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. Stroke 2006;37(4):973–8.
25. de Los Ríos la Rosa F., Khoury J., Kissela B.M. et al. Eligibility for Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Within a Population: The Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. Stroke 2012;43(6):1591–5.
26. Picanço M.R., Christensen S., Campbell B.C. et al. Reperfusion after 4.5 hours reduces infarct growth and improves clinical outcomes. Int J Stroke 2014;9(3):266–9.
27. Ning M., Furie K.L., Koroshetz W.J. et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. Neurology 2006;66(10): 1550–5.
28. Copin J.C., Merlani P., Sugawara T. et al. Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats. Exp Neurol 2008;213(1):196–201.
29. Chapman D.F., Lyden P., Lapchak P.A. et al. Comparison of TNK with wild-type tissue plasminogen activator in a rabbit embolic stroke model. Stroke 2001;32(3): 748–52.
30. Haley E.C. Jr., Lyden P.D., Johnston K.C. et al. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. Stroke 2005;36(3):607–12.
31. Haley E.C. Jr., Thompson J.L., Grotta J.C. et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. Stroke 2010;41(4):707–11.
32. Parsons M., Spratt N., Bivard A. et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2012;366(12):1099–107.
33. Logallo N., Kvistad C.E., Nacu A. et al. The Norwegian tenecteplase stroke trial (NOR-TEST): randomised controlled trial of tenecteplase vs. alteplase in acute ischaemic stroke. BMC Neurology 2014; 14:106.
34. Le May M.R., Wells G.A., Labinaz M. et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol 2005;46(3):417–24.
35. Armstrong P.W.; WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. Eur Heart J 2006;27(13): 1530–8.
36. Fernandez-Aviles F., Alonso J.J., Pena G. et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. Eur Heart J 2007;28(8):949–60.
37. Boehmer E., Hoffmann P., Abdelnoor M. et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided

management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on DIstrict treatment of ST-elevation myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2010;55(2):102–10.
38. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006;367(9510):569–78.
39. Armstrong P.W., Gershlick A., Goldstein P. et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. Am Heart J 2010;160(1):30–5.e1.
40. Broderick J.P., William M. Feinberg Lecture: stroke therapy in the year 2025: burden, breakthroughs and barriers to progress. Stroke 2004;35(1): 205–11.
41. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368(10): 893–903.

АБВ пресс

Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ

НАШИ КНИГИ

Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу: г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15 и по телефону: +7 (499) 929-96-19. Адрес электронной почты: abv@abvpress.ru

Москва, 2015

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АСИМПТОМНОГО ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р.Р. Жетишев[1], П.Р. Камчатнов[1], Н.А. Михайлова[2], А.Р. Иващенко[2]
[1]ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 12»; Россия, 124528, Москва, ул. Бакинская, 26

Контакты: *Павел Рудольфович Камчатнов pavkam7@gmail.com*

Острый мозговой инсульт, проявляющийся очаговым неврологическим дефицитом, – ведущая причина летальности и инвалидизации. Интерес представляет проблема асимптомных инфарктов (АИ) головного мозга, при которых имеется очаговое поражение мозгового вещества, не сопровождающееся развитием очаговой симптоматики. Недостаточно изучена роль АИ в качестве маркера прогрессирования сосудистой деменции и последующего развития симптомного инсульта. Приводятся современные инструментальные (нейровизуализационные) критерии диагностики АИ. Проанализированы современные сведения о факторах риска развития АИ, а также их связь с дальнейшим течением сосудистого поражения головного мозга. Подробно рассматриваются результаты ряда проспективных исследований, проведенных в странах Азии и Европы, посвященных изучению факторов риска развития АИ и их прогностической значимости. Показана связь артериальной гипертензии, нестабильности уровня артериального давления, сахарного диабета 2-го типа, некоторых других факторов и достоверного повышения риска развития АИ. На основании результатов анализа литературных данных продемонстрирована связь наличия перенесенных ранее АИ с более быстрыми темпами прогрессирования сосудистых когнитивных нарушений. Отмечена связь между перенесенными АИ и повышенным риском последующего развития ишемического инсульта, сопровождающегося клинической симптоматикой, приводящего к инвалидизации больного. Высказано предположение о целесообразности проведения мероприятий вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АИ, включая назначение антиагрегантов и антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: *асимптомный инфаркт головного мозга, метаболический синдром, С-реактивный белок, сахарный диабет, артериальная гипертензия, микроангиопатия, сосудистая деменция, ишемический инсульт, каротидный стеноз, диагностика, прогноз*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-13-17

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF ASYMPTOMATIC CEREBRAL INFARCTION

R.R. Zhetishev[1], P.R. Kamchatnov[1], N.A. Mikhailova[2], A.R. Ivashchenko[2]
[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
[2]City Clinical Hospital Twelve; 26 Bakinskaya St., Moscow, 124528, Russia

Acute stroke manifesting as focal neurological deficit is a leading cause of death and disability. Of interest is the problem of asymptomatic cerebral infarctions (ACI), in which there is focal medullary involvement unaccompanied by the development of focal symptoms. The role of ACI as a marker for the progression of vascular dementia and for the further development of symptomatic stroke has not been adequately explored. There are current instrumental (neuroimaging) criteria for diagnosing ACI. An update on the risk factors of ACI and their association with the further course of cerebrovascular involvement is analyzed. The results of a number of prospective studies conducted in the countries of Asia and Europe to investigate risk factors for ACI and their prognostic value are considered in detail. There is a relationship between hypertension, blood pressure instability, type 2 diabetes mellitus, some other factors, and a significantly increased risk for ACI. Based on the results of analyzing the data available in the literature, the authors demonstrate the association of prior ACI with the higher rates of progressive vascular cognitive impairments. A correlation is shown between prior ACI and an increased risk for further development of ischemic stroke accompanied by its clinical symptoms, which leads to disability.
It is suggested that it is advisable to implement measures for secondary cardiovascular disease prevention, including the administration of antiaggregatory and antihypertensive agents, in patients with ACI.

Key words: *asymptomatic cerebral infarction, metabolic syndrome, C-reactive protein, diabetes mellitus, hypertension, microangiopathy, vascular dementia, ischemic stroke, carotid stenosis, diagnosis, prognosis*

Введение

Расстройства мозгового кровообращения являются одной из основных причин летальности и инвалидизации. В настоящее время достаточно хорошо изучены основные вопросы этиологии, патофизиологии, клинические проявления острого мозгового инсульта [1–3]. Однако с увеличением численности пожилого населения и развитием технологий нейровизуализации все чаще выявляется так называемый асимптомный инфаркт (АИ), который клинически не проявляется развитием неврологического дефицита и выявляется только при проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, а также при секционном исследовании [4]. В настоящее время предполагается связь развития АИ и прогрессирующего сосудистого поражения головного мозга в рамках его хронической ишемии, дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой деменции, а также ряда других патологических состояний.

Распространенность асимптомного инфаркта

Изучению проблемы распространенности АИ были посвящены несколько популяционных проспективных исследований. В рамках наиболее известного исследования Rotterdam Scan Study проводилось наблюдение за 1077 пациентами в возрасте от 60 до 90 лет на протяжении в среднем 3,4 года, полностью закончили исследование 668 пациентов. Было установлено, что у 93 (14,1 %) из них при проведении повторной МРТ были обнаружены новые очаги ишемического поражения мозга, причем у 81 (12,0 %) были выявлены АИ [5]. Примечательно, что у лиц, имевших АИ на первой МРТ, имелась тенденция к образованию новых очагов поражения головного мозга, а также имело место нарастание частоты выявления АИ с возрастом. Так, в целом за 3,4 года частота АИ в возрастной группе от 60 до 70 лет увеличилась на 8 %, в группе старше 80 лет – на 22 %. Также представляет интерес тот факт, что на момент включения в исследование у 217 (20,1 %) пациентов имелись АИ, у 26 (2,4 %) – симптомные и у 16 (1,5 %) – комбинированные (и «немые», и симптомные).

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании, в котором наблюдались 1433 пациента в возрасте старше 65 лет в течение 5 лет с проведением повторных МРТ головного мозга. Оказалось, что вновь возникшие очаги АИ были обнаружены у 225 (15,7 %) пациентов, причем частота их возникновения увеличивалась с возрастом [6]. В ходе еще одного популяционного исследования было установлено, что распространенность АИ составляет 5,1 % среди 994 здоровых лиц (средний возраст обследованных составил 49,0 ± 7,7 года) [7]. Исключительный интерес представляют результаты патологоанатомического исследования, проведенного в Японии, в ходе которого среди 966 умерших от разных причин (средний возраст 78,3 ± 9,5 года) АИ были обнаружены в 12,9 % случаев [8].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что частота АИ нарастает с возрастом – от 5–8 % среди лиц в возрасте 45–50 лет до 20 % среди лиц в возрасте старше 50 лет [9]. Сопоставление результатов ряда проведенных исследований свидетельствует о том, что число выявляемых АИ в несколько раз превышает количество выявленных симптомных инсультов.

Диагностические критерии асимптомного инфаркта

На сегодняшний день критерием АИ считается наличие на МРТ гиперинтенсивных очагов в Т2-режиме диаметром более 3 мм с соответствующими Т1-гипоинтенсивными зонами [10]. Нередко диагностические трудности представляют расширенные пространства Вирхова–Робена, которые интерпретируются как зоны АИ. Вместе с тем считается, что АИ головного мозга отличается от пространств Вирхова–Робена по локализации, форме и размерам [11]. Наиболее важным отличительным фактором является размер очагов поражения, как правило, пространства Вирхова–Робена имеют размер более 2 × 1 мм. Кроме того, зоны АИ чаще клиновидные, в то время как пространства Вирхова–Робена имеют круглую или линейную форму. АИ, как правило, локализованы асимметрично в отличие от расширенных при артериальной гипертензии (АГ) пространств Вирхова–Робена [12]. Наиболее частая локализация АИ – базальные ганглии, подкорковое белое вещество, таламус, кора головного мозга, а также субтенториальные образования, такие как мозжечок и ствол головного мозга [13, 14]. Важным диагностическим критерием, подтверждающим предположение о наличии АИ, является наличие факторов сердечно-сосудистого риска [15].

Этиология и патофизиология асимптомного инфаркта

Основными причинами АИ являются микроангиопатии и артерио-артериальные эмболии. При микроангиопатиях с поражением артерий диаметром 40–200 мкм, кровоснабжающих глубинные отделы белого вещества больших полушарий, характерно развитие АИ, тогда как изменения более крупных сосудов приводят к формированию симптомных инсультов с развитием неврологического дефицита [16]. Причиной развития церебральной ишемии в этой ситуации является не только сужение просвета сосуда вследствие фибриноидного некроза и гиперплазии сосудистой стенки, но и нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения [17].

Ведущим фактором развития микроангиопатии является АГ, роль которой в формировании АИ была показана в Роттердамском исследовании [10, 18]. Аналогичные результаты были получены и в ходе целого ряда других исследований, продемонстрировавших роль АГ в качестве самостоятельного значимого фактора риска развития АИ [7, 19]. Отмечено также,

что значимость АГ увеличивается с возрастом пациентов, длительностью ее течения, при наличии сопутствующих заболеваний, в том числе с поражением органов-мишеней вследствие повышенного артериального давления (АД).

Немаловажным фактором риска развития АИ являются неадекватные колебания систолического и диастолического АД вследствие различных причин, в том числе в качестве реакции на эмоциональный стресс [20]. Выяснилось, что эпизоды преходящей церебральной гипоперфузии, возникающие при значительном повышении АД в ответ на различные воздействия, являются весомым фактором риска развития АИ. Кроме того, нарушение вазомоторной реактивности, расстройства ауторегуляции и последующий преходящий вазоспазм или чрезмерная вазодилатация также могут вести к развитию АИ. В этой связи следует отметить значимость в качестве фактора риска эпизодов утреннего повышения АД [21]. Установлено, что даже с учетом поправок на возраст и результатов 24-часового мониторирования АД риск развития АИ достоверно выше у пациентов с эпизодами утреннего повышения АД по сравнению с больными с более стабильным его уровнем. Неадекватное изменение уровня АД при проведении функциональных проб также является фактором риска развития АИ [22, 23]. Неадекватное снижение системного АД вследствие антигипертензивной терапии также может быть причиной развития АИ [24].

Важным фактором риска развития АИ является метаболический синдром, причем чем больше его компонентов имеется у конкретного больного, тем больше очагов АИ выявляется. Было проведено несколько исследований, показавших важную роль метаболического синдрома и его составляющих в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АИ. Наиболее выраженная взаимосвязь выявлена для АГ, сниженного содержания в крови липопротеидов высокой плотности, повышения концентрации триглицеридов [9]. Также было отмечено, что риск развития АИ в базальных ганглиях в значительной степени коррелирует с концентрацией в крови липопротеидов низкой плотности [25]. Индекс массы тела (индекс Кетле) в качестве компонента метаболического синдрома также имеет связь с риском развития АИ [19]. Исключительное значение для развития АИ имеют нарушения углеводного обмена, в частности наличие сахарного диабета 2-го типа [26], причем существует зависимость длительности течения гипергликемии, ее уровня, с одной стороны, и тяжести поражения сосудистого русла и вещества головного мозга – с другой.

Поражение головного мозга при метаболическом синдроме может протекать несколькими путями: повышение уровня медиаторов воспаления, увеличение формирования свободных радикалов, изменение уровня нейротрофических факторов, воздействие на эндотелий сосудов, уменьшение транспорта инсулина в головной мозг [27, 28]. Метаболический синдром способен повышать риск как атеротромботического, так и лакунарного инфаркта головного мозга [29].

Имеется связь риска развития АИ и некоторых форм мигрени. По этой проблеме проведено исследование, в ходе которого было установлено, что среди пациентов (n = 161), страдающих мигренью с аурой, у 8,1 % имелись МРТ-признаки перенесенных АИ. Распространенность АИ при мигрени без ауры составила 2,2 %, что оказалось значительно выше, чем в контрольной группе (здоровые лица в возрасте от 20 до 60 лет), где распространенность АИ составила 0,7 % [30, 31]. Вероятно, развитие АИ у больных с мигренью связано с наблюдающимися во время приступа явлениями регионарной гипоперфузии, распространяющейся корковой депрессией, возможно, артерио-артериальными эмболиями [32, 33]. У таких пациентов очаги поражения расположены преимущественно в зонах смежного кровообращения, в частности в вертебрально-базилярной системе [34].

Атеросклеротическое стенозирующее поражение сонных артерий является одним из важных факторов риска развития АИ [17], в том числе и у пациентов с асимптомным стенозом сонных артерий. Так, при обследовании группы лиц с асимптомным стенозирующим поражением сонных артерий (средний возраст 68 лет) оказалось, что признаки перенесенного АИ имелись у 23 % обследованных [18].

Очень интересное исследование было проведено по поводу связи повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови и риска развития АИ. При наблюдении за 636 пожилыми пациентами в возрасте от 60 до 90 лет на протяжении 3,3 года оказалось, что имеется прямая пропорциональная зависимость между уровнем СРБ и АИ [35]. В другом исследовании, в котором приняли участие 194 неврологически здоровых пациента (средний возраст 67,3 ± 7,5 года), было показано, что в группе перенесших АИ концентрации ИЛ-6 и СРБ оказались выше, чем в группе лиц без АИ [36]. Предполагается, что хронический воспалительный процесс, вовлекающий в том числе и мелкие артерии головного мозга, приводит к микроангиопатии и, как следствие, к острой церебральной ишемии [37, 38]. Кроме того, концентрация СРБ может повышаться в ответ на ишемическое повреждение ткани, при этом мозговая ткань становится более уязвимой по отношению к воздействию церебральной гипоперфузии при воспалительном процессе [39].

Кроме того, факторами риска развития АИ считаются многие другие варианты сосудистого поражения головного мозга: ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, метаболические расстройства (гипергомоцистеинемия и др.), некоторые генетически детерминированные патологические состояния (синдромы CADASIL, CARASIL и др.), нарушения состояния системы гемостаза [40–43]. Роль некото-

рых факторов риска развития АИ нуждается в уточнении.

Клинические проявления

В настоящее время рядом крупных проспективных исследований предполагается взаимосвязь между наличием очагов перенесенных АИ и формированием и прогрессированием цереброваскулярной патологии, когнитивных нарушений и, вероятно, некоторых нейродегенеративных заболеваний.

В Роттердамском исследовании была изучена взаимосвязь между АИ и риском развития додементных когнитивных нарушений и непосредственно деменции у 1015 пациентов в возрасте от 60 до 90 лет без указаний на имеющуюся деменцию и перенесенный эпизод острой церебральной ишемии в анамнезе. Всем больным было проведено развернутое нейропсихологическое тестирование и МРТ головного мозга в период с 1995 по 1996 г. и повторно с 1999 по 2000 г. с комплексным углубленным нейропсихологическим обследованием [44]. Наличие очагов АИ было связано со снижением когнитивных функций, о чем свидетельствовали худшие результаты выполнения нейропсихологических тестов, а также более чем в 2 раза повышало риск развития деменции. Обращает на себя внимание тот факт, что количество очагов АИ прямо коррелировало со степенью нарушения когнитивных функций. Кроме того, риск развития деменции у больных с АИ возрастал при одновременном поражении перивентрикулярного белого вещества и наличии выраженной подкорковой атрофии [45]. Таким образом, наличие АИ в значительной степени увеличивает риск развития деменции и когнитивных нарушений, особенно у пожилых лиц.

Несомненный интерес представляет связь между АИ и симптомным инсультом. Одно из обширных проспективных исследований, в которое были включены 3324 человека, не переносивших ранее инсульта, продолжалось в течение 4 лет [46]. Оказалось, что практически у трети наблюдавшихся (28 %) были обнаружены очаги АИ по данным МРТ. Было установлено, что количество очагов АИ оказалось достоверно выше у пациентов, перенесших симптомный инсульт, по сравнению с лицами, не переносившими ранее инсульта. Среди пациентов с АИ основными детерминирующими факторами риска его развития оказались повышенное систолическое и диастолическое АД, утолщение стенок общей и внутренней сонных артерий (комплекс интима–медиа), фибрилляция предсердий [47].

В другом исследовании, в которое были включены 933 пациента в возрасте от 30 до 81 года (57,5 ± 9,2 года), наблюдавшиеся на протяжении от 1 до 7 лет, изучалась связь АИ с развитием симптомного инсульта [48]. Пациенты были разделены на 2 группы: с изначальным наличием очагов АИ и без таковых. Было установлено, что частота развития симптомных инсультов в последующем оказалась достоверно выше у лиц с АИ (10,1 %), чем у лиц без АИ (0,77 %).

Часто наблюдаются подкорковые асимптомные очаги поражения головного мозга по данным КТ или МРТ при впервые возникшем ишемическом инсульте, однако до сих пор практически не проводилось исследований, выявляющих взаимосвязь этих очагов с различными подтипами ишемического инсульта [47]. В исследование, посвященное данной проблеме, был включен 171 пациент с впервые возникшим ишемическим инсультом различного патогенетического подтипа (лакунарный, атеротромботический, кардиоэмболический). Оценивалось наличие подкорковых АИ, расширение перивентрикулярных пространств и других очагов поражения белого вещества головного мозга с использованием МРТ. АГ была выявлена у 67,6 % лиц с лакунарным инфарктом, у 57,1 % пациентов с атеротромботическим и у 54,1 % больных с кардиоэмболическим инфарктом. Очаги АИ чаще выявлялись у больных с лакунарным инфарктом (81,5 %), реже при атеротромботическом (44,4 %) и кардиоэмболическом (42,1 %) инсультах. Значительное расширение перивентрикулярных пространств также было более характерно для лакунарного инфаркта (63,3 %), менее характерно при атеротромботическом (24,2 %) и отсутствовало при кардиоэмболическом инсульте. Таким образом, АИ значительно чаще выявлялись при лакунарном инфаркте.

Заключение

Результаты законченных на сегодняшний день исследований свидетельствуют о широкой распространенности АИ. Несомненно, что наличие АИ позволяет предположить прогрессирующее развитие как хронических, так и острых форм цереброваскулярной патологии. Своевременное выявление АИ и выработка оптимальной тактики ведения таких пациентов, вероятно, сможет снизить летальность и инвалидизацию от сосудистых заболеваний головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения. Вестник РГМУ 2006;(4):28–36. [Gusev E.I., Skvortsova V.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Cerebral apoplexy: problems and solutions. Vestnik RGMY = RSMU Herald 2006;(4):28–36. (In Russ.)].

2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. [Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow: Meditsina, 2001. (In Russ.)].
3. Скворцова В.И., Леменев В.Л., Ахметов В.В. Эффективность хирургических и консервативных методов вторичной профилактики каротидного ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Инсульт) 2005;105(13):3–7. [Skvortsova V.I., Lemenev V.L., Akhmetov V.V. Efficiency of surgical and conservative methods of secondary prevention of the carotid ischemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Insul't) = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatrics (Stroke) 2005;105(13):3–7. (In Russ.)].
4. Ritter M.A., Dittrich R., Ringelstein E.B. Silent brain infarcts. Nervenarzt 2011;82(8):1043–52.
5. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke 2003;34(2):392–6.
6. Longstreth W.T. Jr., Dulberg C., Manolio T. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. Stroke 2002;33(10):2376–82.
7. Lee S.C., Park S.J., Ki H.K. et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. Hypertension 2000;36(1):73–7.
8. Shinkawa A., Ueda K., Kiyohara Y. et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. Stroke 1995;26(3):380–5.
9. Kwon H.M., Kim B.J., Lee S.H. et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. Stroke 2006;37(2):466–70.
10. Vermeer S.E., Longstreth W.T. Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol 2007;6(7):611–9.
11. Bokura H., Kobayashi S., Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. J Neurol 1998;245(2):116–22.
12. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. Stroke 2008;39(11):2929–35.
13. Wahlund L.O., Barkhof F., Fazekas F. et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. Stroke 2001;32(6):1318–22.
14. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57(7):1222–9.
15. Masana Y., Iwamoto F., Yamada M. et al. Prevalence and risk factors for silent lacunar infarct in white matter lesion-brain multiphasic screening. No To Shinkei 2003;55(12):1027–32.
16. Fisher M. Lacunar infarcts – a review. Cerebrovasc Dis 1991;1(6):311–20.
17. Uehara T., Tabuchi M., Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. Stroke 1999;30(2):378–82.
18. Mathiesen E., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. Neurology 2004;62(5): 695–701.
19. Kotani K., Osaki Y., Sakane N. et al. Risk factors for silent cerebral infarction in the elderly. Arch Med Res 2004;35(6):522–4.
20. Waldstein S.R., Siegel E.L., Lefkowitz D. et al. Stress-induced blood pressure reactivity and silent cerebrovascular disease. Stroke 2004;35(6):1294–8.
21. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. Circulation 2003;107(10):1401–6.
22. Kario K., Eguchi K., Hoshide S. et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. J Am Coll Cardiol 2002;40(1):133–41.
23. Eguchi K., Kario K., Hoshide S. et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. Hypertens Res 2004;27(4):235–41.
24. Kario K., Pickering T.G. Blood pressure variability in elderly patients. Lancet 2000;355(9215):1645–6.
25. Hoshide S., Kario K. Low-density lipoprotein subfraction as a new risk factor for silent cerebral infarction in hypertensive patients. Hypertens Res 2006;29(5):297–8.
26. Kwon H.M., Kim B.J., Park J.H. Significant association of metabolic syndrome with silent brain infarction in elderly people. J Neurol 2009;256(11):1825–31.
27. Gazdzinski S., Kornak J., Weiner M.W., Meyerhoff D.J. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. Ann Neurol 2008;63(5):652–7.
28. Lusis A.J., Attie A.D., Reue K. Metabolic syndrome: From epidemiology to systems biology. Nat Rev Genet 2008;9(11):819–30.
29. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., Kodama A. Metabolic syndrome as a predictor of ischemic stroke in elderly persons. Intern Med 2005;44(9):922–7.
30. Miao Q., Paloneva T., Tuisku S. et al. Arterioles of the lenticular nucleus in CADASIL. Stroke 2006;37(9):2242–7.
31. Kruit M.C, van Buchem M.A., Hofman P.A. et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004;291(4):427–34.
32. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population based Rotterdam Scan Study. Stroke 2002;33(1):21–5.
33. Gupta V. Silent or non-clinical infarct-like lesions in the posterior circulation territory in migraine: brain hypoperfusion or hyperperfusion? Brain 2006;129(Pt 1):E39.
34. Kruit M.C., Launer L.J., van Buchem M.A. et al. MRI findings in migraine. Rev Neurol (Paris) 2005;161(6–7):661–5.
35. van Dijk E.J., Prins N.D., Vermeer S.E. et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. Circulation 2005;112(6):900–5.
36. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. et al. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. Stroke 2005;36(4):768–72.
37. Fassbender K., Bertsch T., Mielke O. et al. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease. Stroke 1999;30(8): 1647–50.
38. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M. et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain 2003;126(Pt 2):424–32.
39. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. Trends Neurosci 1999;22(9):391–7.
40. Park K., Yasuda N., Toyonaga S. et al. Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(6):719–21.
41. Serizawa M., Nabika T., Ochiai Y. et al. Association between PRKCH gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction. Atherosclerosis 2008;199(2):340–5.
42. Kimberly W.T., Gilson A., Rost N.S. et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2009;72(14):1230–5.
43. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. J Am Coll Cardiol 2001;37(3):871–7.
44. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 2003;348(13):1215–22.
45. Zhefeng Q., Bokura H., Iijima K. et al. The influences of silent cerebral infarction and hypertension on brain atrophy in normal adults. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 2008;45(2):175–81.
46. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. Neurology 2001;57(7):1222–9.
47. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. Intern Med 2002;41(2):103–8.
48. Kobayashi S., Okada K., Koide H. et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 1997;28(10):1932–9.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА B_{12}, ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

П.Р. Камчатнов[1], И.В. Дамулин[2]

[1]Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

[2]кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

***Контакты:** Павел Рудольфович Камчатнов pavkam7@gmail.com*

Расстройства обмена витаминов способны вызывать разнообразные нарушения функций не только периферической, но и центральной нервной системы. Существуют убедительные данные о том, что следствием дефицита цианокобаламина (витамина B_{12}) и фолиевой кислоты может являться снижение когнитивных функций, вплоть до развития деменции. Когнитивные нарушения могут сопровождаться поражением других отделов центральной нервной системы, в частности кортикоспинального пути, реже – стволовыми и мозжечковыми расстройствами. Изменения функций нервной системы при дефиците цианокобаламина могут доминировать в клинической картине, опережая появление гематологических изменений. Рассматриваются возможные механизмы повреждения нейронов головного мозга при дефиците цианокобаламина и фолиевой кислоты, в частности у пациентов с гипергомоцистеинемией. Наличие у лиц пожилого возраста низкой концентрации фолиевой кислоты или цианокобаламина в сыворотке крови увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения витаминов у пациентов с когнитивными нарушениями. Так, имеются данные о том, что применение цианокобаламина у пациентов с лакунарными инфарктами, с умеренными когнитивными нарушениями способно привести к их полному восстановлению и снижению риска развития депрессивных расстройств. Продемонстрирована эффективность назначения цианокобаламина внутримышечно в суточной дозе 1000 мкг в течение 5 дней, затем по 1000 мкг 1 раз в месяц. Такого рода терапия может быть эффективной у больных с различными видами деменции и когнитивного снижения, в первую очередь у пациентов с концентрацией цианокобаламина в сыворотке крови менее 150 пмоль/л. Среди побочных эффектов применения фолиевой кислоты отмечается возможное увеличение частоты судорожных приступов. В ходе ряда исследований показана эффективность применения цианокобаламина, пиридоксина и фолиевой кислоты в отношении предупреждения эпизодов острой церебральной ишемии, однако не все исследования смогли подтвердить такую зависимость. Это может быть связано с возрастом пациентов, длительностью терапии, концентрацией в крови маркеров воспаления и другими факторами.

***Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, деменция, дефицит кобаламина, дефицит фолиевой кислоты, гипергомоцистеинемия, гомоцистеин, ишемический инсульт, лечение, маркеры воспаления, пиридоксин, пожилой больной, профилактика, транзиторная ишемическая атака, фолиевая кислота, цианокобаламин (витамин B_{12})*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-23

COGNITIVE IMPAIRMENTS IN VITAMIN B_{12} AND FOLIC ACID DEFICIENCIES AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

P.R. Kamchatnov[1], I.V. Damulin[2]

[1]Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

[2]Department of Nervous System Diseases, and Neurosurgery, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Bld. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Vitamin metabolic disorders can cause diverse dysfunctions of both the peripheral and central nervous systems. There is conclusive evidence that cyanocobalamin (vitamin B_{12}) and folic acid deficiencies may lead to diminished cognitive functions even to the extent of developing dementia. Cognitive impairments may be accompanied by involvement of other regions of the central nervous system, the corticospinal tract in particular, less frequently by brainstem and cerebellar disorders. Changes in nervous system functions in the presence of cyanocobalamin deficiency may predominate in the clinical picture, ahead of the occurrence of hematological changes. The paper considers the possible mechanisms for involvement of brain neurons in deficiency of cyanocobalamin and in that of folic acid in particular in patients with hyperhomocysteinemia. The low serum concentration of folic acid or cyanocobalamin in the elderly raises the risk of developing Alzheimer's disease in future (by almost twice) and vascular dementia. The authors give the results of randomized clinical trials evaluating the efficacy of the vitamins used

in patients with cognitive impairments. Thus, there are data that the use of cyanocobalamin in patients with lacunar infarcts and moderate cognitive impairments may give rise to their complete recovery and reduce the risk of depressive disorders. Intramuscular cyanocobalamin used in a daily dose of 1000 μg for 5 days, then 1000 μg once monthly is demonstrated to be efficacious. This therapy may be effective in patients with different types of dementia and cognitive diminution, primarily in those with these conditions and its serum concentration of less 150 pmol/l. Among the side effects while taking folic acid, there may be higher incidence rates of convulsive attacks. A number of trials have shown the efficacy of cyanocobalamin, pyridoxine, and folic acid in preventing acute cerebral ischemic episodes; however, not all the investigations could confirm this relationship. This may be related to patients' age, therapy duration, blood inflammatory marker concentrations, and other factors.

Key words: *Alzheimer's disease, dementia, cobalamin deficiency, folic acid deficiency, hyperhomocysteinemia, homocysteine, ischemic stroke, treatment, inflammatory markers, pyridoxine, elderly patient, prevention, transient ischemic attack, folic acid, cyanocobalamin (vitamin B_{12})*

Введение

Дефицит практически любого витамина может приводить к неврологическим нарушениям, однако в практической деятельности наибольшее значение имеют нарушения обмена витаминов группы В (тиамин, пиридоксин (витамин B_6), цианокобаламин (витамин B_{12})), витамина Е и фолиевой кислоты. Эти витамины участвуют в качестве коферментов в разнообразных окислительно-восстановительных реакциях. Это объясняет тот факт, что они являются критически важными в энергетическом обеспечении ткани периферической и центральной нервной системы. Особое значение в плане возникновения когнитивных нарушений придается дефициту витамина B_{12}, фолиевой кислоты, а также повышению уровня гомоцистеина.

Дефицит витамина B_{12}

Витамин B_{12} содержится преимущественно в продуктах животного происхождения – мясе, молоке, яйцах. В связи с этим строгая вегетарианская диета способна приводить к его дефициту, особенно в отсутствие его введения в организм извне [1]. Для абсорбции витамина B_{12} необходим внутренний фактор (фактор Кастла) – белок, который синтезируется париетальными клетками желудка. Нарушение всасывания, обусловленное недостатком внутреннего фактора, является наиболее частой причиной дефицита витамина B_{12} и наблюдается у пациентов с поражением слизистой желудка, а также после резекции желудка. У лиц пожилого и старческого возраста дефицит витамина B_{12} встречается довольно часто (от 3 до 15 %) [2].

Неврологические нарушения при B_{12}-дефицитном состоянии, включая деменцию и другие психические расстройства, фуникулярный миелоз и полинейропатию, примерно у 15 % больных могут протекать без характерных гематологических изменений [3]. Одним из первых проявлений дефицита витамина B_{12} является возникновение парестезий в конечностях (обычно в ногах), затем присоединяется пошатывание при ходьбе. Нередко у пациентов отмечается диспепсия. У некоторых больных возможно развитие симптоматики, обусловленной вегетативной дисфункцией: учащенные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи и кала, импотенция [4]. В большинстве случаев вышеуказанная симптоматика прогрессирует на протяжении недель или месяцев. При внешнем осмотре выявляются характерная лимонно-желтая окраска кожных покровов и глоссит. Для деменции, обусловленной дефицитом витамина B_{12}, характерно быстрое прогрессирование когнитивных нарушений с преходящими эпизодами возбуждения, спутанности, депрессией. Кроме того, в неврологическом статусе у больных может выявляться симптоматика, обусловленная поражением периферических нервов или спинного мозга, положительный симптом Лермитта (почти у 20 % больных) [4]. Характерным для B_{12}-дефицитных состояний является снижение глубокой чувствительности в нижних конечностях, неустойчивость в пробе Ромберга. Двигательные нарушения обусловлены поражением кортикоспинальных путей, более выражены в ногах и варьируют по своей выраженности от легкой слабости и гиперрефлексии до нижней спастической параплегии, при этом глубокие рефлексы на нижних конечностях нередко снижены или отсутствуют, что связано с повреждением периферических нервов. Полинейропатия носит смешанный характер – поражаются и аксоны, и миелиновая оболочка нервов. Также у больных могут отмечаться снижение остроты зрения, скотомы и атрофия зрительных нервов, при этом изменения зрительных вызванных потенциалов могут отмечаться даже в отсутствие клинических проявлений зрительных расстройств. Среди редких симптомов следует упомянуть стволовые и мозжечковые нарушения, а также обратимые коматозные состояния. Сама по себе деменция, обусловленная дефицитом витамина B_{12}, патогномоничных клинических проявлений не имеет. В диагностике помогает выявление мегалобластной анемии и снижение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови (норма 162–694 пмоль/л).

Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции, отмечаются у 4–16 % больных пернициозной анемией [5]. Более чем у 90 % больных с дефицитом цианокобаламина отмечается повышение содержания в крови гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. У 60–90 % больных в сыворотке крови выявляются антитела к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору. Нередко имеются изменения зрительных

и соматосенсорных вызванных потенциалов, а по данным электромиографии, у 80 % больных отмечается аксональная полинейропатия [4]. Одним из проявлений B_{12}-дефицитной деменции является легкая церебральная атрофия, что подтверждается данными методов нейровизуализации [6].

Сведения о потенциальной обратимости деменции, обусловленной дефицитом витамина B_{12}, противоречивы и основаны на небольших по объему исследованиях [6], однако в ряде случаев, особенно при негрубой выраженности когнитивного дефекта (недементных когнитивных расстройствах), возможно полное или существенное восстановление [7, 8]. Имеются также данные о том, что применение цианокобаламина уменьшает выраженность когнитивных нарушений и депрессии у пациентов, перенесших лакунарный инфаркт [9].

Для лечения назначается витамин B_{12} внутримышечно в суточной дозе 1000 мкг в течение 5 дней, затем по 1000 мкг 1 раз в месяц. Иногда в начале курса терапии может отмечаться некоторое преходящее ухудшение в состоянии больных, генез которого остается неясным. Считается, что если обусловленные дефицитом витамина B_{12} нарушения существуют больше года, то их обратное развитие даже при адекватной терапии маловероятно [3]. Еще одной причиной отсутствия эффекта терапии может быть обусловленность когнитивных нарушений как дефицитом витамина B_{12}, так и болезнью Альцгеймера у одного и того же больного.

В целом результаты анализа 43 исследований, посвященных изучению эффективности применения цианокобаламина при различных видах деменции и когнитивного снижения (болезни Альцгеймера, Паркинсона, сосудистая деменция, метаболические расстройства) показали эффективность его применения в первую очередь в тех случаях, когда имело место исходное снижение его концентрации в сыворотке крови менее 150 пмоль/л [10]. Следует отметить методологическую сложность выявления когнитивных нарушений, обусловленных дефицитом цианокобаламина, – его концентрация в сыворотке крови может быть нормальной, что создает ложное впечатление об отсутствии нарушений его метаболизма, тогда как содержание в эритроцитах оказывается значительно сниженным. Такая ситуация является характерной для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [11]. В целом, учитывая связь между гипергомоцистеинемией и риском развития деменции и способность цианокобаламина и пиридоксина нормализовать концентрацию гомоцистеина в крови, требуются дополнительные исследования для определения контингента пациентов, у которых можно ожидать положительного эффекта от лечения [12].

Дефицит фолиевой кислоты

Еще одной причиной развития деменции и депрессии, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, является дефицит фолиевой кислоты. Несмотря на сходный характер церебральных нарушений при недостатке фолиевой кислоты и витамина B_{12} [3], считается, что с дефицитом фолиевой кислоты в большей мере связано развитие депрессии, чем деменции [6]. Вместе с тем наличие у лиц пожилого возраста низкого уровня фолиевой кислоты или витамина B_{12} увеличивает риск развития в последующем болезни Альцгеймера (почти в 2 раза) и сосудистой деменции [13].

Значительная часть пациентов с дефицитом фолиевой кислоты – это больные алкоголизмом, у которых также имеется дефицит других витаминов и наблюдаются алиментарные расстройства. Нередко причиной развития этого состояния у пожилых является недостаточно сбалансированная диета или нарушения всасывания. Еще одной причиной недостатка фолиевой кислоты является длительное использование противоэпилептических препаратов, в частности фенитоина и фенобарбитала [5].

У большинства пациентов с дефицитом фолиевой кислоты выявляются только гематологические изменения без какой-либо неврологической симптоматики. Однако высказываются и иные суждения, согласно которым почти в 2/3 случаев мегалобластной анемии вследствие дефицита фолиевой кислоты также отмечаются психоневрологические нарушения, сходные по своим проявлениям с нарушениями у больных анемией вследствие дефицита витамина B_{12} [13]. При дефиците витамина B_{12} чаще встречается подострая комбинированная дегенерация спинного мозга и полинейропатия, а при дефиците фолиевой кислоты – депрессия, апатия. Степень анемии при дефиците фолиевой кислоты слабо коррелирует с наличием нарушений со стороны нервной системы. Одним из неспецифичных клинических проявлений дефицита фолиевой кислоты является церебральная атрофия, оцениваемая прижизненно при помощи методов нейровизуализации.

Для лечения фолиевая кислота назначается в суточной дозе 1–5 мг/сут, среди побочных реакций следует упомянуть возможность снижения судорожного порога и учащение эпилептических приступов [14]. Фолиевая кислота содержится преимущественно в свежих фруктах и овощах, а также в печени. Рекомендуемая суточная доза составляет 200 мкг, минимальная – 50 мкг. Имеются данные о возможности одновременного применения фолиевой кислоты и витаминов группы В [15].

Считается, что фолиевая кислота обладает возбуждающим действием на структуры центральной нервной системы и даже в небольших дозах в редких случаях может провоцировать возникновение эпилептических приступов, однако точный механизм подобного эффекта остается неясным [14]. Несмотря на редкость подобных осложнений, пациентам с судорожными приступами лечение с использованием фолиевой кислоты должно проводиться с осторожностью [5]. Депрессия,

обусловленная дефицитом фолатов, стандартной терапии лишь антидепрессантами поддается плохо, необходимо их комбинировать с фолиевой кислотой. На фоне назначения фолиевой кислоты у пациентов с когнитивными расстройствами, обусловленными ее дефицитом, отмечается улучшение памяти, психомоторных функций, мышления, а также активности в повседневной жизни.

Гипергомоцистеинемия

Гомоцистеин является серосодержащей аминокислотой, не входящей в состав белков, повышению уровня которой уделяется особое внимание в связи с возможностью развития атеротромботических церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов (болезнь Альцгеймера). В норме гомоцистеин метаболизируется двумя путями – с образованием метионина и цистатиона; в качестве кофакторов ферментов, участвующих в этих реакциях, выступают витамин B_{12}, фолиевая кислота и витамин B_6. На уровень гомоцистеина влияет содержание витаминов B_{12} и B_6, фолиевой кислоты, а также генетические факторы (мутации в гене, кодирующем метилентетрагидрофолатредуктазу – один из ключевых ферментов в обмене метионина), возраст, пол (у молодых мужчин уровень гомоцистеина несколько выше, чем у молодых женщин), использование заместительной гормональной терапии в постменопаузальном периоде у женщин (снижает уровень гомоцистеина), состояние экскреторной функции почек, использование диуретиков, уровень белков в сыворотке крови [16–18]. В среднем уровень гомоцистеина у лиц старше 85 лет в 2 раза выше, чем у лиц до 40 лет [19]. Причиной гипергомоцистеинемии у лиц пожилого и старческого возраста в большинстве случаев является дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, что связано с нарушением реметилирования гомоцистеина крови (по некоторым данным, подобные изменения отмечаются почти у 30 % пожилых людей). По некоторым данным, влияние мутации в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, на уровень гомоцистеина в сыворотке крови наиболее значительно при сопутствующем дефиците витамина B_{12} и рибофлавина [19].

Было показано, что повышение концентрации гомоцистеина ассоциировано с более быстрым прогрессированием стенозирующего поражения крупных артерий и увеличением размеров атеросклеротической бляшки [20]. Соответственно, у пациентов с атеросклеротическим поражением дуги аорты и ее ветвей существенно повышен риск развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и ишемического инсульта, в первую очередь атеротромботического подтипа.

В качестве одного из средств профилактики острой церебральной ишемии рассматривается возможность применения витаминов группы В, принимающих участие в метаболизме гомоцистеина. В одно из первых рандомизированных исследований, посвященных возможности применения различных дозировок цианокобаламина, пиридоксина и фолиевой кислоты, – VISP – были включены 3680 пациентов, перенесших острый неинвалидизирующий ишемический инсульт [21]. Указанную комбинацию препаратов в различных дозировках пациенты получали на протяжении 24 мес. Авторы не смогли установить снижение числа случаев ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти на фоне более активной терапии. Вместе с тем было убедительно продемонстрировано, что чем выше была исходная концентрация гомоцистеина, тем выше был риск развития сосудистых заболеваний, что, по мнению авторов, потребовало проведения дальнейших исследований.

В последующем было проведено исследование VITATOPS, в результате которого было установлено, что назначение 285 пациентам, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, препаратов цианокобаламина (0,5 мг), пиридоксина (25 мг) и фолиевой кислоты (2 мг) ежедневно на протяжении 6 мес привело к достоверному снижению концентрации в крови гомоцистеина [22]. Одновременно в группе больных, получавших лечение, наблюдалось достоверно меньшее количество ТИА. Несмотря на это, существенных отличий в содержании в крови маркеров воспаления (С-реактивного белка, молекул клеточной адгезии, фактора фон Виллебранда, селектинов) на фоне лечения зарегистрировано не было. Такая диссоциация, по мнению авторов, обусловлена тем, что механизмы повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при гипергомоцистеинемии реализуются вне зависимости от содержания в крови маркеров воспаления. Следует отметить, что результаты исследования не позволили установить влияние проводимой терапии на риск развития когнитивного снижения в последующем [23]. В связи с этим можно рассматривать применение витаминов группы В в качестве средства предупреждения ишемического инсульта и сосудистой деменции у пациентов с гипергомоцистеинемией, вероятно, в комбинации с другими препаратами.

Гипергомоцистеинемия также является независимым фактором риска развития повторных инсультов, а также очаговых и диффузных изменений белого вещества головного мозга. Кроме того, у лиц с высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови более значительна церебральная атрофия и атрофия гиппокампа [19]. Повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови приводит к увеличению риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера, что может свидетельствовать о наличии общих патогенетических механизмов развития этих заболеваний [24]. В частности, о связи гипергомоцистеинемии и болезни Альцгеймера свидетельствуют результаты Фремингемского исследования [25]. У больных сосудистой деменцией повышение уровня гомоцистеина встречается чаще, чем у пациентов с болезнью Альцгеймера [19].

Еще одним подтверждением роли гипергомоцистеинемии в качестве одного из ведущих факторов развития сосудистых нарушений при болезни Альцгеймера является связь повышенного уровня гомоцистеина у данной категории больных с развитием выраженного лейкоареоза, особенно в глубинных отделах полушарий головного мозга [26]. Было показано, что с повышением уровня гомоцистеина в сыворотке крови у клинически здоровых пожилых людей связан более низкий показатель по краткой шкале оценки психического статуса (шкала MMSE) и нарушения исполнительных функций [19], а также скорость психомоторных реакций, мнестические расстройства и снижение способности к усвоению нового материала [27, 28].

В основе развития когнитивных нарушений при гипергомоцистеинемии лежит несколько механизмов: церебральная микроангиопатия, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, увеличение нейротоксичности бета-амилоида и апоптоз [16, 19]. Гомоцистеиновая кислота и метаболит гомоцистеина демонстрируют эксайтотоксические свойства, стимулируя глутаматергические NMDA-рецепторы [29]. При этом происходит избыточное поступление ионов кальция в клетки и образование большого числа свободных радикалов. Ситуация еще больше усугубляется, поскольку воздействие гомоцистеина на сосуды приводит к церебральной ишемии, гипоксии и повреждению нейронов [29]. В частности, на фоне повышения уровня гомоцистеина развивается оксидантный стресс, приводящий, в свою очередь, к повреждению стенок сосудов, пролиферации сосудистых элементов и развитию протромботического состояния [16, 19]. В процессе развития оксидантного стресса особое значение придается усилению перекисного окисления липидов низкой плотности. Также повышаются агрегационные свойства тромбоцитов. Все это приводит к развитию как клинически явных, так и асимптомных церебральных инфарктов [19].

Важно подчеркнуть, что для возникновения когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, связанных с гипергомоцистеинемией, требуется довольно продолжительный период времени, что открывает определенные возможности для превентивной терапии. В большинстве случаев для устранения гипергомоцистеинемии достаточно употребления с пищей повышенных доз витамина B_{12}, фолиевой кислоты или бетаина [29]. Кроме того, предполагается, что применение этих витаминов позволяет предотвратить развитие болезни Альцгеймера, однако убедительных доказательств этому пока не получено. Витамин B_6 является кофактором ферментов, участвующих в реакциях транссульфурирования, при этом его использование с терапевтической целью при гипергомоцистеинемии, несмотря на снижение риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения, не всегда сопровождается нормализацией уровня гомоцистеина [19]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что естественные антиоксиданты – витамины Е и С – способны предотвращать обусловленные действием гомоцистеина нарушения памяти [30].

Следует заметить, что рандомизированные клинические исследования, посвященные возможности замедления когнитивного снижения на фоне уменьшения концентрации в крови гомоцистеина, продемонстрировали противоречивые результаты. Некоторые из них не смогли показать эффективность такого рода терапии [31], тогда как другие подтвердили существенный положительный эффект применения цианокобаламина в комбинации с фолиевой кислотой [32]. На фоне лечения было отмечено улучшение памяти и замедление прогрессирования снижения скорости обработки информации. Неоднородность результатов может быть обусловлена различной исходной концентрацией гомоцистеина и цианокобаламина в сыворотке крови, особенностями метаболизма препаратов в организме, различиями их суточных дозировок и, вероятно, неоднородностью причин когнитивных нарушений у наблюдавшихся больных.

Исходя из сведений о том, что гипергомоцистеинемия является фактором риска не только цереброваскулярных заболеваний, но и болезни Альцгеймера, предпринимались попытки лечения таких пациентов комбинацией цианокобаламина и пиридоксина (исследование VITACOG) [33]. После терапии, проводимой на протяжении 24 мес, авторы смогли отметить не только улучшение эпизодической и семантической памяти и результатов выполнения теста MMSE, но и замедление процессов атрофии мозгового вещества по данным магнитно-резонансной томографии. Максимальный эффект наблюдался у пациентов с исходно наиболее высоким уровнем гомоцистеина. Следует отметить, что в исследование были включены больные с умеренными когнитивными нарушениями. Своевременное начало терапии представляется важным, так как применение препарата цианокобаламина по 1 мг/сут у больных с умеренно тяжелой сосудистой или альцгеймеровской деменцией положительного эффекта не продемонстрировало [12, 34]. Несомненный интерес вызывает также тот факт, что применение цианокобаламина не только способно замедлить прогрессирование когнитивных нарушений у многих пациентов, но и предотвращает атрофию серого вещества, в частности, при болезни Альцгеймера на стадии легких когнитивных нарушений [35]. Интерес представляет клиническая и прогностическая значимость такого нейропротективного эффекта [36].

Заключение

Таким образом, дефицит витамина B_{12} и фолиевой кислоты, а также повышение уровня гомоцистеина могут приводить к развитию когнитивного дефекта. Своевременная диагностика и адекватная терапия, начатая до развития выраженных когнитивных нарушений, позволяют избежать развития деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Woo K.S., Kwok T.C., Celermajer D.S. Vegan diet, subnormal vitamin B-12 status and cardiovascular health. Nutrients 2014;6(8):3259–73.
2. Robins Wahlin T.B., Wahlin A., Winblad B., Bäckman L. The influence of serum vitamin B12 and folate status on cognitive functioning in very old age. Biol Psychol 2001;56(3): 247–65.
3. Greenberg D.A., Aminoff M.J., Simon R.P. Clinical Neurology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2012.
4. Perkin G.D., Murray-Lyon I. Neurology and the gastrointestinal system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65(3):291–300.
5. Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia. In: J.C. Morris, J.E. Galvin, D.M. Holzman (eds.). Handbook of Dementing Illnesses. New York: Marcel Dekker, Inc., 1994. Pp. 413–39.
6. Wahlund L.O., Basun H., Waldemar G. Reversible or arrestable dementias. In: N. Qizilbash et al. (eds.). Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Sciences, 2002. Pp. 330–40.
7. Abyad A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. J Nutr Health Aging 2002;6(4):254–60.
8. Rietsema W.J. Unexpected recovery of moderate cognitive impairment on treatment with oral methylcobalamin. J Am Geriatr Soc 2014;62(8):1611–2.
9. Huijts M., van Oostenbrugge R., Rouhl R.P. et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognition, depression, and fatigue in patients with lacunar stroke. Int Psychogeriatr 2013;25(3):508–10.
10. Moore E., Mander A., Ames D. et al. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. Int Psychogeriatr 2012;24(4):541–56.
11. Obeid R., Jung J., Falk J. et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. Biochimie 2013;95(5):1056–61.
12. Malouf R., Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD004514.
13. Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression, and dementia. BMJ 2002;324(7352):1512–5.
14. Guidolin L., Vignoli A., Canger R. Worsening in seizure frequency and severity in relation to folic acid administration. Eur J Neurol 1998;5(3):301–3.
15. Agnew-Blais J.C., Wassertheil-Smoller S., Kang J.H. et al. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. J Acad Nutr Diet 2015;115(2):231–41.
16. Зорилова И.В., Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Кистенев Б.А. Наследственно обусловленная гипергомоцистеинемия в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Неврологический журнал 2005;10(2):14–7. [Zorilova I.V., Suslina Z.A., Illarioshkin S.N., Kistenev B.A. Inherited hyperhomocysteinemia in the pathogenesis of ischemic strokes of young persons. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2005;10(2):14–7. (In Russ.)].
17. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Сологуб О.С. и др. Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболеваний? Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2008;2(2):13–7. [Litvinenko I.V., Odinak M.M., Sologub O.S. et al. Hyperhomocysteinemia with Parkinson's disease: a new variant of complications of the therapy performed or a specific biochemical marker of the diseases? Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2008;2(2):13–7. (In Russ.)].
18. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. Гипергомоцистеинемия и поражение головного мозга. Неврологический журнал 2004;9(3):48–54. [Kalashnikova L.A., Dobrynina L.A., Ustyuzhanina M.K. Hyperhomocysteinemia and brain lesions. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2004;9(3):48–54. (In Russ.)].
19. Garcia A., Zanibbi K. Homocysteine and cognitive function in elderly people. CMAJ 2004;171(8):897–904.
20. Sen S., Reddy P.L., Grewal R.P. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. Front Neurol 2010;1:131.
21. Toole J.F., Malinow M.R., Chambless L.E. et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA 2004;291(5):565–75.
22. Dusitanond P., Eikelboom J.W., Hankey G.J. et al. Homocysteine-lowering treatment with folic acid, cobalamin, and pyridoxine does not reduce blood markers of inflammation, endothelial dysfunction, or hypercoagulability in patients with previous transient ischemic attack or stroke: a randomized substudy of the VITATOPS trial. Stroke 2005;36(1):144–6.
23. Hankey G.J., Ford A.H., Yi Q. et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. Stroke 2013;44(8):2232–9.
24. Leblhuber F., Walli J., Artner-Dworzak E. et al. Hyperhomocysteinemia in dementia. J Neural Transm 2000;107(12):1469–74.
25. Seshadri S., Beiser A., Selhub J. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med 2002;346(7):476–83.
26. Hogervorst E., Ribeiro H.M., Molyneux A. et al. Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease. Arch Neurol 2002;59(5):787–93.
27. Prins N.D., den Heijer T., Hofman A. et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: The Rotterdam Scan Study. Neurology 2002;59(9):1375–80.
28. Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. J Am Geriatr Soc 2005;53(3):381–8.
29. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. N Engl J Med 2002;346(7):466–8.
30. Reis E.A., Zugno A.I., Franzon R. et al. Pretreatment with vitamins E and C prevent the impairment of memory caused by homocysteine administration in rats. Metab Brain Dis 2002;17(3):211–7.
31. McMahon J.A., Green T.J., Skeaff C.M. et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 2006;354(26):2764–72.
32. Walker J.G., Batterham P.J., Mackinnon A.J. et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2012;95(1):194–203.
33. de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R. et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Int J Geriatr Psychiatry 2012;27(6):592–600.
34. Kwok T., Lee J., Law C.B. et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. Clin Nutr 2011;30(3):297–302.
35. Douaud G., Refsum H., de Jager C.A. et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(23): 9523–8.
36. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Assess Ser 2013;13(23):1–45.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контакты: *Ирина Александровна Стародубцева starodubtsevairina1@gmail.com*

В статье рассмотрены проблемы коморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА). Два и более взаимосвязанных с РА состояний было диагностировано по результатам программы QUEST-RA, проводимой в 34 странах. Среди высоко распространенных заболеваний наряду с артериальной гипертензией, гиперлипидемией и остеопорозом был выявлен остеоартроз. Ввиду расширения диагностических возможностей в последние годы проблеме распознавания и лечения коморбидных заболеваний уделяется большое внимание, что нашло отражение в Проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014; часть 1). Проанализированы понятие и основные характеристики вторичного остеоартроза при РА. Именно воспалительный процесс и факторы риска, ассоциированные с основным заболеванием, включая лечение, оказывают влияние на формирование вторичного остеоартроза и качество жизни больных в целом. Все это позволяет сделать вывод о тесно переплетающихся с основным заболеванием механизмах формирования вторичного остеоартроза, что инициирует повреждение хряща и его последующее ремоделирование. Приведен сравнительный анализ первичного и вторичного остеоартроза. Особое внимание уделено современным хрящевым биомаркерам, их значению в диагностике и роли в мониторинге эффективности лечения в клинических исследованиях. Представлен сравнительный анализ биомаркеров, определяемых в сыворотке крови и моче, по результатам комплексного анализа сообщества Национальных институтов здоровья. Особое внимание уделено олигомерному матриксному протеину хряща. По результатам исследований зарубежных авторов, отмечается взаимосвязь между уровнем олигомерного матриксного протеина хряща (COMP) в сыворотке крови и тяжестью заболевания, а также рентгенологическими изменениями в суставах. Приведены данные об эффективности применения гиалуроновой кислоты в лечении вторичного остеоартроза у больных РА.

Ключевые слова: *вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, первичный остеоартроз, коморбидные заболевания, факторы риска, распространенность, хрящевые биомаркеры, качество жизни, дифференциальная диагностика, визуализирующая сустав*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-24-29

SECONDARY OSTEOARTHRITIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

I.A. Starodubtseva, L.V. Vasilyeva

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

The paper considers the problems of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis (RA). Two or more RA-related conditions were diagnosed according to the results of the QUEST-RA program implemented in 34 countries. Osteoarthritis along with hypertension, hyperlipidemia, and osteoporosis was detected among the most commonly diseases. Owing to expanded diagnostic capabilities, the recognition and treatment of the comorbidities have recently received much attention, as embodied in the draft Association of Rheumatologists of Russia Guidelines for RA management (2014; Part 1). The concept and major characteristics of secondary osteoarthritis in RA are analyzed. It is precisely the inflammatory process and underlying disease-related risk factors, including treatment, that have impact on the development of secondary osteoarthritis and patients' quality of life as a whole. All this allows an inference about the mechanisms closely intertwined with the underlying disease for the development of secondary osteoarthritis, which initiates cartilage damage and further remodeling. Primary and secondary osteoarthritis was comparatively analyzed. Particular emphasis is placed on current cartilage biomarkers, their diagnostic value and role in monitoring the efficiency of treatment in clinical trials. The paper provides a comparative analysis of detectable serum and urine biomarkers according to the results of the complex analysis made by the National Institutes of Health. Particular attention is given to cartilage oligomeric matrix protein (COMP). Foreign authors' investigations suggest that there is a relationship between serum COMP levels and disease severity and joint X-ray changes. There is evidence for the efficacy of hyaluronic acid used in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with RA.

Key words: *secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, primary osteoarthritis, comorbidities, risk factors, prevalence, cartilage biomarkers, quality of life, differential joint-imaging diagnosis*

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний, снижающих трудоспособность и вызывающих укорочение продолжительности жизни из-за высокой частоты развития коморбидных заболеваний, в том числе кардиоваскулярных и дегенеративных, является ревматоидный артрит (РА) [1–4].

РА поражает приблизительно 1 % населения [5] и характеризуется воспалением суставов, которое может привести к суставной деструкции и системным осложнениям [6].

Ревматоидный артрит и коморбидные заболевания

У больных РА довольно широко распространены не только коморбидные заболевания, но и их факторы риска. Наличие сопутствующей патологии у больных РА может значительно ухудшить их качество жизни. Коморбидные заболевания наиболее часто выявляются у пациентов с РА вследствие лечения основного заболевания, особенно при приеме глюкокортикоидов. Хроническое активное воспаление также является предрасполагающим фактором развития полиморбидности [7]. Интерес клиницистов к коморбидным заболеваниям при РА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и качество жизни больных [7, 8].

При обследовании 9874 пациентов с РА из 34 стран мира оценивали распространенность 30 коморбидных заболеваний. В результате исследования у каждого больного РА в среднем диагностировали 2 коморбидных заболевания. Чаще всего встречались: артериальная гипертензия – у 30 % пациентов с РА, остеопороз (ОП) – у 17,6 %, остеоартроз (ОА) – у 15,5 %, гиперлипидемия – у 14,2 %, ожирение – у 14,1 %, хроническая боль в нижней части спины – у 13,4 % и заболевания щитовидной железы – у 10,4 %. Кроме того, менее чем у 10 % пациентов с РА выявили ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, язву желудка, бронхиальную астму [3]. Известно, что сопутствующие заболевания могут появиться до развития РА, в период обострения или ремиссии [8].

Среди осложнений у больных РА в клинической практике чаще всего можно встретить вторичный артроз, атеросклероз, системный ОП. Необходимо отметить и такие редко встречающиеся состояния, как остеонекроз, вторичный системный амилоидоз, туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого и большеберцового нервов) [9].

Проблема коморбидных заболеваний у больных РА отражена и в Проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014; часть 1). Согласно п. 1 данных рекомендаций, наряду с достижением ремиссии заболевания снижение риска коморбидных состояний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания, является приоритетной целью фармакотерапии РА [10].

Первичный и вторичный остеоартроз – современные биомаркеры

ОА является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы [11, 12]. Согласно данным сравнительного анализа, среди болезней костно-мышечной системы данная нозология вносит самый большой вклад в общие показатели заболеваемости [13].

Этиологические факторы, ответственные за инициацию ОА, еще недостаточно уточнены, хотя в последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ОА [14].

Поставить диагноз ОА на ранней стадии представляется затруднительным, несмотря на достаточное количество инструментальных методов: ультразвуковое исследование суставов, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), так как у пациентов в этот период может отсутствовать болевой синдром, который является, как правило, основной причиной обращаемости к врачу [15].

Ввиду широкой распространенности ОА, как первичного, так и вторичного, большой интерес представляет изучение современных биомаркеров, имеющих не только диагностическую ценность, но и значимость в мониторинге эффективности лечения.

Согласно данным консолидированного проекта «Биомаркеры при остеоартрозе» Фонда Национальных институтов здоровья (Foundation for the National Institutions of Health, FNIH), биологические маркеры могут обеспечить быструю индикацию в соответствии с конкретным вмешательством и упростить открытие новых терапевтических агентов. Однако в настоящее время нет консенсуса в отношении процесса квалификации и валидации биомаркеров при ОА (например, биохимические маркеры и маркеры визуализации).

В проекте FNIH, посвященном изучению 12 биомаркеров при ОА в сыворотке крови и моче, проводили корреляционный анализ показателей с клиническими данными [16]. Кроме того, было установлено, что 1 и более изображений МРТ при оценке сужения суставной щели превосходят по чувствительности устаревшие биомаркеры прогрессирования заболевания. В таблице представлены наиболее изученные хрящевые и костные биомаркеры при ОА.

Некоторые авторы [17] приводят данные о существовании определенной связи между уровнем пропептида проколлагена II С и рентгенологической прогрессией ОА коленных суставов на ранней стадии заболевания, однако полученная корреляция (r = 0,395) вряд ли может считаться удовлетворительной.

Панель 12 ОА-связанных биомаркеров

Биомаркер	Процесс (предварительный)	Результаты, основанные на клинических исследованиях
CTX-2[1]	Деградация коллагена II типа	Статистически значимо менялись в 3 фармакологических исследованиях, в которых встречались первичные клинические результаты
COMP[2]	Дегенерация хряща	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
HA[2]	Тяжесть остеофитоза, синовит	Статистически значимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
C1,2C[2/1]	Деградация коллагена I и II типов	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
C2C[2/1]	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
CPII[2]	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
PIIANP[2/1]	Синтез коллагена II типа	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
NTX-1[1/2]	Костная резорбция	Статистически значимо менялись в 1 фармакологическом исследовании (WOMAC), в котором встречались первичные клинические результаты
CTX-I[1/2]	Костная резорбция	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
CS846[2]	Синтез хрящевого аггрекана/оборот	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
MMP-3[2]	Вовлечение протеаз с деградацией суставной ткани	Статистически значимо менялись в 2 фармакологических исследованиях, в которых встречались первичные клинические результаты
COL-2-1NO$_2$[2]	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты, но краткосрочное изменение прогнозировало долгосрочное прогрессирование в 3 исследованиях

Примечание. *[1] – мочевой, [2] – сывороточный; CTX-2 – С-концевой телопептид коллагена II типа; HA – гиалуроновая кислота; C2C, C1,2C – фрагмент коллагена I и II типов; CP-II – карбоксильный пропептид коллагена II типа; PIIANP – аминопропептид проколлагена II типа; NTX-1, CTX-1 – коллаген I типа; CS846 – аггрекан; MMP3 – матриксная металлопротеаза 3; COL-2-1NO$_2$ – маркер оксидативного стресса; WOMAC – Western Ontario and McMaster University.*

Большинство исследователей выделяют олигомерный матриксный протеин хряща (COMP) как надежный биомаркер деградации хрящевой ткани.

В исследованиях C. Vingsto-Lundberg et al. [18] и L. Joosten et al. [19] показана высокая корреляция между сывороточным уровнем COMP и степенью тяжести артрита, в том числе его гистологическими проявлениями.

Во многих исследованиях, включая работу B. Mansson et al. [20], у больных РА и ОА была выявлена количественная связь между сывороточной концентрацией COMP и рентгенологическими изменениями суставов. Сывороточные концентрации при первом визите являются предикторами медленного или агрессивного течения заболевания [21].

ОА, согласно последним данным, следует рассматривать не как дегенеративный процесс, а скорее как аномальное ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами [22]. ОА характеризуется прежде всего потерей суставного хряща с вовлечением в патологический процесс субхондральной кости, связок, капсулы сустава и синовиальной оболочки, в которой развивается основной воспалительный процесс, приводящий к нарушению структуры хряща, образованию остеофитов, нарушению конгруэнтности суставных поверхностей [23–26].

ОА принято разделять на первичный (генуинный, идиопатический) и вторичный. Под первичным артрозом понимают такое развитие заболевания, когда изменения происходят на неизмененном, здоровом суставе под влиянием функциональной перегрузки. Согласно Американской ассоциации здоровья, если медицинское состояние вызвано другой ситуацией, такой как болезнь или травма, данное состояние называют вторичным [27]. Вторичный артроз – это дегенеративное изменение суставов, уже подвергшихся

воздействию различных патогенетических факторов (воспаление, травма, метаболическое или эндокринное воздействие). В настоящее время, с появлением различных методов диагностики и совершенствованием методов обследования больного, все чаще при артрозах выявляются причины, переводящие заболевание в разряд вторичных [14, 28]. Однако, несмотря на пристальное внимание врачей к данной проблеме, истинная причина заболевания до настоящего времени остается невыясненной.

Воспалительный процесс достаточно часто приводит к повреждениям тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза, что очень часто может являться результатом аутоиммунных заболеваний (например, РА), реже – инфекционного процесса (например, острого гнойного воспаления сустава, вызванного стафилококком или другой специфической инфекцией). Таким образом, если наступает дегенерация уже предварительно измененного хряща, такое состояние обозначается как вторичный ОА [24, 25]. Кроме того, вторичный ОА с большей вероятностью проявляется в более раннем возрасте, чем первичный, и может быть первоначальным ключом к разгадке наличия потенциально опасного системного заболевания [26].

Таким образом, в оценке патофизиологии вторичного ОА инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными механизмами, тесно переплетающимися с патогенезом основного заболевания. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования заболевания [29, 30].

Первичный артроз является следствием нарушения метаболизма хряща и сопровождается расстройством функции протеогликанов. Вторичный артроз, как известно, развивается уже в первоначально видоизмененном суставе при нарушении конгруэнтности суставных поверхностей, что в дальнейшем вызывает перераспределение нагрузки на них с концентрацией давления на определенном участке [29, 30].

В последнее время границы между вторичным и первичным ОА стираются, так как при внешне неизмененном хряще можно констатировать патологические деструктивные процессы в нем на клеточно-тканевом уровне; с другой стороны, при вторичном артрозе метаболические изменения хрящевой ткани развиваются очень рано на морфологически измененном хряще.

Выявление иммуноглобулинов и комплемента, фиксирующихся на поверхности суставного хряща у больных РА, позволяет предположить их роль в течении артроза. С общеклинических позиций вторичное развитие артроза на фоне РА является не только частым, но и в некотором роде компенсаторным процессом, когда на фоне «минус»-рентгенологических симптомов РА (эпифизарный ОП, эрозивный процесс, кистовидная перестройка, лизис костной ткани и др.) появляются «плюс»-рентгенологические симптомы артроза (субхондральный остеосклероз, остеофиты и др.) [31].

Несмотря на достаточную распространенность вторичного ОА, в современной литературе очень немного работ, посвященных анализу предрасполагающих факторов риска его развития, а также подходам к диагностике и лечению.

Исторические сведения

Вопросами, рассматривающими механизмы развития вторичного ОА, начали заниматься еще в 60-е годы прошлого столетия. С.А. Рейнберг выделял 2 основные группы: первично-костный ОА и первично-хрящевой ОА. Последний, в свою очередь, подразделялся на классический первичный, или генуинный первично-хрящевой обезображивающий ОА, когда заболевание без видимого внешнего повода развивается от еще не выясненной причины, и вторичный деформирующий ОА, представляющий собой конечный анатомический результат самых различных острых и хронических суставных процессов, при которых в большей или меньшей степени разрушаются хрящевые элементы и не наступает анкилоз [32]. Генуинному деформирующему ОА свойственны неминуемо прогрессирующее течение и неблагополучный функциональный и анатомический прогноз. Вторичные формы ОА, в противовес, протекают более доброкачественно и не так настойчиво прогрессируют. Устранение основной причины заболевания может окончательно приостановить дальнейшее ухудшение. Дифференциальная диагностика между обеими формами ОА необходима в каждом отдельном случае. Первичная форма ОА может быть распознана лишь после тщательного клинического исключения всех вторичных форм заболевания. Поэтому одни только результаты рентгенологического исследования не должны быть переоценены. С учетом клинической картины окончательное заключение следует формулировать на основании совокупности всех данных [32].

Ввиду актуальности проблемы M. Milenkovic и M. Djordievic в исследовании «Эффективность внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты в лечении вторичного гонартроза у больных ревматоидным артритом и пациентов с первичным остеоартрозом» (Институт ревматологии г. Белграда, Сербия) провели сравнительный анализ эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты у больных вторичным гонартрозом при РА и больных первичным ОА [33]. Результаты проведенных исследований через 6, 12 и 18 мес после терапии выявили более высокую клиническую эффективность инъекций в группе больных гонартрозом

при РА по сравнению с пациентами с первичным ОА. Таким образом, гиалуроновая кислота наиболее эффективна в лечении суставного синдрома у больных вторичным гонартрозом при РА, что способствует улучшению клинического течения основного заболевания [33].

Заключение

Анализируя современное состояние проблемы, следует признать, что в настоящее время отсутствуют подходы к диагностике и лечению вторичного ОА у больных РА, нет стройной программы терапии с учетом современной стратегии в лечении. Большая часть рандомизированных клинических исследований до сих пор базируется на парадигме лечения одной болезни [34]. Все это определяет целесообразность дальнейших исследований, позволяющих выявлять на ранней стадии вторичный ОА у больных РА с учетом предрасполагающих факторов риска развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Иванова М.М., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит на рубеже веков. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 61–7. [Balabanova R.M., Ivanova M.M., Karateyev D.E. Rheumatoid arthritis at the turn of the century. In: Selected lectures on clinical rheumatology. V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk (eds.). Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 61–7. (In Russ.)].
2. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21(5):885–906.
3. Grøn K.L., Ornbjerg L.M., Hetland M.L. et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. Clin Exp Rheumatol 2014;32(6):869–77.
4. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis 2014;73(1):62–8.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002;46(2):328–46.
6. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373(9664):659–72.
7. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология 2014;(4):362–5. [Gordeyev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. Multimorbidity concept in rheumatological practice. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2014;(4):362–5. (In Russ.)].
8. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2014;(3):283–9. [Panafidina T.A., Kondratiyeva L.V., Gerasimova E.V. et al. Comordibity with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2014;(3):283–9. (In Russ.)].
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateyev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology: national guideline. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 290–331. (In Russ.)].
10. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2014;(5):477–94. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateyev D.E. et al. Draft recommendations for treatment of rheumatoid arthritis of the All-Russian Public Association "Russian Association of Rheumatogists", 2014 (Part 1). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2014;(5):477–94. (In Russ.)].
11. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. Современная ревматология 2011;(1):58–63. [Balabanova R.M. The role of interleukin-1 with osteoarthritis and possibilities of its blocking. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2011;(1):58–63. (In Russ.)].
12. Балабанова Р.М., Алексеева Л.И. Ингибиция интерлейкина-1 – новый подход к лечению остеоартроза. Медицинский совет 2010;(7–8):40–1. [Balabanova R.M., Alexeyeva L.I. Interleukin-1 inhibition as a new approach to osteoarthritis treatment. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2010;(7–8):40–1. (In Russ.)].
13. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология 2009;(1):117. [Galushko E.A., Bolshakova T.Yu., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatoid diseases among adult population of russia in accordance with the results of the epidemiological study (preliminary results). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2009;(1):117. (In Russ.)].
14. Дроздов В.Н. Остеоартроз (остеоартрит). Consilium medicum 2004;(12):45–9. [Drozdov V.N. Osteoarthritis. Consilium medicum 2004;(12):45–9. (In Russ.)].
15. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике, лечении и профилактике остеоартроза. Русский медицинский журнал 2000;8(9):377–82. [Alexeyeva L.I. Modern ideas of diagnostics, treatment, and prevention of osteoarthritis. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2000;8(9):377–82. (In Russ.)].
16. FNIH Osteoarthritis Biomarkers Consortium Project. Available at URL: http://oarsi.org/sites/default/files/fnih_oa_biomarkers_project_update.pdf.
17. Sugiyama S., Itokazu M., Suzuki Y., Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2003;62(1):27–32.
18. Vingsbo-Lundberg C., Saxne T., Ollson H., Holmdahl R. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats. Arthritis Rheum 1998;41(3):544–50.
19. Joosten L.A., Helsen M.M., Saxne T. et al. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. J Immunol 1999;163(9):5049–55.
20. Månsson B., Carey D., Alini M. et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum

markers of cartilage metabolism. J Clin Invest 1995;95(3):1071–7.
21. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum 2012;64(6): 1697–707.
22. Rogers J., Shepstone L., Dieppe P. Is osteoarthritis a systemic disorder? Arthritis Rheum 2004;50(2):452–7.
23. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. Am J Public Health 1994;84(3):351–8.
24. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377(9783): 2115–26.
25. Dequeker J., Luyten F.P. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. Ann Rheum Dis 2008;67(1):5–10.
26. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis Rheum 1986;29(8):1039–49.
27. Kinne S., Patrick D.L., Doyle D.L. Prevalence of secondary conditions among people with disabilities. Am J Public Health 2004;94(3):443–5.
28. Samson D.J., Grant M.D., Ratko T.A. et al. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007;(157):1–157.
29. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. J Bone Joint Surg 1963;45B(1):150–61.
30. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. Современная ревматология 2013;(2):82–8. [Dubikov A.I. Osteoarthritis: old disease, new approaches. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2013;(2):82–8. (In Russ.)].
31. Бадокин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. ConsiliumMedicum 2009;11(9):91–5. [Badokin V.V. Significance of inflammation in development and progress of osteoarthritis. Consilium Medicum 2009;11(9):91–5. (In Russ.)].
32. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медицина, 1964. [Rheinberg S.A. X-ray diagnostics of bone and joint diseases. Moscow: Medicine, 1964. (In Russ.)].
33. Milenkovic M., Djordievic M. Efficiency of the intraarticular application of hyaluronic acid in the treatment of secondary osteoarthritis of the knee in patients with rheumatoid arthritis and in patients with primary osteoarthritis (abstract). Ann Rheum Dis 2013;71 (Suppl 3):695.
34. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. Evid Based Med 2010;15(6):165–6.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Д.В. Бестаев, Л.А. Божьева, А.В. Волков, А.А. Новиков, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: *Давид Владимирович Бестаев davidbestaev@rambler.ru*

Цель исследования *– сравнительная клинико-лабораторная, инструментальная характеристика больных ревматоидным артритом (РА) с субклинической и клинической формами интерстициального поражения легких (ИПЛ) и без поражения легких.*
Материалы и методы. *В исследование включены больные (n = 61) с диагнозом РА (по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), 1987), находившиеся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при этом методом компьютерной томографии высокого разрешения у 15 пациентов были выявлены изменения легочного рисунка по типу «матового стекла», у 25 – ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы, изменения легочной ткани по типу «сотового легкого», у 21 пациента патологических изменений в легких не выявлено. Для определения воспалительной активности РА использовали индекс DAS28. Рентгеновское исследование кистей, стоп и органов грудной клетки больных РА проводилось соответственно на рентгенодиагностическом комплексе и спиральном компьютерном томографе с толщиной среза 0,65 мм. Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на бодиплетизмографе. IgM ревматоидного фактора измеряли иммунонефелометрическим методом. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411. Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови 15 больных РА с субклинической и 25 с клинической формой ИПЛ определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex200.*
Результаты и обсуждение. *Основными респираторными признаками больных с ИПЛ оказались кашель (24 %), выделение мокроты (20 %), одышка (16 %), при аускультации легких – крепитация (64 %). У 3 пациентов с субклиническим ИПЛ при аускультации определялась крепитация. У больных РА без ИПЛ респираторная симптоматика отсутствовала. Необходимо отметить, что среди больных РА с ИПЛ выявлено большее число пациентов с высоким индексом курильщика, чем у больных РА без поражения легких ($p < 0,05$). Исследование показателей ФВД выявило статистически значимое снижение величины диффузионной способности легких (ДСЛ) больных РА с субклиническим течением ИПЛ по сравнению с пациентами с РА без ИПЛ ($p < 0,05$). Другие параметры ФВД значимых отклонений от должных величин не обнаружили. Величина ДСЛ, показатель общей емкости легких пациентов с РА с клинической формой ИПЛ оказались статистически значимо ниже, чем у лиц без поражения легких ($p < 0,005$ и $p < 0,05$ соответственно). Различия величины ДСЛ больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ статистической значимости не достигали. Изучение концентрации цитокинов выявило тенденцию к повышению уровня интерлейкина-7 (ИЛ-7), ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, тромбоцитарного фактора роста ВВ у больных РА с субклиническим ИПЛ по сравнению с пациентами с РА с клиническими признаками поражения легких. В то же время по концентрации васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). При этом уровни ИЛ-10, интерферона-γ, RANTES оказались достоверно выше у больных с клиническим ИПЛ, чем при субклиническом поражении легких ($p < 0,008$; $p < 0,0003$ и $p < 0,03$ соответственно).*
Заключение. *Таким образом, проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения ИПЛ у пациентов с РА является актуальной. Преклиническая форма ИПЛ у больных РА ассоциируется с рентгенотомографической картиной «матового стекла», снижением величины диффузионной способности легких. На роль прогностического параметра фиброзирования легких у больных РА с субклинической формой ИПЛ может претендовать ВЭФР.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, субклиническая форма интерстициального поражения легких, компьютерная томография высокого разрешения, функция внешнего дыхания, диффузионная способность легких, цитокины, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ревматоидный фактор, интерлейкины, этаксин, интерферон-γ, макрофагальный белок воспаления, тромбоцитарный фактор роста, RANTES, фактор некроза опухоли-α, васкулоэндотелиальный фактор роста*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-30-36

SUBCLINICAL INTERSTITIAL PULMONARY INJURY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

D.V. Bestaev, L.A. Bozhyeva, A.V. Volkov, A.A. Novikov, S.I. Glukhova, E.L. Nasonov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Objective: *to provide the comparative clinical, laboratory, and instrumental characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients with the subclinical and clinical forms of interstitial pulmonary injury (IPI) and in those without pulmonary injury.*

Subjects and methods. *The study enrolled 61 inpatients diagnosed with RA (according to the 1987 American College of Rheumatology criteria) who were treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; in so doing, high-resolution computed tomography revealed lung changes as a ground glass pattern in 15 patients, reticular striation, traction bronchoectases, and lung tissue changes as honeycomb ones in 25 patients; no lung abnormalities were found in 21 patients. DAS28 was applied to determine the inflammatory activity of RA. The RA patients underwent X-ray studies of the hand, foot, and chest, by using accordingly X-Ray unit and spiral computed tomography scanner (section thickness, 0.65 mm). External respiration function (ERF) indicators were studied with plethysmograph. IgM rheumatoid factor was measured using an immune nephelometer. Serum anti-cyclic citrullinated peptide antibodies were assayed by immunochemiluminescence technique on a Cobas e411 analyzer. The xMAP technology using a Bio-Plex200 analyzer was employed to determine the serum concentrations of 27 cytokines in 15 patients with subclinical IPI and in 25 with clinical IPI.*

Results and discussion. *The major respiratory signs in patients with IPI proved to be cough (24 %), expectoration (20 %), dyspnea (16 %), and crepitation (64 %) on auscultation. Three patients with subclinical IPI were found to have crepitation on auscultation. Respiratory symptoms were absent in the RA patients without IPI. It should be noted that there are a larger number of RA patients with a high smoking index among the RA patients with IPI than among those without IPI ($p < 0.05$). Investigation of ERF indicators revealed a statistically significantly lower lung diffusing capacity (LDC) in the RA patients with subclinical IPI than in those without IPI ($p < 0.05$). Other ERF indicators showed no significant deviations of the reference values. LDC and total lung capacity appeared to be statistically significantly lower in the RA patients with clinical IPI than in those without IPI ($p < 0.005$ and $p < 0.05$, respectively). The differences in LDC failed to reach the statistical significance in the RA patients with subclinical IPI and in those with clinical IPI. Examination of cytokine concentrations revealed a tendency towards the higher levels of interleukin-7 (IL-7), IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, and platelet-derived growth factor BB in the RA patients with subclinical IPI than in those with clinical IPI. At the same time, the differences in the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) turned out to be statistically significant ($p < 0.05$). Moreover, the levels of IL-10, interferon-γ, and RANTES proved to be significantly higher in the patients with clinical IPI than in those with subclinical IPI ($p < 0.008$; $p < 0.0003$, and $p < 0.03$, respectively).*

Conclusion. *Thus, the problem associated with the early diagnosis and timely adequate treatment of IPI in patients with RA is relevant. The preclinical form of IPI in patients with RA is associated with ground glass radiological and tomographic patterns and lower LDC values. VEGF may lay a claim to the role of a predictor of pulmonary fibrosis in the RA patients with subclinical IPI.*

Key words: *rheumatoid arthritis, subclinical interstitial pulmonary injury, high-resolution computed tomography, external respiratory function, lung diffusing capacity, cytokines, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, rheumatoid factor, interleukins, eotaxin, interferon-γ, macrophage inflammatory protein, platelet-derived growth factor, RANTES, tumor necrosis factor-α, vascular endothelial growth factor*

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное воспалительное заболевание, для которого характерно поражение периферических синовиальных суставов и периартикулярных тканей, сопровождающееся аутоиммунными нарушениями и способное привести к деструкции суставного хряща и кости, а также к различным внесуставным изменениям [1, 2].

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является распространенным внесуставным проявлением РА. В зависимости от метода радиологического исследования легких (обзорной рентгенографии или компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР)) выявляемость ИПЛ при РА колеблется от 5 до 70 % [3, 4]. Риск развития ИПЛ у больных РА составляет около 8 % по сравнению с 1 % в популяции [5]. По данным российских и зарубежных исследователей, поражение легких является непосредственной причиной смерти у 10–20 % пациентов с РА [6, 7]. Выживаемость больных РА при возникновении развернутой клинической картины ИПЛ составляет 3,5 года [8, 9].

В ряде исследований установлены факторы риска развития ИПЛ при РА: серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), курение, мужской пол, наличие других системных проявлений [10, 11]. Пристальное внимание исследователей в последнее время приковано к АЦЦП. Позитивность по АЦЦП может предшествовать развитию ИПЛ у больных РА, особенно у курильщиков [12]. Курение стимулирует специфическое цитруллинирование белков в легких, ведущее к выработке АЦЦП, способствуя, таким образом, раннему развитию легочной патологии при РА [13]. Поражение легких на ранних стадиях РА включает поражение дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации патологического процесса при РА. Курение является триггером поражения легких, но нельзя исключить и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей [14].

Цель исследования – сравнительная клинико-лабораторная, инструментальная характеристика больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ и без поражения легких.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ($n = 61$) с диагнозом РА (по критериям Американской колле-

гии ревматологов (ACR), 1987), находившиеся на стационарном лечении в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, при этом методом КТВР у 15 пациентов были выявлены изменения легочного рисунка по типу «матового стекла», у 25 – ретикулярная исчерченность, тракционные бронхоэктазы, изменения легочной ткани по типу «сотового легкого», у 21 пациента патологических изменений в легких не выявлено. Обследуемые были сопоставимы по половозрастному составу, преимущественно II–III рентгенологической стадии, I–II функционального класса. У больных с поражением легких статистически значимо чаще выявлялись ревматоидные узлы ($p < 0,005$), полиневропатия ($p < 0,005$), синдром Шегрена ($p < 0,05$).

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом, для всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Для определения воспалительной активности РА использовали индекс DAS28. Рентгеновское исследование кистей, стоп и органов грудной клетки больных РА проводилось соответственно на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF и спиральном компьютерном томографе GE Light Speed VCT (с толщиной среза 0,65 мм). Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на бодиплетизмографе MasterScreen Body (ERICH JAEGER). Показатель диффузионной способности легких (ДСЛ) определялся методом одиночного вдоха [15]. Параметры ФВД (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), общая емкость легких (ОЕЛ), соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, или модифицированный индекс Тиффно) были выражены как процент от должного значения для данного пола, возраста и роста пациента [16]. IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария).

Концентрацию 27 цитокинов сыворотки крови 15 больных РА с субклинической и 25 с клинической формой ИПЛ: интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-1Рα, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксина, фактора роста фибробластов-2 (ФРФ-2), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (ГКСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ), интерферона-γ (ИФН-γ), ИФН-γ-индуцибельного белка-10 (ИБ-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1), макрофагального белка воспаления-1α (МБВ-1α), МБВ-1β, тромбоцитарного фактора роста ВВ (ТФР-ВВ), RANTES (малого индуцируемого цитокина А5), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе BioPlex200 (Bio-Rad, США).

Кроме того, анализировались имеющиеся профессиональные вредности (работа с химикатами, производственная пыль, длительное воздействие вибрации, холода), курение (число пачко-лет), респираторные заболевания.

Предшествующая терапия больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ и без поражения легких при включении в исследование была сопоставима. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 68, 71 и 70 % пациентов, глюкокортикоиды – 46, 44 и 48 %, метотрексат – 81, 78 и 76 %, лефлуномид – 44, 43 и 47 %, генно-инженерные биологические препараты: ритуксимаб – 39, 37 и 15 %, инфликсимаб – 9, 7 и 7 %, адалимумаб – 10, 9 и 12 %, этанерцепт – 4, 4 и 5 %, абатацепт – 6, 5 и 5 %, тоцилизумаб – 3, 4 и 5 % соответственно.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая методы параметрического и непараметрического анализов. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении 2 групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении 3 групп – критерий Краскела–Уоллиса, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (25-й и 75-й процентили). Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных РА с клинической формой ИПЛ оказалось более длительное течение болезни, чем у пациентов с РА без поражения легких ($p < 0,05$), кроме того, отмечена тенденция к большей продолжительности РА по сравнению с пациентами с субклиническим течением ИПЛ ($p > 0,05$). При этом возраст дебюта РА у пациентов с поражением легких был выше, чем у больных без ИПЛ ($p < 0,05$).

Основными респираторными признаками у больных с ИПЛ оказались кашель (24 %), выделение мокроты (20 %), одышка (16 %), при аускультации легких – крепитация (64 %). У 3 пациентов с субклиническим ИПЛ при аускультации определялась крепитация. У больных РА без ИПЛ респираторная симптоматика отсутствовала. Необходимо отметить, что среди пациентов с РА и ИПЛ выявлено большее число больных с высоким индексом курильщика, чем среди пациентов с РА без поражения легких ($p < 0,05$; см. табл. 1).

При этом у пациентов с ИПЛ бронхолегочные заболевания в анамнезе отмечались в 23 % случаев, про-

Таблица 1. *Характеристика больных РА с поражением легких и без*

Параметр	Больные РА с субклинической формой ИПЛ, *n* = 15	Больные РА с клинической формой ИПЛ, *n* = 25	Больные РА без ИПЛ, *n* = 21
Пол: мужской, *n* (%) женский, *n* (%)	 3 (20) 12 (80)	 5 (20) 20 (80)	 4 (19) 17 (81)
Возраст, годы, Me (25-й; 75-й процентили)	35,2 (26,1; 48,7)	37,1 (28,6; 48,6)	34,3 (26,4; 49,7)
Длительность РА, годы, Me (25-й; 75-й процентили)	6,3 (2,2; 11,7)	8,4 (2,6; 13,1)*	4,4 (1,5; 8,3)
Возраст дебюта РА, годы, Me (25-й; 75-й процентили)	48,2 (45,4; 50,3)*	49,2 (45,1; 51,7)*	36,2 (34,1; 37,6)
Курильщики, *n* (%) Индекс курильщика, Me (25-й; 75-й процентили)	8 (53)* 19 (13,1; 21,2)*	12 (48)* 17 (14,3; 19,6)*	7 (33) 8 (6,3; 10,2)
Респираторная симптоматика, *n* (%): кашель выделение мокроты одышка крепитация при аускультации	 1 (7) – – 3 (20)	 6 (24) 6 (20) 4 (16) 16 (64)***	 – – – –
Степень активности по DAS28, Me (25-й; 75-й процентили)	6,2 (4,3; 7,1)*	4,9 (3,5; 5,8)	4,1 (3,2; 5,1)
Внесуставные проявления РА: ревматоидные узлы, *n* (%) полиневропатия, *n* (%) синдром Шегрена, *n* (%)	 3 (20)** 3 (20)** 2 (13)*	 6 (24)** 7 (28)** 4 (16)*	 1 (5) 1 (5) 1 (5)
Стадия РА, *n*: I II III IV	 3 7 4 1	 4 10 9 2	 4 8 8 1
Функциональный класс, *n*: I II III	 8 6 1	 9 14 2	 9 11 1
Серопозитивные по РФ, *n* (%)	12 (80)	21 (84)	17 (81)
Серопозитивные по АЦЦП, *n* (%)	13 (87)	21 (84)	17 (81)

Примечание. ** – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$ – относительно больных РА без ИПЛ; *** – $p < 0,05$ – относительно больных РА с субклиническим ИПЛ.*

фессиональные вредности – в 8 %, у больных без ИПЛ – в 10 и 7 % соответственно ($p < 0,05$ и $p > 0,05$).

Исследование показателей ФВД выявило статистически значимое снижение величины ДСЛ у больных РА с субклиническим течением ИПЛ, чем у пациентов с РА без ИПЛ ($p < 0,05$). Другие параметры ФВД значимых отклонений от должных величин не обнаружили. Величина ДСЛ, показатель ОЕЛ у пациентов с РА с клинической формой ИПЛ оказались достоверно ниже, чем у лиц без поражения легких (соответственно $p < 0,005$ и $p < 0,05$). Различия величины ДСЛ у больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ статистической значимости не достигали (табл. 2).

Изучение концентрации цитокинов показало тенденцию к повышению уровня ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, ТФР-ВВ ($p > 0,05$) у больных РА с субклиническим ИПЛ по сравнению с пациентами с РА и клиническими признаками поражения легких. В то же время по концентрации ВЭФР различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). При этом уровень ИЛ-10, ИФН-γ, RANTES оказался статистически значимо выше у больных с клиническим ИПЛ, чем при субклиническом поражении легких ($p < 0,008$; $p < 0,0003$ и $p < 0,03$ соответственно) (табл. 3).

В недавно проведенном исследовании субклиническое течение ИПЛ при РА, установленное по данным КТВР и параметров ФВД, отмечалось у 55 % пациентов, тогда как клинически значимое ИПЛ определялось только в 6 % случаев [17]. В другом исследовании авторы при проведении КТВР легких верифицировали асимптомное течение ИПЛ у 50 % пациентов с РА, а ИПЛ с клинической симптоматикой – у 10 % больных [18]. J. Biederer et al. показали ассоциацию субклинического течения ИПЛ при РА с рентгенотомографическим признаком «матового стекла» [19]. Кроме того, B.R. Gochuico et al. сообщили о прогрессировании субклинического ИПЛ у 57 % пациентов с РА, что проявилось ухудшением рентгенотомографической картины легких [10]. Однако остается неясным, является ли субклиническое течение ИПЛ при РА с картиной «матового стекла» предшественником развития тяжелых фиброзных изменений легочной ткани.

Таблица 2. *Параметры ФВД больных РА с и без ИПЛ, Me (25-й; 75-й процентили), %*

Параметр	Больные РА с субклинической формой ИПЛ, *n* = 15	Больные РА с клинической формой ИПЛ, *n* = 25	Больные РА без ИПЛ, *n* = 21
ФЖЕЛ	78 (75; 79)	74 (70; 77)	82 (80; 84)
$ОФВ_1$	79 (76; 80)	76 (73; 78)	84 (81; 87)
ОЕЛ	80 (78; 81)	71 (66; 76)*	85 (83; 87)
ДСЛ	72 (69; 76)*	62 (58; 70)**	84 (83; 86)
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ (индекс Тиффно)	79 (77; 102)	85 (80; 106)	81 (78; 84)

Примечание. ** – p < 0,05; ** – p < 0,005 – относительно больных РА без ИПЛ.*

Таблица 3. *Концентрация цитокинов в сыворотке крови у больных РА с субклинической и клинической формами ИПЛ, Me (25-й; 75-й процентили), пг/мл*

Цитокины	Больные РА с субклиническим ИПЛ, *n* = 15	Больные РА с клиническим ИПЛ, *n* = 25	*p*
ИЛ-1β	3,1 (2,1; 10,5)	4,5 (2,01; 11,3)	1,0
ИЛ-1Рα	284,3 (105,6; 912,6)	368,1 (151,1; 1249,3)	0,9
ИЛ-2	12,3 (4,2; 31,4)	15,8 (5,6; 46,9)	1,0
ИЛ-4	3,4 (2,4; 5,6)	4,8 (3,2; 6,7)	0,5
ИЛ-5	7,2 (3,6; 18,3)	7,4 (2,1; 18,9)	1,0
ИЛ-6	43,6 (19,9; 86)	45,9 (24,9; 82,4)	1,0
ИЛ-7	46,3 (29,9; 88,3)	42,2 (24,7; 76,3)	1,0
ИЛ-8	33,7 (22,2; 48,3)	69,5 (28,6; 181,2)	0,20
ИЛ-9	23 (12,8; 43,3)	25,4 (12,4; 38,2)	1,0
ИЛ-10	354 (18,4; 1008,6)	1061,3 (742,2; 1521,2)	0,008
ИЛ-12	44,5 (23,9; 93,6)	37,7 (17,8; 66,8)	1,0
ИЛ-13	8,6 (5,8; 15,9)	6,7 (5,3; 13,7)	1,0
ИЛ-15	1,9 (0,8; 6,3)	0,3 (0,2; 5,1)	1,0
ИЛ-17	13,7 (4; 22,4)	9,5 (1,8; 18,5)	1,0
Эотаксин	301,2 (173,1; 461,2)	384,3 (251; 641,1)	0,7
ФРФ-2	21,2 (15,5; 31,2)	22,2 (17,1; 38,2)	1,0
ГКФ	1,3 (1,3; 9,4)	1,3 (1,3; 1,3)	1,0
ГМ-КСФ	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 1,4)	1,0
ИФН-γ	1964,3 (143,6; 5133,1)	5738,3 (3845; 7014,5)	0,0003
ИБ-10	2222,6 (1661,3; 3625,6)	2823,3 (1762,1; 5609,1)	0,7
МХБ-1	27,2 (16,8; 88)	27,5 (16,5; 90,2)	1,0
МБВ-Iα	10,6 (9,4; 13,4)	13,8 (11,2; 24,7)	0,2
МБВ-Iβ	132,3 (95,2; 147,1)	150,4 (92,2; 271,4)	0,8
ТФР-ВВ	4186,5 (2871,8; 6292,4)	4019,6 (2533,9; 4410,6)	0,9
RANTES	24 245,1 (14 311,7; 25 749,3)	33 502,1 (22 741,4; 46 845,8)	0,03
ФНО-α	61,8 (33,5; 163,5)	64,2 (38,4; 204,3)	1,0
ВЭФР	139,7 (77; 211,9)	102,1 (46,3; 172,2)	0,03

Проведение КТВР дает возможность ранней диагностики субклинического ИПЛ при РА, отбора больных для проведения своевременной адекватной иммуномодулирующей терапии [20, 21]. Такая тактика введения больных с ИПЛ при РА может стать эффективным инструментом контроля прогрессирующей фиброзной перестройки легких.

Еще одним важным методом выявления субклинического ИПЛ при РА является исследование параметров ФВД. Показатели ФВД у больных РА с ИПЛ коррелируют с результатами КТВР [5]. Следует отметить, что M.J. Hamblin в своем исследовании показал, что снижение ДСЛ менее 54 % от должных величин является независимым предиктором прогрессирования ИПЛ при РА [22], хотя приемлемо ли это для субклинического ИПЛ при РА (при котором снижение ДСЛ менее выражено), остается неясным.

В иммунопатогенетических механизмах ИПЛ при различных системных воспалительных заболеваниях, в том числе при РА, принимают участие Th2-цитокины – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [23]. При этом повышенный уровень ИЛ-13 определяется в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). Гиперэкспрессия ИЛ-13 и его рецептора ИЛ-13Rα1 коррелирует с выраженностью процесса фиброзирования легких [24–26]. У больных РА с субклиническим ИПЛ в нашей работе выявлена тенденция к повышению уровня ИЛ-13.

В некоторых исследованиях продемонстрировано участие ИЛ-17А в развитии легочного фиброза. Высокая концентрация ИЛ-17А обнаружена в ЖБАЛ у пациентов с ИЛФ [27, 28]. Гиперэкспрессия ИЛ-17А ассоциируется со стойкой нейтрофилией [27]. ИЛ-12 наряду с ИЛ-23 является важным индуктором ИЛ-17А-зависимого фиброза [28]. В нашем исследовании у больных РА с субклиническим ИПЛ обнаружилось повышение уровня ИЛ-12 и ИЛ-17 по сравнению с пациентами с РА с клинической формой ИПЛ ($p > 0,05$). Кроме того, у больных РА, имевших клиническую симптоматику ИПЛ, выявлено достоверное повышение концентрации ИЛ-10, ИФН-γ, RANTES. Вероятно, ИЛ-10, относящемуся к Th2-цитокинам, принадлежит определенная роль в патогенезе ИПЛ при РА. ИФН-γ подавляет синтез коллагена фибробластами и тем самым подавляет процесс фиброзирования легких [23]. Кроме того, ИФН-γ может способствовать гиперэкспрессии ангиостатических ELR – CXC-хемокинов (ИБ-10), которые блокируют ангиогенные сигналы [29], что влияет на уровень ВЭФР. У больных РА с субклинической формой ИПЛ уровень ВЭФР оказался статистически значимо выше, чем у пациентов с РА с клинической симптоматикой ИПЛ ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что ВЭФР играет основную роль в ангиогенезе.

Вероятно, повышенный уровень ВЭФР у пациентов с РА и субклиническим ИПЛ является предиктором фиброзирования легких.

Заключение

Таким образом, проблема ранней диагностики и своевременного адекватного лечения ИПЛ у пациентов с РА является актуальной. Преклиническая форма ИПЛ у больных РА ассоциируется с рентгенотомографической картиной «матового стекла», снижением величины диффузионной способности легких. На роль прогностического параметра фиброзирования легких у больных РА с субклинической формой ИПЛ может претендовать ВЭФР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. Терапевтический архив 2004;76(5):5–7. [Nasonov E.L. Rheumatoid arthritis as a general medical problem. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive 2004;76(5):5–7. (In Russ.)].
2. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Рациональная терапия ревматоидного артрита. М.: Миклош, 2010. [Nasonov E.L., Chichasova N.V. Rational therapy of rheumatoid arthritis. Moscow: Miklosh, 2010. (In Russ.)].
3. Jurik A.G., Davidsen D., Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. Scand J Rheumatol 1982;11(4):217–24.
4. Dawson J.K., Fewins H.E., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax 2001;56(8):622–7.
5. Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y.F. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2010;62(6): 1583–91.
6. Suzuki A., Ohosone Y., Obana M. et al. Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994;21(1):33–6.
7. Мазуров В.И., Богданов А.Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2003;(1):52–6. [Mazurov V.I., Bogdanov A.N. Diagnostics and treatment of lung lesions of patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2003;(1):52–6. (In Russ.)].
8. Bernscherer G., Karabelyos C., Tarjan Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis (in Hungarian). Orv Hetil 2008;149(29):1355–61.
9. Saadia M. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: an update on diagnosis and management. Intern J Clin Rheumatol 2012;7(3):297–308.
10. Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008;168(2):159–66.
11. Ascherman D.P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2010;12(5):363–9.
12. Gizinski A.M., Mascolo M., Loucks J.L. et al. Rheumatoid arthritis (RA)-specific autoantibodies in patients with interstitial lung disease and absence of clinically apparent articular RA. Clin Rheumatol 2009;28(5):611–3.
13. Reynisdottir G., Karimi R., Joshua V. et al. Structural changes and antibody enrichment

in the lungs are early features of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014;66(1):31–9.
14. Demoruelle M.K., Weisman M.H., Derber P.L. et al. Brief report: airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? Arthritis Rheum 2012;64(6):1756–61.
15. Jones R.S., Meade F. A theoretical and experimental analysis of anomalies in the estimation of pulmonary diffusing capacity by the single breath method. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci 1961;46:131–43.
16. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al.; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. Eur Resp J 2005;26(2):319–38.
17. Chen J., Shi Y., Wang X. et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Clin Dev Immunol 2013;2013:406927.
18. Liote H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. Rev Mal Respir 2008;25(8):973–88.
19. Biederer J., Schnabel A., Muhle C. et al. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. Eur Radiol 2004;14(2):272–80.
20. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2010;35(6):1322–8.
21. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. Chest 2009;136(5): 1397–405.
22. Hamblin M.J., Horton M.R. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: diagnostic dilemma. Pulm Med 2011; 2011:872120.
23. Wynn T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. Nat Rev Immunol 2004;4(8):583–94.
24. Ramalingam T.R., Pesce J.T., Sheikh F. et al. Unique functions of the type II interleukin 4 receptor identified in mice lacking the interleukin 13 receptor alpha1 chain. Nat Immunol 2008;9(1):25–33.
25. Lupardus P.J., Birnbaum M.E., Garcia K.C. Molecular basis for shared cytokine recognition revealed in the structure of an unusually high affinity complex between IL-13 and IL-13Ralpha2. Structure 2010;18(3):332–42.
26. Wilson M.S., Elnekave E., Mentink-Kane M. et al. IL-13Ralpha2 and IL-10 coordinately suppress airway inflammation, airway-hyperreactivity, and fibrosis in mice. J Clin Invest 2007;117(10):2941–51.
27. Simonian P.L., Roark C.L., Wehrmann F. et al. Th17-polarized immune response in a murine model of hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. J Immunol 2009;182(1):657–65.
28. Wilson M.S., Madala S.K., Ramalingam T.R. et al. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. J Exp Med 2010;207(3):535–52.
29. Strieter R.M., Belperio J.A., Keane M.P. CXC chemokines in vascular remodeling related to pulmonary fibrosis. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29(3 Suppl):S67–9.

СУТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У МУЖЧИН С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.А. Кароли, Г.Р. Долишняя, А.П. Ребров

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

***Контакты:** Нина Анатольевна Кароли andreyrebrov@yandex.ru*

***Цель исследования** – изучение особенностей суточного профиля артериальной ригидности (АР) у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).*

***Материалы и методы.** В исследование включены 78 мужчин с ХОБЛ и АГ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от фенотипа ХОБЛ: 1-я группа – больные с эмфизематозным типом, 2-я группа – с бронхитическим типом. Критерии исключения: возраст менее 40 лет и более 80 лет, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, патология сосудов, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления и АР, исследование функции внешнего дыхания: спирография с проведением пробы с β_2-агонистами короткого действия, 6-минутный тест с физической нагрузкой с определением исходно и после теста сатурации гемоглобина кислородом, тестирование с использованием CAT-теста.*

***Результаты.** У больных обеих групп наблюдалось статистически значимое повышение $(dP/dt)_{max}$ по сравнению с пациентами группы контроля ($p < 0,05$; $p < 0,01$) как в дневные, так и в ночные часы. У пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ в дневные и ночные часы отмечалось увеличение AIx по сравнению с больными с бронхитическим типом ($p < 0,001$). Отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение AIx в ночные часы в сравнении с дневными как у пациентов 1-й группы, так и у пациентов 2-й группы.*

***Заключение.** У больных с различными фенотипами ХОБЛ отмечаются нарушение эластических свойств артерий, циркадные изменения суточных показателей АР с преимущественным нарушением жесткости сосудов в ночные часы. Выявлены взаимосвязи между суточными показателями АР и клинико-анамнестическими данными.*

***Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизематозный тип, бронхитический тип, спирометрия, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, фенотип, ригидность артерий, время распространения пульсовой волны, индекс отражения*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-37-41

24-HOUR ARTERIAL STIFFNESS VALUES IN MEN WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CONCURRENT WITH HYPERTENSION

N.A. Karoli, G.R. Dolishnyaya, A.P. Rebrov

Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

***Objective:** to study the specific features of the daily arterial stiffness (AS) profile in men with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concurrent with hypertension.*

***Subjects and methods.** The investigation enrolled 78 male patients with COPD and hypertension. The patients were divided according to COPD phenotypes into 2 groups: 1) COPD patients with emphysema; 2) those with bronchitis. The exclusion criteria were less than 40 years and more than 80 years of age; diabetes mellitus; coronary heart disease; vascular diseases; an exacerbation of chronic diseases; bronchial and pulmonary diseases of another etiology. The patients underwent 24-hour blood pressure and AS monitoring, external respiratory function testing: spirography with a short-acting β_2-agonist test, a six-minute walk test at baseline and after a hemoglobin oxygen saturation test, and a CAT test.*

***Results.** The patients of both groups were observed to have a statistically significant increase in (dP/dt)max as compared to those of the control group ($p < 0.05$; $p < 0.01$) in both the daytime and nighttime. In these periods, the COPD patients with emphysema had a higher AIx than those with bronchitis ($p < 0.001$). There was a statistically significantly ($p < 0.001$) higher AIx in the nighttime than in the daytime in Groups 1 and 2 patients.*

***Conclusion.** The patients with different COPD phenotypes were noted to have impaired arterial elastic properties, circadian AS changes with predominantly nocturnal impaired vascular stiffness. Relationships were found between 24-hour AS values and clinicoanamnestic findings.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, emphysema type, bronchitis type, spirometry, hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, phenotype, arterial stiffness, pulse wave propagation time, reflection index*

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ежегодно приводит к потере трудоспособности или гибели миллионов людей. Показатель смертности от ХОБЛ занимает первое место (70 %) в структуре общей смертности от болезней органов дыхания. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать пятое место по заболеваемости и третье место в структуре смертности среди всех болезней, т. е. распространенность и смертность будут увеличиваться [1].

По аналогии с другими заболеваниями вполне резонно ожидать, что при нарастании степени тяжести ХОБЛ одышка как один из основных симптомов должна быть более выраженной. Однако как при среднетяжелой, так и при крайне тяжелой ХОБЛ есть пациенты с минимальной и очень выраженной одышкой. Таким образом, нет четкой корреляции между показателем объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) (основным критерием степени тяжести ХОБЛ) и выраженностью клинической симптоматики [2]. Гетерогенность клинических симптомов у больных ХОБЛ и ее системный, полиорганный характер, разные темпы прогрессирования и частота обострений заболевания, отличительные особенности эффективности основных препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, наличие разных сопутствующих заболеваний у больных в пределах одной и той же стадии заболевания не могут быть объяснены только прогрессирующим снижением легочной функции и падением $ОФВ_1$ [3]. Поэтому некоторые эксперты предлагают рассматривать ХОБЛ как гетерогенное заболевание, включающее различные подтипы, вызванные одними и теми же факторами (чаще всего курением), характеризующиеся наличием бронхиальной обструкции и обострений, но имеющие и отличительные черты. Все это определяет современную тенденцию выделения различных фенотипов болезни [4]. Наиболее активно изучаемыми являются 2 основных фенотипа ХОБЛ – эмфизематозный и бронхитический.

Возраст, стаж курения, пол и этническая принадлежность могут значительно воздействовать на прогрессирование ХОБЛ. Например, общеизвестно, что с увеличением возраста прогрессирующе снижается функция легких. Все большее внимание уделяют изучению гендерных различий в течении и лечении заболевания [5]. Важнейшим компонентом, влияющим на течение ХОБЛ, является наличие сопутствующих заболеваний. В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска кардиоваскулярных осложнений является жесткость центральных артерий. Изучение параметров артериальной ригидности (АР) является не только важным аспектом оценки состояния пациента, но и маркером оценки эффективности проводимой терапии.

Для изучения эластических свойств сосудов используются различные способы. В последние годы наметилась тенденция включения алгоритмов определения артериальной жесткости в приборы суточного мониторирования артериального давления (АД), однако суточная динамика АР изучена недостаточно. Программное обеспечение, созданное с применением технологии Vasotens, позволяет оценивать параметры ригидности сосудов в течение суток.

Известны работы, посвященные изучению показателей АР при различных состояниях: сердечно-сосудистых заболеваниях (атеросклероз, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), а также при сахарном диабете [6, 7]. Вместе с тем выполнено относительно небольшое количество работ, посвященных изучению механических свойств артерий у больных с респираторными заболеваниями [8–10]. В литературе отсутствуют данные по изучению суточных показателей АР у пациентов в зависимости от фенотипов ХОБЛ.

Цель исследования – изучение особенностей суточного профиля АР у мужчин с различными фенотипами ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы

В открытое исследование включены 78 мужчин с ХОБЛ и АГ, находившихся на обследовании и лечении в отделении пульмонологии Областной клинической больницы г. Саратова, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст пациентов составил 63,0 ± 8,2 года. Согласно стандартам Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ Международной инициативной группы по проблемам ХОБЛ (GOLD), II стадия заболевания констатирована у 20 больных, III стадия – у 33, IV стадия – у 25. Средняя длительность ХОБЛ составила 7,5 ± 5,2 года, средняя продолжительность АГ – 6,0 ± 5,7 года. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от фенотипов ХОБЛ: 1-ю группу составили больные с эмфизематозным типом, 2-ю группу – пациенты с бронхитическим типом. В 1-ю группу вошли 48 мужчин в возрасте 63,0 ± 8,5 года. Средняя длительность ХОБЛ достигла 6,7 ± 4,4 года, средняя продолжительность АГ – 5,8 ± 4,3 года. У 30 мужчин 2-й группы в возрасте 63,0 ± 6,8 года длительность ХОБЛ составила 7,7 ± 5,5 года, АГ – 6,5 ± 5,1 года. Пациенты обеих групп были сопо-

Таблица 1. *Характеристика больных ХОБЛ и АГ (M ± σ)*

Показатель	Эмфизематозный тип, *n* = 48	Бронхитический тип, *n* = 30
Возраст, годы	63,0 ± 8,5	63,0 ± 6,8
Длительность ХОБЛ, годы	6,7 ± 4,4	7,7 ± 5,5
Длительность АГ, годы	5,8 ± 4,3	6,5 ± 5,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,7 ± 13,2	139,8 ± 12,5
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,4 ± 7,3	85,8 ± 7,9
$ОФВ_1$, % от нормы	45,5 ± 10,1	48,6 ± 10,5

ставимы по полу, возрасту, длительности ХОБЛ и АГ, уровню систолического и диастолического АД и проводимой терапии (табл. 1). Все обследованные пациенты с ХОБЛ и АГ принимали бронхолитики, 52,4 % получали антигипертензивные препараты.

Критериями исключения явились: возраст менее 40 лет и более 80 лет, наличие сахарного диабета, ишемической болезни сердца, патологии сосудов, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии.

Группу контроля составили 22 практически здоровых мужчины без ХОБЛ и АГ. Средний возраст пациентов группы контроля составил 62,6 ± 8,2 года. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование АД и АР с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 (Петр Телегин, Россия). Для оценки АР использованы время распространения пульсовой волны (pulse transit time, PTT_2), максимальная скорость нарастания АД $(dP/dt)_{max}$, индекс отражения (augmentation index, AIx).

PTT_2 – время, за которое пульсовая волна давления проходит некоторый заданный участок артерий. Определение PTT_2 основано на идентификации отражения от бифуркации аорты в записи сфигмограммы АД. PTT_2 представляет собой время распространения пульсовой волны по соответствующим участкам артерий. PTT_2 в большей степени характеризует свойства центральных артерий.

Показатель $(dP/dt)_{max}$ отражает максимальную скорость нарастания АД в плечевой артерии. Определяется как максимальная производная давления в артерии по времени. Этот показатель косвенно отражает как АР, так и сократительную способность миокарда. Измеряется в мм рт. ст. в секунду.

AIx определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны, выраженное в процентах. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, а показатель AIx отрицательный. В случае высокой АР отраженная компонента может превышать прямую, а величина AIx становится положительной.

Нормативы для перечисленных показателей при суточном мониторировании АР пока являются предметом исследований. Тем не менее существуют нормативы для однократных измерений, которые можно применить и к средним значениям величин за время мониторирования [11]. Так, нормальным принимается значение индекса аугментации, корригированного по частоте сердечных сокращений, меньше –10 %. Значение равное или больше –10 % является патологическим [11].

Также проводилось исследование функции внешнего дыхания: спирография с проведением пробы с β_2-агонистами короткого действия, артериография, эхокардиография (ЭхоКГ), 6-минутный тест с физической нагрузкой с определением индекса десатурации, тестирование с использованием CAT-теста.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета статистических программ Statistica 7 (Statsoft). Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения (M ± σ). Использовали описательную статистику, при сравнении выборок – t-критерий Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону. Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Установлено снижение эластичности сосудистой стенки у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. Так, у больных обеих групп наблюдалось статистически значимое повышение $(dP/dt)_{max}$ по сравнению с пациентами группы контроля ($p < 0,05$; $p < 0,01$) как в дневные, так и в ночные часы (табл. 2). У пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ в дневные и ночные часы отмечалось увеличение AIx по сравнению с больными с бронхитическим типом ($p < 0,001$). Изучены циркадные изменения суточных показателей АР. Наиболее очевидные нарушения упруго-эластических свойств артерий, в частности значимое повышение AIx, установлены в ночные часы у пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ.

Патологически измененный показатель AIx определялся у большего количества обследованных 1-й группы (табл. 3). Наибольшее количество больных с увеличенным AIx отмечено в ночные часы в обеих группах (75,0 и 46,7 % в 1-й и 2-й группах соответственно). У больных 1-й группы значимо чаще отмечалось повышение AIx в дневные и ночные часы в сравнении со 2-й группой ($p < 0,01$).

Отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) повышение AIx в ночные часы как у пациентов 1-й группы (средний AIx ночью 13,3 %, днем 1,1 %), так и у пациентов 2-й группы (средний AIx ночью –7,1 %, днем –17,7 %).

Нами проведено исследование взаимосвязи суточных показателей жесткости артерий у больных ХОБЛ

Таблица 2. *Средние значения суточных показателей АР у больных с разными фенотипами ХОБЛ (M ± σ)*

Показатель	Эмфизематозный тип, *n* = 48	Бронхитический тип, *n* = 30	Группа контроля, *n* = 22
	День		
PTT_2, мс	89,6 ± 18,4$^{\#}$	89,7 ± 14,5$^{\#}$	105,3 ± 17,6
$(dP/dt)_{max}$, мм рт. ст. в секунду	510,2 ± 100,3**$^{\#}$	596,0 ± 157,8$^{\#\#}$	391,4 ± 82,4
AIx, %	1,1 ± 18,9***$^{\#\#\#}$	–17,7 ± 9,7$^{\#}$	–19,9 ± 17,6
	Ночь		
PTT_2, мс	98,2 ± 27,4$^{\#}$	92,8 ± 15,3$^{\#\#}$	111,5 ± 21,4
$(dP/dt)_{max}$, мм рт. ст. в секунду	440,4 ± 131,4*$^{\#}$	511,5 ± 132,7$^{\#\#}$	358,1 ± 80,3
AIx, %	13,3 ± 23,6***$^{\#\#\#}$	–7,1 ± 19,7$^{\#}$	–13,5 ± 22,8

Примечание. ** – значимость различий со 2-й группой $p < 0,05$; ** – значимость различий со 2-й группой $p < 0,01$; *** – значимость различий со 2-й группой $p < 0,001$; $^{\#}$ – значимость различий с группой контроля $p < 0,05$; $^{\#\#}$ – значимость различий с группой контроля $p < 0,01$; $^{\#\#\#}$ – значимость различий с группой контроля $p < 0,001$.*

Таблица 3. *Показатели суточного мониторирования АР у больных с разными фенотипами хронической обструктивной болезни легких*

Показатель	Эмфизематозный тип, *n* = 48		Бронхитический тип, *n* = 30	
	n	%	*n*	%
	День			
AIx 80, % норма	15	31,3	23	76,7
AIx 80, % не норма	33	68,8**	7	23,3
	Ночь			
AIx 80, % норма	12	25,0	16	53,3
AIx 80, % не норма	36	75,0**	14	46,7

Примечание. *** – значимость различий со 2-й группой $p < 0,001$; AIx 80 – индекс аугментации, корригированный по частоте сердечных сокращений.*

и АГ и клинико-патофизиологических показателей. В 1-й группе статистически значимая корреляционная зависимость обнаруживалась между PTT_2 и оценкой качества жизни пациентов с ХОБЛ согласно результатам CAT-теста ($r = –0,3$; $p < 0,05$), артериографии (с брахиальным AIx $r = 0,6$; $p < 0,001$; с аортальным AIx $r = 0,5$; $p < 0,001$). Между $(dP/dt)_{max}$ и возрастом величина корреляционной связи составила 0,3 ($p < 0,05$), SaO_2 – –0,4 ($p < 0,05$). Также корреляционная зависимость обнаруживалась между AIx и показателями артериографии, индексом массы тела (ИМТ) ($r = –0,4$; $p < 0,05$), SaO_2 ($r = –0,5$; $p < 0,01$).

У больных с бронхитическим типом ХОБЛ и АГ установлена взаимосвязь между AIx и холестерином сыворотки крови ($r = 0,7$; $p < 0,05$), длительностью АГ ($r = 0,5$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = –0,4$; $p < 0,05$), показателями артериографии (с брахиальным AIx $r = 0,4$; $p < 0,05$; с аортальным AIx $r = 0,4$; $p < 0,05$). Между $(dP/dt)_{max}$ и ИМТ величина корреляционной связи составила 0,5 ($p < 0,01$), тестом с 6-минутной ходьбой и показателями артериографии – –0,6 ($p < 0,01$). Также корреляционная зависимость обнаруживалась между PTT_2 и показателями ЭхоКГ: толщиной передней стенки правого желудочка ($r = –0,6$; $p < 0,05$), размерами правого предсердия ($r = –0,6$; $p < 0,05$); SaO_2 ($r = –0,4$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Наличие кардиоваскулярных эффектов ХОБЛ в настоящее время не вызывает сомнений. В условиях гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления, нейрогуморальной дисфункции создаются все условия для развития кардиоваскулярных нарушений, в частности для повышения ригидности сосудистой стенки, что в свою очередь является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности. На современном этапе установлено, что пациенты с разными фенотипами ХОБЛ различаются не только по основным параметрам тяжести обструктивных нарушений, стадийности ХОБЛ, но и по совокупности внелегочных системных проявлений и частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний.

Сосуды – один из главных органов-мишеней, которые поражаются при различных заболеваниях [6]. У больных ХОБЛ нарушаются механические свойства центральных артерий, что выражается в повышении АР. В литературе отсутствуют данные по изучению суточных показателей АР у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ.

В ходе данного исследования нами установлено нарушение упруго-эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. Особый интерес представляет изучение циркадных изменений суточных показателей АР. Наиболее очевидные нарушения упруго-эластических свойств артерий установлены в ночные часы у пациентов как с бронхитическим, так и с эмфизематозным типом ХОБЛ, с преобладанием пациентов 1-й группы. Полученные данные, возможно, объясняются наличием необратимых изменений сосудистой стенки, в результате чего в ночное время суток становится недостаточной полноценная релаксация, обусловленная активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

По данным литературы, возраст существенно влияет на жесткость артерий. В данной работе также выявлена взаимосвязь между возрастом и одним из наиболее значимых предикторов кардиоваскулярного риска – PTT_2 [12].

Нами выявлены некоторые взаимосвязи между показателями АР и параметрами ЭхоКГ, отражающими проявления ремоделирования правых отделов сердца (хроническое легочное сердце). Данные взаимосвязи более характерны для пациентов с бронхитическим типом ХОБЛ.

Необходимо дальнейшее исследование показателей АР у больных ХОБЛ.

Заключение

У больных с различными фенотипами ХОБЛ отмечалось нарушение эластических свойств артерий. Преимущественные нарушения, в частности повышение среднего значения AIx, увеличение количества пациентов с патологическим показателем AIx, отмечались у пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ. Наблюдались циркадные изменения суточных показателей АР с преимущественным нарушением жесткости сосудов в ночные часы. Наибольшие изменения АР в ночные часы выявлены у пациентов с эмфизематозным типом. По данным корреляционного анализа, у больных с различными фенотипами ХОБЛ суточные показатели АР имели статистически значимую взаимосвязь с большинством клинико-анамнестических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2011. Available from: http://www.goldcopd.org.
2. Королева А.А., Журавков Ю.Л. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких. Военная медицина 2013;2(27):41–53. [Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. Voennaya meditsina = Military Medicine 2013;2(27):41–53. (In Russ.)].
3. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(5):598–604.
4. Ли В.В., Задионченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония – метафизика и диалектика. CardioСоматика 2013;(1):5–10. [Lee V.V., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: metaphysics and dialectics. CardioSomatics 2013;(1):5–10. (In Russ.)].
5. Jennings J.H., Digiovine B., Obeid D., Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. Lung 2009;187(2):128–35.
6. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. Сердце 2006;5(2):65–9. [Orlova Ya.A., Ageyev F.T. Arterial rigidity as an integral indicator of cardiac risk: physiology, methods of assessment and medicamental correction. Serdtse = Heart 2006;5(2):65–9. (In Russ.)].
7. Ребров А.П., Никитина Н.М., Каролі Н.А. и др. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив 2009;81(3):54–7. [Rebrov A.P., Nikitina N.M., Karoli N.A. et al. Arterial rigidity depending on availability of cardiac risk factors. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive 2009;81(3):54–7. (In Russ.)].
8. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2008;(1):45–50. [Heltzer B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Arterial rigidity assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pul'monologiya = Pulmonology 2008;(1):45–50. (In Russ.)].
9. Каролі Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких. Клиническая медицина 2012;90(9):38–42. [Karoli N.A., Dolishnaya G.R., Rebrov A.P. Arterial rigidity of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2012;90(9):38–42. (In Russ.)].
10. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? Пульмонология 2011;(6):73–9. [Makarova M.A., Avdeyev S.N., Chuchalin A.G. Arterial rigidity and endothelial dysfunction of patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is the primary factor? Pul'monologiya = Pulmonology 2011;(6):73–9. (In Russ.)].
11. Руководство пользователя ПО BPLab v.3.0 (редакция 04.2009). Часть 1. Нижний Новгород, 2009. [BPLab v.3.0 (version 04.2009) Software User Manual. Part 1. Nizhny Novgorod, 2009. (In Russ.)].
12. Кочкина М.С., Затейщиков А.А., Сидоренко Б.А. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. Кардиология 2005;45(1):64–72. [Kochkina M.S., Zateyshchikov A.A., Sidorenko B.A. Arterial rigidity measurement and its clinical significance. Kardiologiya = Cardiology 2005;45(1):64–72. (In Russ.)].

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

НОМЕНКЛАТУРА И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.В. Клеменов

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница №30»;
Россия, 603157, Нижний Новгород, ул. Березовская, 85а

Контакты: *Алексей Викторович Клеменов klemenov_av@list.ru*

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – генетически и клинически разнородная группа заболеваний, объединенная общностью врожденных нарушений волокнистых структур соединительной ткани. Долгое время из всего клинического многообразия ННСТ в сфере внимания медицинской общественности находились лишь дифференцированные моногенные синдромы, имеющие согласованные рекомендации по диагностике. Многочисленные неклассифицируемые формы патологии (диспластические фенотипы) не принимались во внимание при оценке индивидуального прогноза и определении лечебной тактики. Отсутствие четкой дефиниции и утвержденного алгоритма диагностики ННСТ затрудняло изучение их истинной распространенности в популяции, сопоставление литературных данных и конструктивное обсуждение разнообразных научных и практических аспектов этой патологии. Попытка систематизации отдельных клинических вариантов ННСТ и формулировки их диагностических критериев была предпринята в Национальных рекомендациях комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, принятых в 2009 г. и пересмотренных в 2012 г. В статье приведены современные представления о номенклатуре ННСТ, рассмотрены диагностические критерии как классифицируемых моногенных синдромов (синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов), так и неклассифицируемых диспластических фенотипов (MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип). Перечисленные патологические состояния представлены в виде непрерывного перечня, составленного по мере уменьшения клинической выраженности их проявлений и прогностического значения (фенотипический континуум по M.J. Glesby и R.E. Pyentz): от моногенных синдромов через диспластические фенотипы к неклассифицируемому фенотипу. Подчеркнуты трудности клинической идентификации ННСТ, связанные с неспецифичностью внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани и определенной условностью диагностических критериев. Отражены дискуссионные вопросы диагностики и трактовки клинического значения отдельных ННСТ.

Ключевые слова: *наследственные нарушения соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, MASS-фенотип, пролапс митрального клапана, гипермобильность суставов, диспластические синдромы и фенотипы, номенклатура, диагностика, фенотипический соединительнотканный континуум*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-42-49

HEREDITARY CONNECTIVE TISSUE DISORDERS: NOMENCLATURE AND DIAGNOSTIC ALGORITHM

A.V. Klemenov

Nizhny Novgorod Regional City Clinical Hospital Thirty; 85a Berezovskaya St., Nizhny Novgorod, 603157, Russia

Hereditary connective tissue disorders (HCTDs) are a genetically and clinically diverse group of diseases, which encompasses common congenital disorders of fibrous connective tissue structures. Out of the whole variety of the clinical manifestations of NCTDs, only differentiated monogenic syndromes with the agreed guidelines for their diagnosis have been long the focus of the medical community's attention. Many unclassified forms of the pathology (dysplasia phenotypes) have been disregarded while assessing a person's prognosis and defining treatment policy. With no clear definition of NCTDs or their approved diagnostic algorithm, it is difficult to study their real prevalence in the population, to compare literature data, and to constructively discuss various scientific and practical aspects of this disease. Efforts to systematize individual clinical types of NCTD and to formulate their diagnostic criteria are set forth in the All-Russian Research Society Expert Committee national guidelines approved in 2009 and revised in 2012. The paper gives current views on the nomenclature of NCTDs, considers diagnostic criteria for both classified monogenic syndromes (Marfan's syndrome, Ehlers–Danlos' syndrome, MASS phenotype, primary mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome) and unclassified dysplasia phenotypes (MASS-like phenotype, marfanoid appearance, Ehlers–Danlos-like phenotype, benign joint hypermobility syndrome, unclassified phenotype). The above abnormalities are presented as a continuous list drawn up in the decreasing order of the degree of their clinical manifestations and prognostic value (the phenotypic continuum described by M.J. Glesby and R.E. Pyentz): from monogenic syndromes through dysplasia phenotypes to an unclassified phenotype. Emphasis is laid on the clinical NCTD identification difficulties associated with the lack of specificity of external and visceral markers of connective tissue asthenia and with the certain conventionality of NCTD diagnostic criteria. Debatable problems in the diagnosis and interpretation of the clinical significance of individual NCTDs are represented.

Key words: *hereditary connective tissue disorders, Marfan's syndrome, Ehlers–Danlos' syndrome, MASS phenotype, mitral valve prolapse, joint hypermobility syndrome, dysplasia syndromes and phenotypes, nomenclature, diagnosis, phenotypic connective tissue continuum*

Введение

В последние годы большую научную и практическую значимость приобрела проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ). Известные под многочисленными наименованиями: «дисплазия соединительной ткани», «врожденная мезенхимальная недостаточность», «синдром соединительнотканной дисплазии», «"слабость" соединительной ткани», ННСТ представляют собой генетически и клинически разнородную группу заболеваний, объединенных общностью врожденных нарушений соединительной ткани, прежде всего ее волокнистых структур. Отсутствие четкой дефиниции и принятого алгоритма диагностики этих состояний затрудняло изучение их истинной распространенности в популяции, сопоставление литературных данных и конструктивное обсуждение проблемы ННСТ, в том числе и на международном уровне. Первая попытка систематизации отдельных клинических вариантов ННСТ и формулировки их диагностических критериев была предпринята в Национальных рекомендациях комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, принятых в 2009 г. [1] и пересмотренных в 2012 г. [2]. По замыслу разработчиков рекомендации призваны обеспечить практических врачей единой терминологией, идеологией понимания и методологией диагностики ННСТ и устранить тот «научно-практический хаос» [3] в обобщении накопленных научных данных, который существовал в нашей стране до недавнего времени.

Классификация наследственных нарушений соединительной ткани

В соответствии с современными представлениями принято выделять 2 категории ННСТ: классифицируемые (имеющие согласованные рекомендации по диагностике) и неклассифицируемые (диспластические фенотипы). Согласованные рекомендации по диагностике имеют моногенные синдромы, обусловленные мутацией генов белков внеклеточного матрикса, рецепторов ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ и внесенные в базу данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Национального центра по вопросам биотехнологической информации. К настоящему времени число классифицируемых ННСТ достигает 256 [4], наиболее известными и клинически значимыми из них являются синдромы Марфана и Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов.

Неклассифицируемые ННСТ имеют мультифакториальную природу и не подходят под согласованные критерии диагностики. В повседневной практике они встречаются гораздо чаще, их клиническое многообразие систематизировано в следующие варианты: MASS-подобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсоподобный фенотип, доброкачественная гипермобильность суставов, неклассифицируемый фенотип и повышенная диспластическая стигматизация. Первые два из них фенотипически напоминают синдром Марфана, два следующие близки синдрому Элерса–Данло, не отвечая полностью критериям диагноза указанных состояний.

В основу клинической диагностики как классифицируемых, так и неклассифицируемых ННСТ положена совокупность внешних и висцеральных фенотипических проявлений «слабости» соединительной ткани (табл. 1). Количество и характер выявленных признаков у конкретного пациента позволяют диагностировать тот или иной вариант соединительнотканной патологии.

Синдром Марфана

Синдром Марфана – аутосомно-доминантная патология, в основе которой лежат мутации гена фибриллина-1 (*FBN1*). Фибриллин составляет основу эластических волокон; его особенно много в межклеточном матриксе сосудистой стенки, связках, анатомических структурах глазного яблока. Мутации гена *FBN1* приводят к неполноценности фибриллина и нарушению архитектоники и функции перечисленных органов и тканей. Примерно в 1/4 случаев синдром Марфана возникает в результате новых мутаций.

Несмотря на очевидные успехи медикаментозной терапии и хирургических методов лечения, синдром Марфана продолжает представлять серьезную проблему в связи с риском расслоения аорты, угрожающего по крайней мере каждому десятому больному в возрасте до 40 лет [5]. Установление патогенетической роли трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) позволило лучше понять происхождение известных клинических проявлений синдрома Марфана и обозначить новые перспективы консервативного лечения данной патологии с применением фармакологических средств, уменьшающих концентрацию TGF-β [6–8].

Диагностика синдрома Марфана основана на Гентских критериях (Ghent nosology, 1996, 2010 г.), в последней версии которых было отменено деление на большие и малые признаки, исключен ряд малых признаков [9]. Одновременно было выделено 2 наиболее специфичных признака – дилатация и/или расслоение аорты

Таблица 1. *Признаки ННСТ [1, 2]*

Внешние ННСТ	Висцеральные ННСТ
Костные: • килевидная деформация грудной клетки; • воронкообразная деформация грудной клетки; • долихостеномелия; • арахнодактилия; • сколиоз или спондилолистез; • кифоз или кифосколиоз; • ограничение выпрямления локтя до 170° и более; • протрузия вертлужной впадины любой степени; • высокое арковидное небо; • деформации черепа: долихоцефалия, энофтальм, антимонголоидный разрез глаз, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия; • нарушение роста и скученность зубов; • прямая спина (отсутствие физиологических изгибов позвоночника); • повышенная ломкость костей. ***Кожные:*** • повышенная (> 3 см) растяжимость кожи; • тонкая, легко ранимая кожа; • атрофические стрии (не вызванные ожирением или беременностью); • бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос; • широкие атрофические рубцы по типу папиросной бумаги; • келоидные рубцы. ***Мышечные:*** • мышечная гипотония и/или гипотрофия; • грыжи и пролапсы органов и/или послеоперационные грыжи. ***Суставные:*** • гипермобильность суставов (по P. Beighton); • вальгусная деформация стопы; • продольное и/или поперечное плоскостопие; • спондилез; • привычные вывихи, подвывихи. ***Глазные:*** • подвывих хрусталика; • миопия (3 диоптрии и более); • голубые склеры; • аномально плоская роговица; • увеличение длинной оси глазного яблока; • гипоплазия радужной оболочки; • эпикантус	***Сердечно-сосудистая система:*** • расширение восходящего отдела аорты; • пролапс митрального клапана; • малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, ложные хорды и множественные аномальные трабекулы левого желудочка; • расширение ствола легочной артерии при отсутствии легочного стеноза или любой другой очевидной причины в возрасте до 40 лет; • кальциноз митрального кольца в возрасте до 40 лет; • расширение либо расслоение грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет; • варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте; • варикоцеле; • легкое образование гематом при незначительных травмах. ***Бронхолегочная система:*** • трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов); • трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия; • апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически; • спонтанный пневмоторакс. ***Органы брюшной полости, малого таза и почек:*** • птозы органов брюшной полости и почек; • диафрагмальная грыжа; • несостоятельность кардии желудка; • дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника; • аномалии желчного пузыря; • долихосигма; • недостаточность баугиниевой заслонки; • пролапс гениталий у женщин; • удвоение чашечно-лоханочного аппарата

и эктопия хрусталика, и предложена балльная оценка остальных признаков для расчета степени системного вовлечения соединительной ткани (табл. 2). В отсутствие семейного анамнеза диагноз синдрома Марфана может быть установлен при расширении корня аорты и эктопии хрусталика либо при сочетании расширения аорты с мутацией гена *FBN1* или с совокупностью признаков системного вовлечения соединительной ткани на 7 и более баллов. При отягощенном семейном анамнезе диагноз правомерен, если выявляется один из специфичных признаков или системное вовлечение соединительной ткани составляет 7 баллов и более. Достоинства и ограничения пересмотренной версии Гентских критериев продолжают обсуждаться. Сравнение диагностической ценности новых и старых Гентских критериев у пациентов с подтвержденной мутацией гена *FBN1* показало их сопоставимость [10]. Вместе с тем возможна гиподиагностика патологии из-за недооценки значения эктазии твердой мозговой оболочки и дилатации аорты у пациентов с высоким показателем площади поверхности тела [11].

Марфаноидная внешность

Марфаноидная внешность характеризуется исключительно признаками вовлечения костной системы (не менее 4 признаков [12]) при отсутствии висцеропатий. Допускаются менее строгие скелетные изменения, чем те, что необходимы для констатации синдрома Марфана, однако наличие долихостеномелии и арахнодактилии признается обязательным. Представления о безобидном, чисто косметическом характере марфаноидной внешности (ввиду отсутствующих по определению изменений внутренних органов), вероятно, будут пересмотрены в свете последних данных. Показано, что лица молодого возраста с марфаноидной внешностью достоверно отличаются от своих сверстников

Таблица 2. *Балльная оценка системного вовлечения соединительной ткани*

Признаки	Баллы
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронкообразная деформация или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное отношение верхнего сегмента тела к нижнему, увеличенное отношение размаха рук к росту и не тяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (3 из 5): долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия	1
Кожные стрии	1
Миопия более 3 диоптрий	1
Пролапс митрального клапана	1

более высоким уровнем симпатоадреналовой активности и более существенными (хотя и не выходящими за пределы нормы) значениями диаметра корня аорты, толщины стенок и массы миокарда левого желудочка [13]. Заслуживает внимания взгляд на марфаноидную внешность как предиктор мерцательной аритмии и дегенеративного аортального стеноза [14, 15].

MASS-фенотип

MASS-фенотип (или марфаноподобный синдром) – акроним, обозначающий пролапс митрального клапана (mitral valve prolapse), расширение аорты (aortic dilatation), изменения кожи (skin) и костей скелета (skeleton). MASS-фенотип можно диагностировать при пограничном расширении корня аорты, наличии хотя бы одного скелетного проявления и признаков системного вовлечения соединительной ткани на 5 и более баллов. Поскольку MASS-фенотип, как и синдром Марфана, может быть вызван гетерозиготными мутациями гена *FBN1*, его трудно отличить от синдрома Марфана с неполным набором признаков или от «возникающего» синдрома Марфана при обследовании отдельного индивидуума, особенно ребенка.

Рис. 1. *Пролапс задней створки митрального клапана (двухмерная эхокардиограмма, собственное наблюдение)*

MASS-подобный фенотип

MASS-подобный фенотип (или марфаноподобный фенотип) характеризуется пограничным значением размера корня аорты в сочетании с миопией и/или пролапсом митрального клапана и наличием признаков системного вовлечения соединительной ткани менее 5 баллов (в отличие от MASS-фенотипа, при котором – 5 баллов и более).

Первичный пролапс митрального клапана

Пролапс митрального клапана представляет собой широкий спектр состояний в диапазоне от гемодинамически значимой митральной недостаточности до варианта нормы. Формально он констатируется при максимальном систолическом смещении одной или обеих створок митрального клапана за линию клапанного кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм (рис. 1). Причины митрального пролабирования могут быть различны и касаться изменений любых анатомических элементов митрального клапанного аппарата – клапанных створок, сухожильных хорд, папиллярной мускулатуры, миокарда левого желудочка.

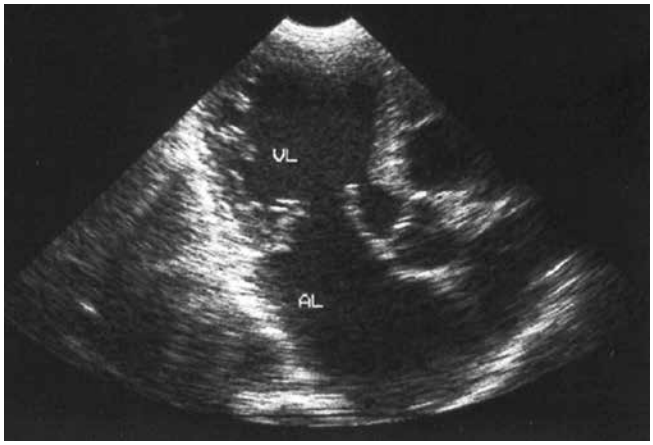

Рис. 2. *Миксоматозная дегенерация задней створки митрального клапана (двухмерная эхокардиограмма, собственное наблюдение)*

К **первичному пролапсу митрального клапана** как варианту ННСТ относятся лишь те формы пролабирования, морфологическим субстратом которых выступает миксоматоз клапанных створок, отражающий дезорганизацию коллагеновых фибрилл и накопление в них кислых гликозаминогликанов. При эхокардиографии такие створки выглядят утолщенными, рыхлыми, с пониженной эхогенностью (рис. 2). Иным клиническим подтверждением принадлежности первичного пролапса митрального клапана к ННСТ являются признаки системного вовлечения соединительной ткани.

Первичный пролапс митрального клапана является самым распространенным из классифицируемых ННСТ. При этом частота его выявления существенно зависит от выбранного диагностического порога глубины пролабирования, толщины створок, а также возраста лиц, вошедших в выборку. У лиц молодого возраста при использовании ультразвукового порога в 2 мм и более пролапс диагностировался в 10 % случаев, 3 мм и более – в 4,3 % случаев [16, 17]. По данным Фремингемского исследования (Framingham Heart Study), распространенность пролапса митрального клапана составила 2,4 %, а классического (с миксоматозной дегенерацией створок) – всего 1,3 % [18]. Прежние сведения о более высокой распространенности пролапса митрального клапана являлись следствием его гипердиагностики на заре внедрения в клиническую практику эхокардиографии, экстраполяции результатов отдельных наблюдений на популяцию в целом и отсутствия однозначных критериев диагноза.

К настоящему времени разработаны четкие диагностические критерии пролапса митрального клапана, а также выделены варианты патологии, ассоциированные с различной степенью риска и разным прогнозом, в том числе серьезным. При стратификации риска существенны показатели глубины пролабирования, толщины створок и степени митральной регургитации. При высокой степени митральной регургитации и толщине створки более 5 мм (признак ее миксоматозной дегенерации) вероятность гемодинамических расстройств достоверно повышается. Пациенты без утолщения клапанных створок могут быть отнесены к группе низкого риска с благоприятным прогнозом. Вместе с тем «клапанный» механизм не является единственной причиной неблагоприятных клинических последствий первичного пролапса митрального клапана. Нарушения общей гемодинамики при данной патологии могут реализовываться не только посредством митральной недостаточности, но и через диастолическую дисфункцию и снижение сократительной способности миокарда, связанные с поражением интрамиокардиальной соединительной ткани [17, 19].

Первичный пролапс митрального клапана следует отличать от митрального пролапса как частного проявления синдрома Марфана или MASS-фенотипа. Дифференциальными критериями являются диаметр аорты и количество признаков системного вовлечения соединительной ткани.

Синдром Элерса–Данло

Синдром Элерса–Данло – гетерогенная группа патологических состояний с различными типами наследования и общими клиническими проявлениями в виде избыточной подвижности суставов и повышенной эластичности кожи. В основе этих изменений лежат мутации генов коллагенов, протеогликанов и тенасцина-Х или ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации коллагена. Диагностика синдрома Элерса–Данло основана на Вильфраншских критериях (Villefranche nosology, 1997) [20]. Вместо ранее признаваемых 10 типов болезни в настоящее время принято выделять 6: классический, гипермобильный, сосудистый, кифосколиотический, артрохалазийный и дерматоспараксический; для каждого из них определены большие и малые диагностические критерии. Наиболее распространенным считается классический тип синдрома, на его долю приходится до 90 % больных; приблизительно у половины из них идентифицируется мутация в гене коллагена V типа (*COL5A1* или *COL5A2*) [21]. Большими критериями классического типа синдрома Элерса–Данло являются: повышенная растяжимость кожи, гипермобильность суставов и широкие атрофические рубцы; наличия хотя бы одного из этих маркеров достаточно для клинической диагностики.

В отсутствие больших критериев синдрома Элерса–Данло, но при явном вовлечении кожи (не менее 2 признаков; см. табл. 1) имеются основания констатировать **элерсоподобный фенотип.**

Синдром гипермобильности суставов

В основе синдрома гипермобильности суставов лежат мутации генов, кодирующих различные компоненты межклеточного матрикса, приводящие к слабо-

Таблица 3. *Девятибалльная шкала гипермобильности суставов по P. Beighton [22]*

Тест	Баллы	
	справа	слева
Пассивное отгибание V пальца в пястно-фаланговом суставе более чем на 90°	1	1
Пассивное приведение I пальца к ладонной поверхности руки	1	1
Пассивное разгибание локтевого сустава более 10°	1	1
Пассивное разгибание коленного сустава более 10°	1	1
Касание ладонями пола при выпрямленных коленях	1	

сти суставных связок. Синдром характеризуется избыточным диапазоном движений в суставах, сопровождающимся клинической симптоматикой в виде привычных вывихов и/или артралгий.

Для диагностики гипермобильности суставов используется 9-балльная шкала P. Beighton, предусматривающая оценку способности выполнения 4 парных движений и 1 непарного (табл. 3 [22]). Сопоставление шкалы P. Beighton с ранее используемыми шкалами (Carter and Wilkinson, Rotès-Quérol) продемонстрировало ее валидность [23]. Гипермобильность суставов, составляющая не менее 4 баллов по шкале P. Beighton, и артралгия не менее чем в 4 суставах продолжительностью от 3 мес являются большими диагностическими критериями данной патологии. Основной клинической проблемой, связанной с гипермобильностью суставов, считается хронический болевой синдром, часто провоцирующий депрессию и тревогу и нередко выступающий причиной диагностических ошибок. Предполагаемая связь между гипермобильностью суставов и остеоартрозом до сих пор остается недоказанной.

Поскольку «слабость» связочного аппарата является универсальным признаком «слабости» соединительной ткани, синдром гипермобильности суставов исключается при констатации синдромов Марфана или Элерса–Данло.

Выявление избыточного диапазона движений в суставах, но не сопровождающегося клинической симптоматикой, дает основание говорить о **доброкачественной гипермобильности суставов**, которая оказалась наиболее частым диспластическим фенотипом. Поскольку разброс показателей распространенности доброкачественной гипермобильности суставов, при-

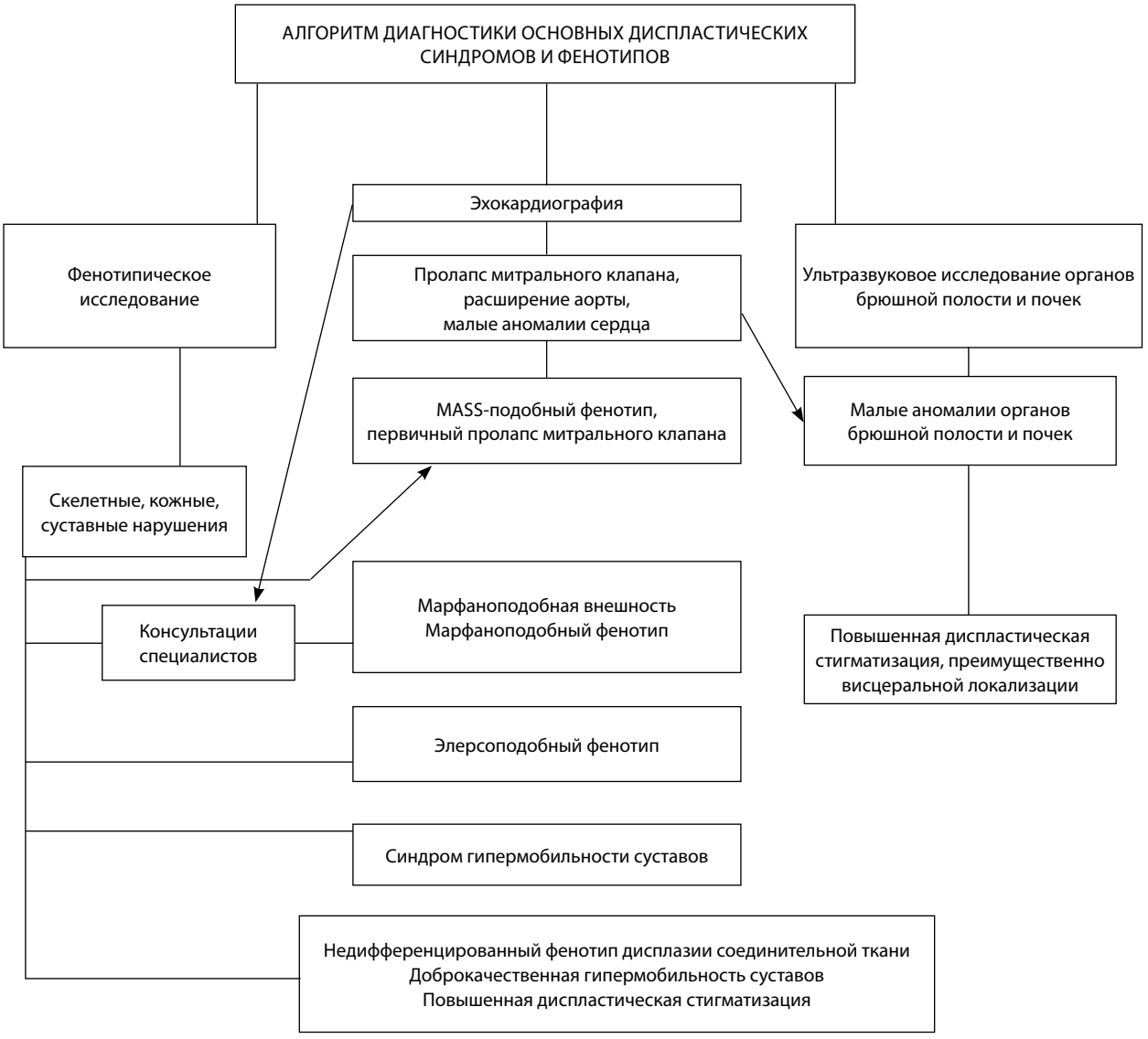

Рис. 3. *Алгоритм диагностики ННСТ [1]*

водимых разными авторами, велик (от 4–13 до 44–50 %) [12, 24, 25], обсуждается необходимость ужесточения ее диагностических критериев.

Неклассифицируемый фенотип

К неклассифицируемому фенотипу предложено относить случаи выявления не менее 6 малых внешних и/или висцеральных признаков врожденной «слабости» соединительной ткани, не попадающих под критерии других вышеназванных синдромов и фенотипов. Внимание к нему проявлено в связи с его распространенностью; клиническое значение этого фенотипа нуждается в уточнении.

В последней редакции российских рекомендаций по ННСТ [2] в качестве отдельных диспластических фенотипов были выделены повышенная диспластическая стигматизация и повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация. Под **повышенной диспластической стигматизацией** понимается наличие от 3 до 5 внешних признаков дисплазии, под **повышенной, преимущественно висцеральной, диспластической стигматизацией** – аналогичное количество малых аномалий сердца и/или других внутренних органов (дистопия почек, висцероптоз и др.). В предыдущей версии рекомендаций указанные состояния были отнесены в рубрику «не требующих вынесения в диагноз». Внимание к ним проявлено в связи с распространенностью подобных клинических ситуаций и неоднозначностью прогноза, хотя и предполагается, что эти фенотипы наиболее безобидны.

Нетрудно заметить, что клиническая диагностика как классифицируемых, так и неклассифицируемых ННСТ базируется на одних и тех же принципах; отличие заключается в менее высоком диагностическом пороге фенотипических проявлений для неклассифицируемых ННСТ. Неспецифичность внешних и висцеральных маркеров «слабости» соединительной ткани, известная условность диагностических критериев диспластических фенотипов (некоторые из которых отличаются не качественно, а количественно – по числу обнаруженных признаков) затрудняют распознавание отдельных вариантов патологии. В процессе клинической диагностики предложено руководствоваться своеобразной иерархией ННСТ: от наиболее значимых моногенных синдромов через диспластические фенотипы к повышенной диспластической стигматизации (рис. 3 [1]). Вслед за M.J. Glesby и R.E. Pyeritz этот непрерывный перечень патологических состояний принято обозначать понятием «фенотипический континуум» [26]. В соответствии с подобным подходом наличие признаков синдромов Марфана или Элерса–Данло отрицает диагнозы иных моногенных синдромов (MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов) и тем более любых неклассифицируемых ННСТ. Выявление наряду с пролапсом митрального клапана пограничного расширения корня аорты и костно-суставных изменений (атрибутов MASS-фенотипа) в равной мере исключает как первичный пролапс митрального клапана, так и марфаноидную внешность, характеризующуюся отсутствием висцеропатий. Пролапс митрального клапана с миксоматозно измененными створками отвергает заключение о любом из диспластических фенотипов. Сопровождающийся клинической симптоматикой избыточный диапазон движений в суставах подразумевает синдром гипермобильности суставов, но никак не их доброкачественную гипермобильность. Возможность классифицировать диспластический фенотип как марфано- или элерсоподобный, марфаноидную внешность или доброкачественную гипермобильность суставов, естественно, не дает оснований констатировать неклассифицируемый фенотип. Последний, в свою очередь, исключает повышенную диспластическую стигматизацию, плавно перетекающую в норму и завершающую фенотипический континуум.

Заключение

Таким образом, ННСТ представляют собой обширную и неоднородную по симптоматике и прогнозу группу патологических состояний, границы между которыми не всегда четко очерчены. Сложившаяся к настоящему времени и отраженная в Национальных рекомендациях номенклатура ННСТ может показаться избыточной, а алгоритм дифференциальной диагностики – слишком сложным, но их появление, вне всякого сомнения, методологически оправданно и значимо для дальнейшего изучения клинической и прогностической роли врожденных нарушений соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009;8(S5):2–24. [Hereditary connective tissue disorders. Russian recommendations. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2009;8(S5):2–24. (In Russ.)].
2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр). Российский кардиологический журнал 2013;1(прил 1):1–32. [Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnostics and treatment. Russian recommendations (I review). Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal 2013; 1(Suppl 1):1–32. (In Russ.)].
3. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Системные дисплазии соединительной ткани: актуаль-

ность проблемы в клинике внутренних болезней. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2011;26(3/2):9–12. [Yakovlev V.M., Nechayeva G.I. Systemic cases of connective tissue dysplasia: actuality of the problem in internal diseases clinic. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) = Siberian Medical Journal (Tomsk) 2011;26(3/2):9–12. (In Russ.)].
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Manual for physicians. St. Petersburg: Elbi-SPb, 2009. (In Russ.)].
5. Cook J.R., Ramirez F. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects of the Marfan syndrome. Adv Exp Med Biol 2014;802:77–94.
6. Gillis E., Van Laer L., Loeys B.L. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. Circ Res 2013;113(3):327–40.
7. Benke K., Ágg B., Szilveszter B. et al. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. Cardiol J 2013;20(3):227–34.
8. Franken R., den Hartog A.W., de Waard V. et al. Circulating transforming growth factor-β as a prognostic biomarker in Marfan syndrome. Int J Cardiol 2013;168(3):2441–6.
9. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010;47(7): 476–85.
10. Faivre L., Collod-Beroud G., Adès L. et al. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? Clin Genet 2012;81(5):433–42.
11. Radonic T., de Witte P., Groenink M. et al. Critical appraisal of the revised Ghent criteria for diagnosis of Marfan syndrome. Clin Genet 2011;80(4):346–53.
12. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. Итоги и перспективы. Российский кардиологический журнал 2013;(4):38–44. [Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reyeva S.V. et al. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders. Results and prospects. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal 2013;(4):38–44. (In Russ.)].
13. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В. и др. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью. Вестник аритмологии 2010;(59):47–52. [Zemtsovskiy E.V., Malev E.G., Reyeva S.V. et al. On the frequency of cardiac arrhythmias and their variability indicators regarding patients with marfanoid appearance. Vestnik aritmologii = Arrhythmology Herald 2010;(59):47–52. (In Russ.)].
14. Давтян К.У., Лобанов М.Ю. Роль наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения. Артериальная гипертензия 2008;14(2 прил 2):5–10. [Davtyan K.U., Lobanov M.Yu. Role of hereditary violations of structure and functions of connective tissues in development of atrial fibrillation paroxysms of patients with ischemic heart disease and effort angina. Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2008;14(2 Suppl 2):5–10. (In Russ.)].
15. Парфенова Н.Н., Хасанова С.И., Митрофанова Л.Б. и др. Роль наследственных механизмов в возникновении склеродегенеративных поражений аортального клапана. Российский кардиологический журнал 2013;(1):50–3. [Parfyonova N.N., Khasanova S.I., Mitrofanova L.B. et al. Role of hereditary mechanisms in arising of sclera-degenerative aortic valve lesions. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal 2013;(1):50–3. (In Russ.)].
16. Малев Э.Г., Желнинова Т.А., Пулит В.В. и др. Распространенность пролапса митрального клапана в российской популяции. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова 2011;(5):113–8. [Malev E.G., Zhelninova T.A., Pulit V.V. et al. Distribution of the mitral valve prolapse among the population of Russia. Bulleten' federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova = Bulletin of the V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center 2011;(5):113–8. (In Russ.)].
17. Малев Э.Г., Реева С.В., Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Современные подходы к диагностике и оценке распространенности пролапса митрального клапана у лиц молодого возраста. Российский кардиологический журнал 2010;(1):35–41. [Malev E.G., Reyeva S.V., Timofeyev E.V., Zemtsovskiy E.V. Modern approaches to diagnostics and assessment of distribution of the mitral valve prolapse of young persons. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Cardiological Journal 2010;(1):35–41. (In Russ.)].
18. Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol 2002;40(7): 1298–304.
19. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. Immunology 2006;118(1):10–24.
20. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998;77(1):31–7.
21. Morais P., Ferreira O., Magina S. et al. Classic Ehlers–Danlos syndrome: case report and brief review of literature. Acta Dermatovenerol Croat 2013;21(2): 118–22.
22. Grahame R., Bird H.A., Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). J Rheumatol 2000;27(7): 1777–9.
23. Remvig L., Jensen D.V., Ward R.C. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. J Rheumatol 2007;34(4):798–803.
24. Seckin U., Tur B.S., Yilmaz O. et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. Rheumatol Int 2005;25(4):260–3.
25. Kwon J.W., Lee W.J., Park S.B. et al. Generalized joint hypermobility in healthy female koreans: prevalence and age-related differences. Ann Rehabil Med 2013; 37(6):832–8.
26. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262(4):523–8.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

АНАСТОМОЗ МАРТИНА–ГРУБЕРА И ЕГО КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

И.Г. Михайлюк

Кафедра нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

***Контакты:** Игорь Геннадьевич Михайлюк mail@dr-mig.ru*

Соединение между срединным и локтевым нервами на предплечье, известное как анастомоз Мартина–Грубера, широко распространено в общей популяции. Несмотря на то, что это соединение описано анатомами еще в XVIII веке, его значение было оценено лишь недавно в связи с широким распространением в клинической практике методов электрофизиологического исследования. Однако в отечественной литературе аспекты его практического значения описаны недостаточно и до сих пор. В настоящей статье рассматриваются вопросы распространенности данного анастомоза, его анатомическая и электрофизиологическая классификации, варианты иннервации мышц кисти, осуществляющиеся через него, описываются электрофизиологические способы и критерии его диагностики, включая технику коллизии, у здоровых лиц, а также у пациентов с поражением срединного или локтевого нервов, приводится его практическое значение. Подобный ход нервных волокон через данный анастомоз может оказывать значительное влияние на клинические проявления при поражениях срединного и локтевого нервов, а также на результаты их электрофизиологического исследования. Анастомоз Мартина–Грубера обеспечивает вариабельность иннервации мышц кисти, что может затруднять топическую диагностику повреждения срединного и локтевого нервов, кроме того, из-за наличия соединения между данными нервами клиническая картина может не соответствовать степени их поражения: может сохраняться функция мышц кисти при полном повреждении нерва или, наоборот, значительно нарушаться при минимальном поражении. При этом различные электрофизиологические находки при обследовании пациентов с патологией срединного или локтевого нервов в условиях функционирующего анастомоза могут также затруднять интерпретацию полученных данных. Таким образом, знания об анатомии и физиологии соединения Мартина–Грубера необходимы как электрофизиологу для верной трактовки полученных в ходе исследования данных, так и клиницисту для точной диагностики патологии срединного и локтевого нервов и выбора верной тактики лечения.

***Ключевые слова:** анастомоз Мартина–Грубера, срединный нерв, локтевой нерв, электрофизиологическое исследование, техника коллизии, нейропатия, синдром запястного канала, иннервация мышц кисти, чувствительная иннервация, дифференциальная диагностика*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-50-55

MARTIN–GRUBER ANASTOMOSIS AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

I.G. Mikhaylyuk

Department of Nervous System Diseases with Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

The communication between the median and ulnar nerves on the forearm, known as the Martin–Gruber anastomosis, is widespread in the general population. Despite the fact that this connection is described by anatomists in XVIII century, its importance has only recently been appreciated because of the widespread of the electrophysiological techniques in clinical practies. However, in the Russian literature aspects of its practical value described so far is not enough. This article deals with the prevalence of the anastomosis, its anatomical and electrophysiological classification, options innervation of muscles of the hand, is carried out through him, described electrophysiological methods and criteria for its diagnosis, including the collision technique, in healthy subjects and patients with lesions of the median and ulnar nerves, given its practical value. Such a course of nerve fibers through this anastomosis can have a significant impact on the clinical manifestations in patients with lesions of the median and ulnar nerves, as well as the results of an electrophysiological study. Martin–Gruber anastomosis provides variability innervation muscles of the hand, which can make it difficult topic diagnostic damage to the median and ulnar nerves, in addition, because of the connection between the nerves of the clinical presentation may not reflect the extent of their defeat: the hand muscles function can be preserved with full nerve damage or, conversely, significantly disrupted with minimal nerve lesions. Moreover, different electrophysiological findings on patients with pathology of the median or ulnar nerves in the conditions of functioning anastomosis may also complicate the interpretation of the clinical data. Thus, knowledge of the anatomy and physiology of the Martin–Gruber communication as necessary for the electrophysiologist for correct interpretation of the finding and the clinician to accurately diagnose the pathology of the median and ulnar nerves and correct choice of treatment.

***Key words:** Martin–Gruber anastomosis, median nerve, ulnar nerve, electrophysiological study, collision technique, neuropathy, carpal tunnel syndrome, hand muscles innervation, sensory innervation, differential diagnosis*

Введение

Соединение между срединным и локтевым нервами на предплечье известно анатомам с XVIII века [1]. Однако особую актуальность данные знания приобрели относительно недавно, в связи с широким распространением электрофизиологических методов исследований.

Аномальный ход волокон в составе данных анастомозов может затруднять интерпретацию результатов электрофизиологического исследования [2], а также искажать клиническую картину при поражении срединного или локтевого нервов [3, 4].

При всей актуальности данной проблемы, в отечественной литературе она практически не освещена. Этот факт в совокупности с широким распространением подобных нервных коммуникаций может создавать трудности при диагностике и лечении поражений срединного и локтевого нервов в условиях функционирующего анастомоза.

Анатомия и классификация

Впервые соединение между срединным и локтевым нервами в области предплечья шведский анатом Мартин в 1763 г. описал как ветвь, которая «иногда проходит под круглым пронатором». При этом в своей работе он не оставил никаких комментариев по поводу того, какие волокна – двигательные или чувствительные – содержит данный анастомоз и что он иннервирует. Позже, в 1870 г., Грубер, препарировав 250 предплечий, обнаружил 38 подобных соединений [1]. Впоследствии соединение срединного и локтевого нервов получило название анастомоза Мартина–Грубера.

Его распространенность, по данным анатомических исследований, различна и составляет (в скобках указано количество обнаруженных анастомозов и общее число исследованных конечностей): Gruber (1870) – 15,2 % (38/250) [4], Hirasawa (1931) – 10,5 % (13/124) [5], Srinivasan и Rhodes (1981) – 15,5 % (31/200) [6], Thomson (1983) – 15,5 % (63/406) [5], Nakashima (1993) – 21,3 % (28/108) [7], Taams (1997) – 23 % (14/112) [8], Shu et al. (1999) – 23,6 % (17/72) [9], Rodriguez-Niedenfuhr et al. (2002) – 13,6 % (19/140) [10], Prates et al. (2003) – 7,8 % (5/64) [11], Sarikcioglu et al. (2003) – 6,6 % (2/30) [5], Kazakos et al. (2005) – 8,6 % (14/163) [1], Felippe et al. (2012) – 10 % (3/30) [4]. Чаще анастомоз встречается справа [5, 7–9], в 10–40 % случаев он бывает двусторонним [1, 6, 8]. Учитывая широкую распространенность анастомоза, он рассматривается как вариант развития, а не аномалия.

Значимого преобладания встречаемости анастомоза в зависимости от пола, а также расовой принадлежности не выявлено [11]. Не исключается генетическая обусловленность наличия срединно-локтевого соединения: Crutchfield и Gutmann [12] при обследовании членов семей, где был выявлен данный анастомоз, обнаружили, что его распространенность была значительно выше, чем в общей популяции, и составляла 62 %, а Srinivasan и Rhodes [6] при исследовании плодов с трисомией 21-й пары хромосом обнаружили во всех случаях наличие двустороннего анастомоза Мартина–Грубера. Филогенетически анастомоз может рассматриваться как остатки общего вентрального нервного ствола, иннервирующего мышцы-сгибатели, присутствующего на ранних стадиях развития [1]. Факт того, что наличие анастомоза филогенетически обусловлено, подтверждают данные исследования Shu et al. [9], отмечавших его широкую распространенность у обезьян.

Единой анатомической классификации данного анастомоза не существует. Различные классификации были предложены Hirasawa [5], Srinivasan и Rhodes [6], Thomson [5], Nakashima [7], Shu et al. [9], Rodriguez-Niedenfuhr et al. [10]. Схематическое изображение различных анатомических вариантов анастомоза Мартина–Грубера представлено на рис. 1. Соотношение данных анатомических вариантов с классификациями различных авторов представлено в таблице.

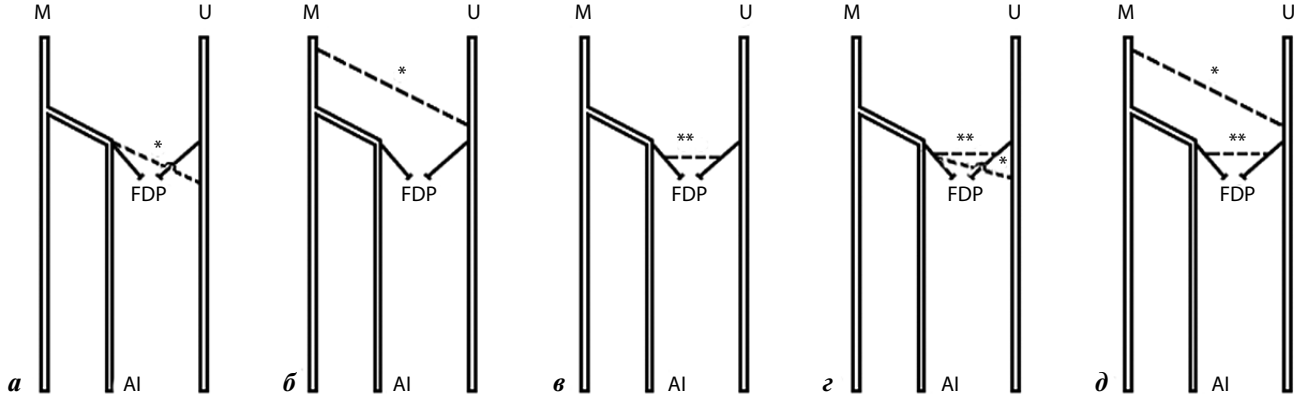

Рис. 1. *Анатомические варианты анастомоза Мартина–Грубера (*, **): а – соединение переднего межкостного (AI) и локтевого (U) нервов; б – соединение срединного (M) и локтевого нервов; в – соединение между мышечными ветвями срединного и локтевого нервов, иннервирующих глубокий сгибатель пальцев (FDP); г – соединение переднего межкостного и локтевого нервов, а также соединение между мышечными ветвями срединного и локтевого нервов, иннервирующих глубокий сгибатель пальцев (комбинация а и в); д – соединение срединного и локтевого нервов, а также соединение между мышечными ветвями срединного и локтевого нервов, иннервирующих глубокий сгибатель пальцев (комбинация б и в)*

Соотношение анатомических вариантов анастомоза Мартина–Грубера с классификациями различных авторов

Вариант (по рис. 1)	Hirasawa [5]	Srinivasan и Rhodes [6]	Thomson [5]	Nakashima [8]	Shu et al. [9]	Rodriguez-Niedenfuhr et al. [10]
а	Косой анастомоз	Типы I, II, VI	Класс I	Тип Ia	Тип I	Паттерн I (тип Ic), паттерн II
б		Тип III	Класс II	Тип Ib	Тип II	Паттерн I (типы Ia, Ib)
в	Петлевой анастомоз		Класс III	Тип II	Тип III	
г	Комбинированный анастомоз	Типы IV, V		Тип III (Ia + II или Ib + II)	Тип IVa	
д					Тип IVb	

Анастомоз в своем составе может содержать как двигательные, так и чувствительные волокна [6], в зависимости от варианта соединения. В большинстве случаев анастомоз отходит от переднего межкостного нерва [5–7, 9], соответственно, в этом случае он содержит исключительно двигательные волокна. Гораздо реже анастомоз отходит непосредственно от срединного нерва [5–7, 9], в этом случае он может содержать в своем составе чувствительные волокна [7].

Электрофизиология анастомоза в норме и при патологии

Первым, кто использовал электрофизиологическую диагностику для обнаружения анастомоза Мартина–Грубера, был Mannerfelt [13]. Распространенность анастомоза, по данным электрофизиологических исследований, составляет: Mannerfelt (1966) – 15 % (6/41) [13], Kimura et al. (1976) – 15 % (96/656) [14], Wilbourn и Lambert (1976) – 21 % (22/200) [1], Kayamori (1987) – 9,7 % (116/1200) [15], Simonetti (2001) – 57 % (24/42) [16], Erdem et al. (2002) – 27 % (27/100) [17], Sarikcioglu et al. (2003) – 3,3 % (2/60) [6], Pawara et al. (2011) – 7 % (14/200) [18].

В основе электрофизиологической диагностики наличия срединно-локтевого анастомоза и определения его типа лежит сравнение амплитуд моторного ответа (М-ответа) мышц кисти, полученных при супрамаксимальной стимуляции срединного и локтевого нервов в проксимальной (область локтя) и дистальной (область запястья) точках [2]. В случае наличия анастомоза М-ответ мышц кисти, иннервируемых им, будет выше при стимуляции срединного нерва в проксимальной точке, чем в дистальной (рис. 2), при этом М-ответ при стимуляции локтевого нерва, наоборот, будет ниже в проксимальной точке, чем в дистальной [2, 12, 19]. Значимым является отличие амплитуд при стимуляции в проксимальной и дистальной точках в 1,2 раза. При этом должны оцениваться именно оба нерва, так как подобные изменения изолированно одного нерва могут свидетельствовать о его поражении [2].

Такие особенности электрофизиологической картины объясняются описанным выше анатомическим

Рис. 2. *М-ответ мышц кисти при стимуляции срединного нерва в проксимальной и дистальной точках при наличии срединно-локтевого анастомоза Мартина–Грубера II типа у здорового человека*

строением срединно-локтевого соединения и связаны с тем, что в случае наличия анастомоза большинство волокон, иннервирующих мышцы кисти, в составе срединного нерва доступны стимуляции в проксимальной точке, а в составе локтевого нерва – в дистальной [2].

Из-за близкого расположения мышц кисти между собой при использовании поверхностных электродов М-ответ может регистрироваться от соседних мышц вследствие объемного распространения потенциала. Это может ошибочно трактоваться как наличие срединно-локтевого анастомоза. В таких случаях источник регистрируемого М-ответа может быть уточнен при помощи игольчатых электродов [20].

Другой техникой, помогающей определить наличие срединно-локтевого анастомоза, является техника коллизии импульсов (collision technique) [21], впервые использованная для этого Kimura в 1976 г. Суть этой техники заключается в одновременной стимуляции нерва в дистальной и проксимальной точках, в результате чего антидромный импульс из точки дистальной стимуляции блокирует встречный ортодромный импульс из проксимальной точки. Таким образом, в случае отсутствия анастомоза М-ответ на стимул в проксимальной точке не возникает, а в случае его наличия позволяет в зависимости от места стимуляции (дистальная точка срединного или локтевого нервов) выделить М-ответ от мышц, иннервируемых волокнами,

проходящими через этот анастомоз, либо, наоборот, заблокировать импульс, исключив таким образом М-ответ [20].

В результате проведенных электрофизиологических исследований было установлено, что нервные волокна, проходящие через анастомоз Мартина–Грубера от срединного к локтевому нерву, иннервируют мышцы кисти в различных комбинациях: первую тыльную межкостную мышцу, мышцы тенара и гипотенара. В соответствии с этим разработана электрофизиологическая классификация анастомоза Мартина–Грубера [19, 21, 22]:

I тип – иннервирует мышцы гипотенара;

II тип – иннервирует первую тыльную межкостную мышцу;

I + II тип – иннервирует мышцы гипотенара и тыльную межкостную мышцу;

III тип – иннервирует мышцы тенара.

Наиболее часто встречается II тип анастомоза. Так, по данным Mannerfelt [14], в 5 из 6 случаев через анастомоз иннервировалась первая тыльная межкостная мышца, в 4 – мышца, приводящая большой палец, в 2 – мышцы гипотенара. У Wilbourn и Lambert [1] из 22 обнаруженных анастомозов 21 иннервировал первую тыльную межкостную мышцу, 9 – мышцы гипотенара, 3 – мышцы тенара. У Erdem [17] из 100 обследованных конечностей 21 анастомоз иннервировал первую тыльную межкостную мышцу, 3 – мышцы гипотенара, 2 – мышцы гипотенара и первую тыльную межкостную мышцу, в 1 случае – мышцы тенара.

Сочетание анастомоза срединного и локтевого нервов с их поражением может порождать дополнительные изменения при проведении электрофизиологических исследований, вызывая затруднения при их интерпретации.

В случае синдрома запястного канала в сочетании со срединно-локтевым анастомозом при проксимальной стимуляции срединного нерва и регистрации М-ответа с мышц тенара возникает положительное начальное отклонение, которое не проявляется при стимуляции в дистальной точке [23] (рис. 3). Подобная картина также может наблюдаться как артефакт при неправильном размещении электрода. Исследование М-ответов при стимуляции срединного и локтевого нервов, описанное выше, позволяет исключить связь данных изменений с погрешностью техники проведения исследования и подтвердить таким образом наличие срединно-локтевого анастомоза. Начальное положительное отклонение, сопутствующее присутствию анастомоза, объясняется следующим: из-за блока проведения в области запястного канала проведение нервного импульса от места стимуляции до иннервируемых мышц осуществляется медленнее по аксонам, проходящим в составе срединного нерва через запястный канал, чем по аксонам, переходящим в составе анастомоза в локтевой нерв.

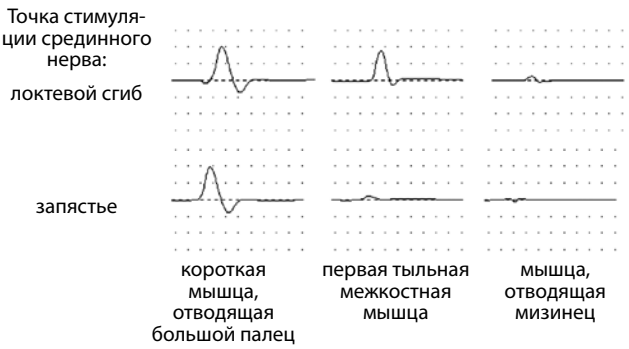

Рис. 3. *М-ответ мышц кисти при стимуляции срединного нерва в проксимальной и дистальной точках при наличии срединно-локтевого анастомоза Мартина–Грубера у пациента с синдромом запястного канала. При стимуляции в проксимальной точке М-ответу мышц тенара предшествует начальное положительное отклонение. Скорость проведения импульса искусственно увеличена и составляет 74,4 м/с (разница латентностей – 2,5; расстояние – 186 мм)*

Следующей электрофизиологической находкой при сочетании синдрома запястного канала и анастомоза Мартина–Грубера является ошибочно нормальная или незначительно сниженная проксимальная латентность М-ответа при стимуляции срединного нерва, сочетающаяся с удлинением дистальной латентности [24, 25]. Это, в свою очередь, может приводить к ошибочному расчету скорости проведения по срединному нерву (рис. 4).

Наконец, возможно появление двухкомпонентного М-ответа мышц тенара при стимуляции в проксимальной точке, который также обусловлен более медленным распространением импульса по аксонам срединного нерва через запястный канал, чем по аксонам, присоединившимся через анастомоз к локтевому нерву. При этом при стимуляции срединного нерва в дистальной точке в М-ответе компонент локтевого нерва уже отсутствует [26] (рис. 5).

В условиях поражения локтевого нерва срединно-локтевой анастомоз также может проявлять себя не-

Рис. 4. *М-ответ первой тыльной межкостной мышцы при стимуляции локтевого и срединного нервов в проксимальной и дистальной точках при наличии срединно-локтевого анастомоза Мартина–Грубера у пациента с полным рассечением локтевого нерва. М-ответ возникает при стимуляции локтевого нерва в дистальной точке, а при стимуляции в проксимальной точке – не возникает. Такой же ответ возникает при стимуляции срединного нерва в проксимальной точке*

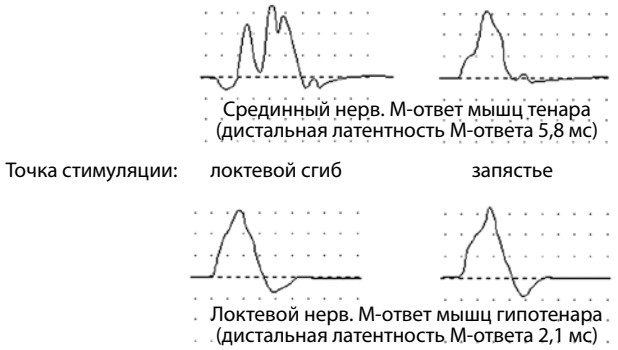

Рис. 5. *М-ответ мышц кисти при стимуляции срединного и локтевого нервов в проксимальной и дистальной точках при наличии срединно-локтевого анастомоза Мартина–Грубера у пациента с синдромом запястного канала. При стимуляции срединного нерва в проксимальной точке возникает двухфазный М-ответ, который отсутствует при стимуляции в дистальной точке*

обычными находками при исследовании проведения нервного импульса.

Лучше всего это иллюстрируется при полном поражении локтевого нерва на уровне локтя [2]. При этом стимуляция локтевого нерва выше и ниже локтя не вызывает М-ответ с мышц гипотенара или первой тыльной межкостной мышцы, а стимуляция в области запястья – вызывает. Такая же ситуация может быть в случае блока проведения по локтевому нерву на предплечье. Поэтому для подтверждения факта наличия анастомоза в данной ситуации проводится исследование срединного нерва: при его стимуляции в области локтя возникает М-ответ мышц гипотенара и/или первой тыльной межкостной мышцы, а при дистальной стимуляции в области запястья М-ответ этих мышц не наблюдается или является очень слабым. В данном случае очень важна правильная интерпретация этих электрофизиологических данных. Она позволит избежать неправильного заключения в случае полного поражения локтевого нерва, что часть его аксонов осталась интактной.

Влияние анастомоза на клиническую картину поражения срединного и локтевого нервов

Кроме влияния на данные электрофизиологических исследований, соединение срединного и локтевого нервов в области предплечья оказывает значительное влияние на клиническую картину поражений периферических нервов верхней конечности, затрудняя постановку верного диагноза.

В случае наличия соединения между срединным и локтевым нервом классическая картина поражения определенного нерва может становиться неполной либо, наоборот, избыточной [3, 4].

Так, при поражении срединного нерва в предплечье дистальнее места отхождения анастомоза Мартина–Грубера, например при синдроме запястного канала, симптоматика может быть неполной – сила мышц, которые иннервируются волокнами, проходящими в составе анастомоза, не страдает, кроме того, в случае наличия сенсорных волокон в составе соединения расстройства чувствительности могут не возникать или быть выраженными незначительно [4, 24].

В случае же поражения локтевого нерва дистальнее места присоединения анастомоза Мартина–Грубера клиника может становиться избыточной, так как помимо собственных волокон локтевого нерва страдают волокна, пришедшие через данное соединение от срединного нерва. В этом случае помимо клинических проявлений поражения локтевого нерва дополнительно может возникнуть слабость мышц, иннервируемых через анастомоз срединным нервом, а также в случае наличия сенсорных волокон в составе анастомоза – расстройства чувствительности, характерные для поражения срединного нерва [27].

Иногда сам анастомоз может быть дополнительным потенциальным местом поражения за счет компрессии со стороны прилежащих мышц [28].

Помимо затруднений при установлении диагноза наличие анастомозов между нервами может приводить к выбору неверной тактики лечения из-за несоответствия клинической картины и степени поражения нерва. Особенно это актуально при дифференциальной диагностике полного и частичного поражения нерва, например в результате травмы [4, 29]. Из-за наличия анастомозов и вариабельности иннервации мышц кисти их сила и чувствительность в соответствующем нерву участке кожи могут страдать незначительно. Это приводит к ошибочному назначению консервативного лечения вместо оперативного [30]. В данном случае может быть полезно ультразвуковое исследование нервного ствола, позволяющее визуализировать место поражения нерва и оценить степень его поражения [31].

Заключение

Таким образом, знания об анатомии и физиологии анастомоза между срединным и локтевым нервами необходимы как электрофизиологу для правильной интерпретации получаемых данных, так и клиницисту для постановки правильного диагноза и выбора верной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kazakos K.J., Smyrnis A., Xarchas K.C. et al. Anastomosis between the median and ulnar nerve in the forearm. An anatomic study and literature review. Acta Orthop Belg 2005;71(1):29–35.
2. Amoiridis G., Vlachonikolis I.G. Verification of the median-to-ulnar and ulnar-to-median nerve motor fiber anastomosis in the forearm: an electrophysiological study. Clin Neurophysiol 2003;114(1):94–8.
3. Brandsma J.W., Birke J.A., Sims D.S. Jr. The Martin–Gruber innervated hand. J Hand Surg Am 1986;11(4):536–9.
4. Felippe M.M., Telles F.L., Soares A.C.L. et al. Anastomosis between median nerve and ulnar nerve in the forearm. J Morphol Sci 2012;29(1):23–6.
5. Sarikcioglu L., Sindel M., Ozkaynak S., Aydin H. Median and ulnar nerve communication in the forearm: an anatomical and electrophysiological study. Med Sci Monit 2003;9(9):BR351–6.
6. Srinivasan R., Rhodes J. The median-ulnar anastomosis (Martin–Gruber) in normal and congenitally abnormal fetuses. Arch Neurol 1981;38(7):418–9.
7. Nakashima T. An anatomic study on the Martin–Gruber anastomosis. Surg Radiol Anat 1993;15(3):193–5.
8. Taams K.O. Martin–Gruber connections in South Africa. J Hand Surg Br 1997;22(3): 328–30.
9. Shu H.S., Chantelot C., Oberlin C. et al. Martin–Gruber communicating branch: anatomical and histological study. Surg Radiol Anat 1999;21(2):115–8.
10. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Parkin I. et al. Martin–Gruber anastomosis revisited. Clin Anat 2002;15(2): 129–34.
11. Prates L.C., Carvalho V.C., Prates J.C. et al. The Martin–Gruber anastomosis in brazilians: an anatomical study. Braz J Morphol Sci 2003;20(3): 177–80.
12. Crutchfield C.A., Gutmann L. Hereditary aspects of median-ulnar nerve communications. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980;43(1):53–5.
13. Mannerfelt L. Studies on the hand of in ulnar nerve paralysis. A clinical experimental investigation in normal and anomalous innervations. Acta Orthop Scand 1966: Suppl 87:1+.
14. Kimura J., Murphy M.J., Varda D.J. Electrophysiological study of anomalous innervation of intrinsic hand muscles. Arch Neurol 1976;33(12):842–4.
15. Kayamori R. Electrodiagnosis in Martin–Gruber anastomosis. Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi 1987;61(12):1367–72.
16. Simonetti S. Electrophysiological study of forearm sensory fiber crossover in Martin–Gruber anastomosis. Muscle Nerve 2001;24(3):380–6.
17. Erdem H.R., Ergun S., Erturk C., Ozel S. Electrophysiological evaluation of the incidence of Martin–Gruber anastomosis in healthy subjects. Yonsei Med J 2002;43(3):291–5.
18. Pawara S., Gatheb B., Jain A.P. et al. Electrophysiologic study of Martin–Gruber anastomosis (MGA) in Central Indian subjects. Int J Biol Med Res 2011;2(4): 1165–7.
19. Preston D.C., Shapiro B.E. Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations. Boston: Butterworth–Heinemann, 1998.
20. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 3rd ed. Oxford University Press, 2001.
21. Oh S. Clinical electromyography: nerve conduction studies. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2003.
22. Kimura J. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. 2nd ed. Philadelphia: Davis, 1989.
23. Gutmann L., Gutierrez A., Riggs J.E. The contribution of median to ulnar communication in diagnosis of mild carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1986;9(4):319–21.
24. Iyer V., Fenichel G.M. Normal median nerve proximal latency in carpal tunnel syndrome: a clue to coexisting Martin–Gruber anastomosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976;39(5):449–52.
25. Kimura J. Collision technique. Physiologic block of nerve impulses in studies of motor nerve conduction velocity. Neurology 1976;26(7):680–2.
26. Gutmann L. AAEM minimonograph #2: important anomalous innervations of the extremities. Muscle Nerve 1993;16(4):339–47.
27. Sraj S.A., Moussallem C.D., Stafford J.B. Cubital tunnel syndrome presenting with carpal tunnel symptoms: clinical evidence for sensory ulnar-to-median nerve communication. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2009;38(6):E104–6.
28. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Ferreira B. et al. Intramuscular Martin–Gruber anastomosis. Clin Anat 2002;15(2):135–8.
29. Kline D.G., Hubson A.R. Acute injuries of the peripheral nerve. In: J.R. Voumans (ed.). Neurological surgery. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
30. Van Tieghem J., Vandendriessche G., Vanhecke J. Martin–Gruber anastomosis: the explanation for late diagnosis of severe ulnar nerve lesions at the elbow. Electromyogr Clin Neurophysiol 1987;27(1):13–8.
31. Kim B.J., Kim D.H. Ulnar neuropathy around the mid-arm combined with Martin–Gruber anastomosis. Ann Rehabil Med 2012;36(5):719–23.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА ПОД «МАСКОЙ» ИНФАРКТА МИОКАРДА

Н.А. Шостак[1], А.А. Клименко[1], В.С. Шеменкова[1], Н.В. Заикина[2]

[1]Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

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

***Контакты:** Надежда Александровна Шостак shostakkaf@yandex.ru*

***Цель работы** – описать клинический случай развития острого эозинофильного миокардита под «маской» ишемической болезни сердца.*

***Материалы и методы.** Пациент Б., 62 года, поступил в 15-е реанимационное отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы переводом из Таиланда с направительным диагнозом «острый инфаркт миокарда» от 01.11.2012 с жалобами на давящие, ноющие боли в области сердца. На госпитальном этапе в больнице г. Пхукета на электрокардиограмме (ЭКГ) была зарегистрирована фибрилляция желудочков, проводился непрямой массаж сердца, электроимпульсная терапия, искусственная вентиляция легких. При поступлении в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы больному проведено обследование: оценка лабораторных показателей в динамике, ЭКГ, эхокардиография, мониторирование ЭКГ по Холтеру, сцинтиграфия миокарда.*

***Результаты.** В анамнезе у больного – аллергическая реакция по типу крапивницы на употребление в пищу рыбных продуктов. У пациента в ходе обследования были выявлены практически все критерии диагноза аллергического миокардита: гиперэозинофилия (уровень эозинофилов при поступлении составил 9 % с дальнейшей нормализацией показателей); характерная клиническая картина (давящая боль за грудиной); повышение уровня кардиоспецифических ферментов (МВ-фракции креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, тропонина Т); изменения на ЭКГ – гипокинезия миокарда в остром периоде с последующей нормализацией картины. По данным сцинтиграфии миокарда (учитывая в анамнезе недавний эпизод аллергической реакции, коронароангиографию решено не проводить) выявлено снижение накопления радиофармпрепарата в нижней стенке миокарда левого желудочка в бассейне правой коронарной артерии, в остальных стенках миокарда перфузия сохранена.*

***Заключение.** В данном клиническом случае отображены особенности течения и трудности диагностики острого аллергического миокардита, который в большинстве случаев не имеет специфических клинических проявлений и может протекать под «маской» различных заболеваний.*

***Ключевые слова:** миокардит, острый аллергический миокардит, дифференциальная диагностика миокардита, миокардит и инфаркт миокарда, эозинофильный миокардит, внезапная сердечная смерть, воспалительные заболевания миокарда, боль в грудной клетке, клиническая картина миокардита, острый коронарный синдром*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-56-59

A CLINICAL CASE OF ACUTE ALLERGIC MYOCARDITIS SIMULATING MYOCARDIAL INFARCTION

N.A. Shostak[1], A.A. Klimenko[1], V.S. Shemenkova[1], N.V. Zaikina[2]

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

[2]N.I. Pirogov First City Clinical Hospital, Moscow Health Department; 8 Leninsky Prospect, Moscow, 117049, Russia

***Objective:** to describe a clinical case of evolving acute eosinophilic myocarditis simulating coronary heart disease.*

***Subjects and methods.** Patient B. aged 62 years was admitted to Intensive Care Unit Fifteen, N.I. Pirogov First Moscow City Clinical Hospital, by being transferred from Thailand with a referral diagnosis of acute myocardial infarction made on November 1, 2012, with complaints of pressing and aching heart pains. At a Phuket hospital, his electrocardiogram recorded atrial fibrillation; indirect cardiac massage, electric pulse therapy, and mechanical ventilation were performed. After being admitted to the N.I. Pirogov First Moscow City Clinical Hospital, the patient underwent examination: estimation of laboratory indicators over time, electrocardiography (ECG), echocardiography, Holter ECG monitoring, and myocardial scintigraphy.*

***Results.** The patient had a history of an allergic reaction as urticaria to the ingestion of fish products. His examination showed practically all diagnostic criteria for allergic myocarditis: hypereosinophilia (the admission level of eosinophils was 9% with their further normalization); the characteristic clinical presentation of myocarditis (pressing retrosternal pain); elevated levels of cardiac specific enzymes (creatinine phosphokinase-MB, lactate dehydrogenase, troponin T); ECG changes – myocardial hypokinesis in the acute period, followed by its pattern normalization. of the pattern. Myocardial scintigraphy (by taking into account the fact that the patient had had a new allergic reaction*

episode, the investigators decided not to perform coronary angiography) revealed decreased radiopharmaceutical accumulation in the lower left ventricular wall in the right coronary arterial bed; perfusion remained in the other myocardial walls.

Conclusion. *This clinical case reflects the specific features of the course of and difficulties in the diagnosis of acute allergic myocarditis that, in most cases, has no specific clinical manifestations and may mimic different diseases.*

Key words: *myocarditis; acute allergic myocarditis; differential diagnosis of myocarditis; myocarditis and myocardial infarction; eosinophilic myocarditis, sudden cardiac death; myocardial inflammatory diseases; chest pain; clinical presentation of myocarditis; acute coronary syndrome*

Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа некоронарогенных заболеваний миокарда и связанная с ними высокая частота нетрудоспособности и эпизодов внезапной сердечной смерти. Особое место среди них занимают миокардиты [1].

Под термином «миокардит» подразумевают очаговый или диффузный воспалительный процесс в сердечной мышце, приводящий к повреждению кардиомиоцитов и развитию сердечной дисфункции [2].

Неспецифическая клиническая картина. Нередко бессимптомное течение затрудняет истинную оценку распространенности заболевания в популяции. Отмечено, что в 8,6–12 % случаев миокардит является причиной внезапной сердечной смерти, а в 9 % случаев обнаруживается как находка во время вскрытия. Частота развития нефатального миокардита, очевидно, выше, чем количество зарегистрированных эпизодов, что связано с отсутствием специфических симптомов, и как следствие этого – невозможностью постановки диагноза [2–5].

Несмотря на то, что в отдельных случаях причины развития миокардита остаются неизвестными, необходимо исключить наличие инфекционного процесса, системных аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций на некоторые лекарственные препараты и продукты питания. В промышленно развитых странах основным этиологическим фактором являются вирусы, тогда как в развивающихся странах преобладают бактериальные, протозойные и грибковые инфекции [6]. Идиопатический эозинофильный и гигантоклеточный миокардиты считаются редкими формами и диагностируются менее чем в 20 % всех случаев заболевания, на долю аутоиммунных процессов приходится около 10 % [2, 5].

Клинические проявления могут варьировать от неспецифических электрокардиографических нарушений и симптомов только инфекционного заболевания до развития внезапной сердечной смерти, у 18–33 % больных наблюдается бессимптомное течение [5, 7]. По данным Европейского исследования по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний сердца, у 72 % пациентов с диагнозом миокардита отмечалось наличие одышки, у 32 % – боли в грудной клетке, у 18 % – нарушения ритма и проводимости [8].

Нередко миокардит манифестирует с появления чувства дискомфорта или болевого синдрома в грудной клетке, напоминающего картину стенокардии или инфаркта миокарда [9, 10]. Именно такую ситуацию нам хотелось бы проиллюстрировать собственным клиническим примером.

Описание случая

Пациент Б.*, 62 года, поступил в 15-е реанимационное отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы 09.11.2012 в 23:55 переводом из Таиланда с направительным диагнозом «острый инфаркт миокарда» от 01.11.2012. При осмотре в приемном отделении больной предъявлял жалобы на боли в области сердца ноющего, давящего характера, общую слабость.*

Из анамнеза известно, что 01.11.2012 после обеда в гостинице Таиланда, где он находился на отдыхе, отметил появление сыпи по типу крапивницы на руках, затем сыпь распространилась по всему телу. Врачом отеля была сделана инъекция антигистаминного препарата, состояние больного улучшилось. Около 23:30 в этот же день пациент ощутил давящую боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, принял валидол – без значительного эффекта, в связи с чем обратился в больницу г. Пхукета. В приемном отделении потерял сознание, зафиксирована остановка сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) была зарегистрирована фибрилляция желудочков, проводился непрямой массаж сердца, электроимпульсная терапия, искусственная вентиляция легких. По мере стабилизации

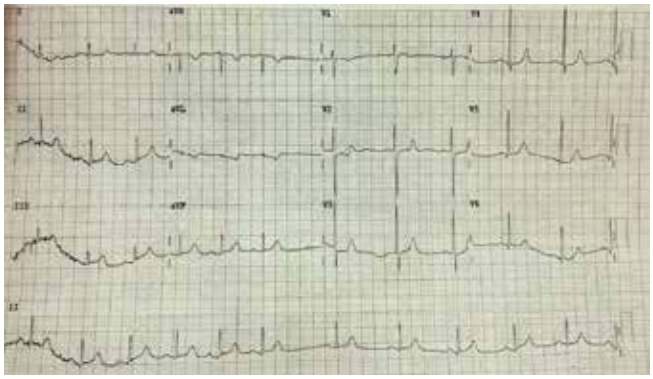

Рис. 1. *ЭКГ, зарегистрированная при поступлении в больницу г. Пхукета (Таиланд). Отмечается синусовый ритм, незначительная депрессия сегмента ST в отведениях V2 и V3*

состояния больной 09.11.2012 под наблюдением медицинского персонала переведен в г. Москву, в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.

Наследственные и хронические заболевания пациент отрицает, отмечает аллергию на рыбу по типу крапивницы. При обследовании в больнице г. Пхукета отмечалось нарастание уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы, креатинина и мочевины. Также был повышен уровень лактатдегидрогеназы, тропонина Т; гиперэозинофилия до 9 %.

На ЭКГ, снятой в приемном отделении больницы г. Пхукета, регистрировался синусовый ритм, незначительная депрессия сегмента ST в отведениях V2 и V3 (рис. 1).

На 8-е сутки пребывания в стационаре отмечается полная нормализация ЭКГ-картины. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса (ФВ) составляла 51 %, выявлена диффузная гипокинезия миокарда правого и левого желудочков.

В приемном отделении ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова при осмотре обращали на себя внимание единичные влажные хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон, гепатомегалия (печень выступала из-под края реберной дуги на 2 см).

При дальнейшем обследовании в клиническом анализе крови было выявлено увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 42 мм/ч, в динамике сохранялось повышение СОЭ до 20 мм/ч, количество лейкоцитов и эозинофилов находилось в пределах допустимых значений. В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня креатинина до 126,2 мкмоль/л и мочевины до 9,2 ммоль/л, которые нормализовались к моменту выписки. В общем анализе мочи при поступлении выявлено наличие лейкоцитов до 6 в поле зрения и эритроцитов до 25 в поле зрения. Данные показатели нормализовались через неделю пребывания в стационаре.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки был отмечен умеренный пневмофиброз, левосторонний гидроторакс, подтвержденный данными мультиспиральной компьютерной томографии, количество жидкости в левой плевральной полости составило около 200 мл.

Рис. 2. *Сцинтиграфия миокарда. Отмечается снижение перфузии в нижней стенке миокарда левого желудочка*

При холтеровском мониторировании ЭКГ зарегистрирована желудочковая бигеминия, групповые и парные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС). Депрессии сегмента ST выявлено не было. За весь период исследования было отмечено 10 эпизодов наджелудочковой бигеминии, 64 эпизода НЖЭС. По данным ЭхоКГ от 10.11.2012 выявлены зоны гипокинезии апикального и среднего нижних сегментов, ФВ 56 %. При сравнении с данными от 14.11.2012: ФВ составила 58 %, зон гипокинезии нет.

Учитывая в анамнезе недавний эпизод развития аллергической реакции, от проведения коронароангиографии (КАГ) для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) было решено отказаться, проведена сцинтиграфия миокарда. На серии сцинтиграмм (рис. 2) наблюдается снижение накопления радиофармпрепарата в нижней стенке миокарда левого желудочка в бассейне правой коронарной артерии, в остальных стенках миокарда перфузия сохранена.

Таким образом, у пациента имеются практически все критерии диагноза аллергического миокардита: гиперэозинофилия, характерная клиническая картина (давящая боль за грудиной), повышение уровня кардиоспецифических ферментов, изменения на ЭКГ, гипокинезия миокарда в остром периоде с последующей нормализацией [5].

На основании анализа вышеизложенных данных нами был поставлен следующий клинический диагноз: острый аллергический миокардит тяжелого течения. Острая сердечная недостаточность IV класса по Киллипу. Сердечный арест от 01.11.2012. Фибрилляция желудочков, желудочковая экстрасистолия от 01.11.2012. Состояние после сердечно-легочной реанимации. Анафилаксия (крапивница, пищевая аллергия). Острая преренальная почечная недостаточность в стадии разрешения. Левосторонняя нижнедолевая плевропневмония в стадии разрешения. ДН 0.

В стационаре больному проводилась терапия антигистаминными препаратами (зиртек 10 мг – утром в течение месяца), антиагрегантами (аспирин 100 мг – утром), муколитиками (лазолван по 2 мл на физиологическом растворе через небулайзер – 2 раза в сутки).

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, он был выписан с рекомендациями продолжить проводимое лечение с дальнейшим наблюдением у кардиолога по месту жительства, контролем лабораторных показателей, данных ЭКГ и ЭхоКГ 1 раз в месяц. Для уточнения возможного диагноза ИБС, который не исключается при наличии миокардита, необходимо проведение КАГ через 6 мес после выписки из стационара.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость проведения дифференциально-диагно-

стического поиска у больных с жалобами на боли в области сердца и признаками нарушения ритма и проводимости.

Стоит помнить, что миокардит часто проявляется общими симптомами инфекционного заболевания, клиническими признаками ИБС или вообще протекает бессимптомно [1]. Тщательный опрос и физикальный осмотр больного в некоторых случаях может помочь выявить заболевание, которое послужило пусковым фактором развития миокардита (особенности течения вирусных заболеваний, наличие аллергических реакций) [5].

У нашего пациента имелись характерные для ИБС жалобы на давящие боли в области сердца, однако они не имели связи с физической нагрузкой или эмоциональным переживанием, были достаточно продолжительными по времени, что ставило под сомнение диагноз острого коронарного синдрома. Как правило, выявленные изменения при лабораторно-инструментальном исследовании не всегда являются специфическими, а сами методы обследования – доступными. Показано, что только в 35–45 % случаев подтвержденного при биопсии диагноза миокардита отмечался высокий уровень кардиоспецифических ферментов [1, 4]. ЭКГ-изменения при миокардите вариабельны и включают в себя подъем сегмента ST, инверсию зубца T, появление патологического зубца Q, внутрижелудочковое замедление проводимости (уширение комплекса QRS), атриовентрикулярной блокады различной степени, блокады ножек пучка Гиса. Возможно возникновение аритмий, чаще всего желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [1, 4, 5]. Стоит отметить, что имеющиеся изменения на ЭКГ имеют ограниченную диагностическую ценность, а в 15 % случаев могут вообще отсутствовать даже в течение первой недели болезни, кроме того, их характер может не соответствовать тяжести течения процесса [4]. Важно наблюдать и динамику имеющихся изменений. В данном случае мы отмечаем полную нормализацию уровня кардиоспецифических ферментов, уровня эозинофилов, данных ЭхоКГ (исчезновение зон гипокинеза). Одним из стандартов диагностики миокардита остается эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ). Однако стоит отметить, что использование данного метода ограничено в связи с необходимостью наличия определенных навыков у медицинского персонала и риском развития осложнений [5]. Частота осложнений составляет около 6 %, при этом тяжелые (перфорация, тампонада сердца) развиваются в 0,1–0,5 % случаев [2]. В настоящее время проведение ЭМБ рекомендуется лишь у больных с крайне неблагоприятным течением заболевания либо при неэффективности проводимой терапии [2, 5]. Диагноз миокардита может быть подтвержден при помощи сцинтиграфии миокарда с галлием-67 (^{67}Ga) или технецием-99-пирофосфатом (^{99}mTc), которая позволяет в половине всех случаев выявить зоны воспаления и некроза кардиомиоцитов [2–5], что и было выполнено данному пациенту.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза, установление связи с аллергической реакцией, перенесенной инфекцией, употреблением некоторых лекарственных средств и продуктов питания, использование всех доступных методов обследования, а также настороженность врача в отношении воспалительных заболеваний миокарда могут быть ключом к успешной диагностике и дальнейшей тактике ведения больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol 2012;59(9):779–92.
2. Cooper L.T. Jr. (ed.). Myocarditis. From Bench to Bedside. Mayo Foundation for Medical Education and Research: Humana Press, 2003.
3. Руководство по неишемической кардиологии. Под ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. [Manual on non-ischemic cardiology. N.A. Shostak (ed.). Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)].
4. Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: МедиаСфера, 2008. [Gilyarevskiy S.R. Myocardites: modern approaches to diagnostics and treatment. Moscow: MediaSfera, 2008. (In Russ.)].
5. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. Circ J 2011;75(3):734–45.
6. Cooper L.T. Jr. Myocarditis. N Engl J Med 2009;360(15):1526–38.
7. Theisen D., Reiser M.F. Cardiomyopathies and myocarditis. Radiologe 2013;53(1):7.
8. Shammas N.W., Padaria R.F., Coyne E.P. Pericarditis, myocarditis, and other cardiomyopathies. Prim Care 2013;40(1): 213–36.
9. Thambidorai S.K., Korlakunta H.L., Arouni A.J. et al. Acute eosinophilic myocarditis mimicking myocardial infarction. Tex Heart Inst J 2009;36(4):355–7.
10. Amini R., Nielsen C. Eosinophilic myocarditis mimicking acute coronary syndrome secondary to idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. J Med Case Rep 2010;4:40.

КЛИНИЦИСТ № 1'2015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ 23-ВАЛЕНТНОЙ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

М.С. Наумцева, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

***Контакты:** Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru*

***Цель исследования** – изучить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом (РА).*

***Материалы и методы.** В исследование включены 70 человек (55 женщин и 15 мужчин в возрасте 23–70 лет), включая 40 больных РА и 30 лиц без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющих в ближайшем анамнезе 2 и более случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 24 – метотрексат (МТ), 6 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли-α (иФНО-α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНО-α. Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования.*

***Результаты.** В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем 2-кратное значимое повышение содержания пневмококковых антител через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцины была хорошей у 50 больных. У 16 пациентов отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 4 – субфебрилитет. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечали.*

***Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и хорошей переносимости 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, коморбидные инфекции, коморбидность, пневмония, бронхит, пневмококковая вакцина, вакцинация, иммуногенность, эффективность, переносимость*

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-60-63

EFFICACY AND SAFETY OF 23-VALENT PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

M.S. Naumtseva, B.S. Belov, G.M. Tarasova, D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

***Objective:** to study the clinical efficacy, immunogenicity, and safety of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis (RA).*

***Subjects and methods.** The investigation enrolled 70 patients (55 women and 15 men) aged 23–70 years, including 40 patients with RA and 30 people without systemic inflammatory rheumatic diseases (a control group) who had a recent history of 2 and more cases of lower respiratory tract infections (bronchitis, pneumonia). When included, all the patients received anti-inflammatory therapy with methotrexate (MT) (n = 24), leflunomide (LEF) (n = 6), or MT + tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors (n = 10). A single 0.5-ml dose of the 23-valent pneumococcal vaccine Pneumo-23 (Sanofi Pasteur) was administered subcutaneously or intramuscularly during continuous MT or LEF therapy for the underlying disease or 3–4 weeks before the use of a TNF-α inhibitor. During control visits (1 and 3 months and 1 year after administration of the vaccine), the patients underwent physical examination and routine clinical and laboratory studies.*

***Results.** No clinical and radiological symptoms of pneumonia were recorded in any case during a 12-month follow-up. The RA and control groups showed a more than 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody levels 1 year after vaccination. The vaccine was well tolerated by 50 patients. Sixteen patients were observed to have pain, cutaneous swelling and hyperemia and 4 had subfebrility. There were neither episodes of RA exacerbation nor new autoimmune disorders during the follow-up.*

***Conclusion.** The findings suggest that 23-valent pneumococcal vaccine shows a good clinical efficacy, adequate immunogenicity, and good tolerability in the patients with RA.*

Key words: *rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, comorbid infections, comorbidity, pneumonia, bronchitis, pneumococcal vaccine, vaccination, immunogenicity, efficacy, tolerability*

Введение

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций (КИ) существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). При этом лидирующее место в структуре КИ среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. Летальность от пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22 %, при ревматоидном артрите (РА) – 8–22 % [1].

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, решить только с их помощью все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. Однако, несмотря на имеющиеся рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [2], Американской коллегии ревматологов (ACR) [3], Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [4], а также других международных и национальных медицинских ассоциаций, многие практикующие врачи по-прежнему продолжают рассматривать аутоиммунные заболевания как противопоказание для вакцинации. Полагают, что отсутствие рекомендаций со стороны лечащих врачей, вероятно, вследствие неверной и недостаточной информированности последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматологического профиля [5–7].

Цель настоящего исследования – изучить клиническую эффективность, иммуногенность и безопасность 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА.

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование были включены 70 человек (55 женщин и 15 мужчин в возрасте 23–70 лет), из них 40 пациентов с РА и 30 человек, не имеющих системных воспалительных РЗ (контрольная группа). Критериями включения служили достоверный диагноз РА, соответствующий критериям EULAR/ACR (2010) [8], наличие в анамнезе 2 и более случаев острых инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии) как у пациентов с РА, так и у лиц группы контроля. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии. У всех участников исследования было получено информированное согласие.

В исследование не включали больных с непереносимостью компонентов вакцины в анамнезе, симптоматикой выраженной печеночной и/или почечной недостаточности, фактом пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличием признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременных и кормящих грудью женщин.

На момент включения все больные получали противовоспалительную терапию, в том числе 24 – метотрексат (МТ), 6 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли-α (иФНО-α). Вакцинацию 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (Sanofi Pasteur) проводили однократно в дозе 0,5 мл подкожно или внутримышечно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ либо за 3–4 нед до назначения иФНО-α. При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначали антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1 мес, 3 мес и 1 год после введения вакцины) проводили клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определяли с помощью коммерческих наборов VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). Иммунный ответ на вакцину расценивали как достаточный, если уровни пневмококковых антител как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica (версия 7.0, компания StatSoft) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты

В течение периода наблюдения (12 мес) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

Динамика концентрации пневмококковых антител представлена в таблице. У больных РА концентрации пневмококковых антител, по сравнению с исходными показателями, значимо повышались ко II визиту, достигали максимума на III визите и несколько снижались к годовому сроку наблюдения. В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходные (более чем в 2,5 раза). Аналогичные закономерности

Концентрации пневмококковых антител у больных РА и в контроле

Группы	Концентрации антител, мг/л, Me (25–75-й процентили)			
	I визит (исходно)	II визит (1 мес)	III визит (3 мес)	IV визит (12 мес)
Больные РА (n = 40)	75[a, b, c] (45,7–131,4)	212,3[a] (115,3–271,4)	318[b] (149,2–501)	246,8[c] (172,8–294)
Контроль (n = 30)	100,5[d, e] (78–127,5)	227,01 (135,5–301)	355,44[d] (276–684)	294,87[e] (202,7–350,6)

Примечание. *Индексы a, b, c, d, e – $p < 0,01$ – парное сравнение групп.*

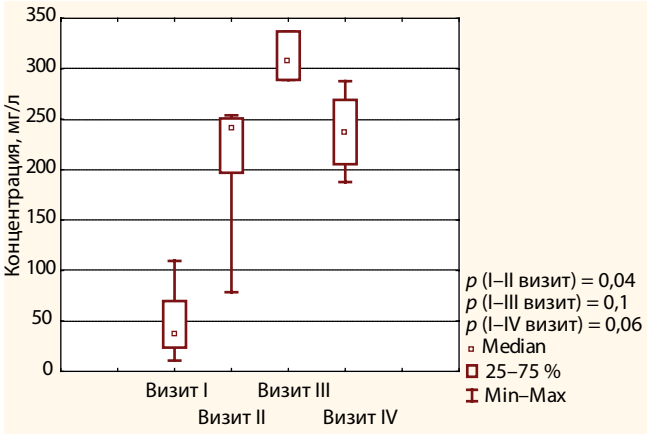

Рис. 1. *Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих ЛЕФ*

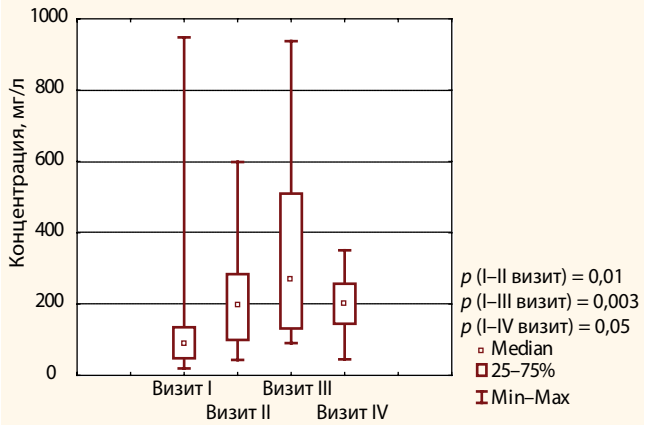

Рис. 2. *Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих МТ*

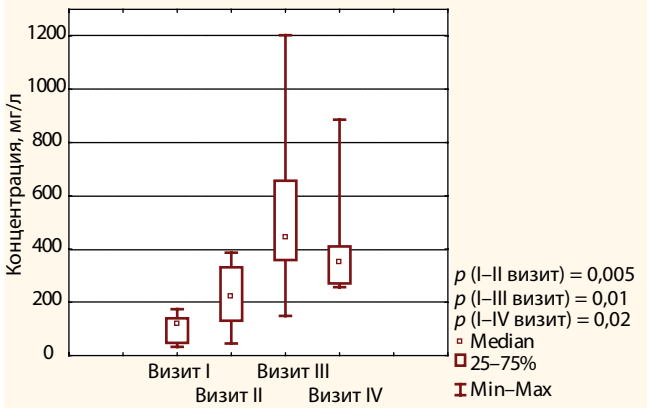

Рис. 3. *Динамика распределения антител (мг/л) у больных РА, получающих иФНО-α + МТ*

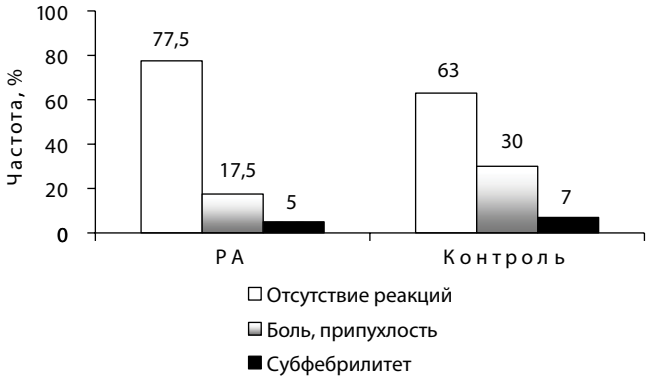

Рис. 4. *Частота поствакцинальных реакций у больных РА и в контроле*

наблюдали среди пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (рис. 1–3). Отсутствие значимых различий по отдельным позициям, вероятно, обусловлено малочисленностью подгрупп. Обращало на себя внимание более выраженное подавление поствакцинального ответа в группе больных, лечившихся МТ, по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию МТ + иФНО-α.

Переносимость вакцинации была хорошей у 50 больных. У 16 пациентов отмечены боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2,5 см в месте инъекции, у 4 – субфебрилитет. При сопоставлении встречаемости поствакцинальных реакций прослеживается тенденция к более низкой частоте таковых среди пациентов с РА (рис. 4). Указанные реакции не имели связи с проводимой терапией, не требовали изменения схем лечения РА и полностью регрессировали в течение суток без дополнительных мер.

Индекс активности болезни DAS28 претерпел значимое снижение у больных РА (4,42 и 3,4 на I и IV визитах соответственно; $p < 0,001$) (рис. 5). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Обсуждение

В соответствии с мнением экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ, поскольку среди них, как упоминалось выше, риск летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей доста-

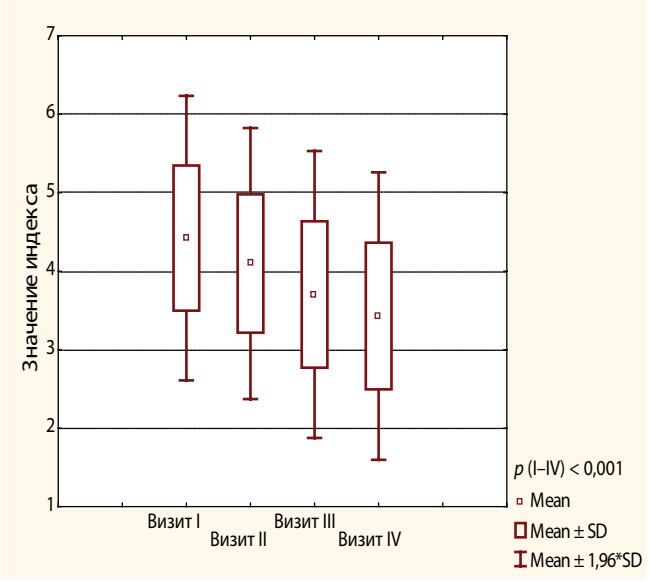

Рис. 5. *Динамика индекса DAS28 у больных РА (n = 40)*

точно высок. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждена эффективность и безопасность различных (в том числе вышеупомянутых) вакцин при ряде РЗ [9, 10], однако в отечественных публикациях эта проблема практически не освещена.

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины у больных РА. Это подтверждается отсутствием клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойкие высокие уровни иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические и генно-инженерные биологические препараты. В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых антител на отдаленных сроках [11], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Обращает особое внимание отсутствие какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватного лечения. Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля течения болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных РА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от вида лечения РА, а также в отдаленные сроки наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. Scand J Rheumatol 2006;35(4):273–6.
2. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011;70(3):414–22.
3. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(5):625–39.
4. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58(3):e44–100.
5. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza-vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. Ann Rheum Dis 2008;67(7):1047.
6. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66(6): 837–8.
7. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis 2014;73(1):62–8.
8. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569–81.
9. Mori S., Ueki Y., Akeda Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. Ann Rheum Dis 2013;72(8):1362–6.
10. Bingham C.O. 3rd, Rizzo W., Kivitz A. et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). Ann Rheum Dis 2015;74(5):818–22.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(34):1102–6.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Клиницист», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал:

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы 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 тексте).

• При ссылке на ***статьи из журналов*** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на ***монографии*** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на ***авторефераты*** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на ***данные, полученные из Интернета***, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Статьи следует направлять по e-mail: **klinitsist@gmail.com** (предпочтительно) или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

МЕДИЦИНА
СЕГОДНЯ

ОБУЧЕНИЕ И СТАЖИРОВКИ ВРАЧЕЙ *за рубежом*

Лучшая медицинская практика в Европе на базе ведущих медицинских клиник Франции, Германии, США, Испании, Японии, Китая, Швейцарии, Израиля и др.

ПРОГРАММЫ ОБУЧЕНИЯ:

- По индивидуально разработанным программам для врачей и среднего медперсонала
- Стажировки на базе клиник
- Участие в школе-семинаре (выездные, телеобучение)
- Участие в показательных операциях университетских клиник

Заявку на обучение можно подать по

тел.: +7 (495) 419 – 02 – 99

e-mail: info@protiv-raka.ru

www.mctoday.ru

На пути продления ЖИЗНИ

* АСК — ацетилсалициловая кислота.

Плавикс® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y12 рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг один раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг один раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать один раз в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния. Нарушения со стороны крови. Диспепсия, абдоминальные боли, диарея. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 3 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П №015542/01. С подробной информацией о препарате можно ознакомитьсяв инструкции по применению.

Коплавикс® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II, ацетилсалициловая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 и, вследствие этого, уменьшения образования тромбоксана А2. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. БЕРЕМЕННОСТЬ. В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в третьем триместре беременности. ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ. Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать один раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния. Желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. ПЕРЕДОЗИРОВКА. При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ. 2 года. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

RU.CLO.15.03.04

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. РЕКЛАМА.