

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

ТОМ 12

№2

2018

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – 2018

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ХРОНИЧЕСКАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ АМИЛОИДОЗОМ

ЛЕГОЧНО-ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ
С ТЯЖЕЛЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ**

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2008 года журнал 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 библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 2^{ТОМ 12}
'18

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

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

Редактор М.Ю. Андрианова
Корректоры М.С. Пахомова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, инфор-
мационных технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-36931
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Клиницист» обязательна. Редакция
не несет ответственности за
содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2018.
Том 12. № 2. 1–60.
© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2018

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 10 000 экз.
<http://klinitsist.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

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

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2008, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 2^{vol. 12}
'18

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES EDITORS

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

FOUNDED IN 2006

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

Editor M.Yu. Andrianova
Proofreaders M.S. Pakhomova
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

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

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

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

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Klinisist".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2018. Vol. 12. № 2. 1–60.

© PH "ABV-Press", 2018

Printed at the Mediacolor LLC

10,000 copies
<http://klnisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vsevolod B. Matveyev, MD, PhD, Professor, Head of Urology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal

Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

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

Рекомендации по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества артериальной гипертензии 2018 года: что нового? 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Складная

Роль ортостатической пробы в прогнозировании развития артериальной гипертензии у молодых лиц 16

В.С. Петров

Распространенность и динамика эндотелиальной дисфункции, каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца 22

С.Ю. Мухтаренко, Т.М. Мураталиев, З.Т. Раджапова, Ю.Н. Неклюдова

Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца по данным психометрических тестов 28

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

С.И. Щаднева, Е.Е. Устинова, Л.В. Белозерцева, В.В. Горбунов, Н.С. Курбатова

Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом 37

Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова, Н.А. Шостак, Н.А. Тутаев, А.Д. Ершов, Д.К. Дудин

Легочно-почечный синдром — трудности дифференциальной диагностики 43

Г.А. Батрак, А.Н. Бродовская, С.Е. Мясоедова

Опыт длительного применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с сопутствующим остеопорозом у больной пожилого возраста 51

И.С. Курепина, Р.А. Зорин, А.И. Прокудин

Случай центральной нейроцитомы 56

CONTENTS

EDITORIAL

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

Guidelines on arterial hypertension management of the European society of cardiology and european society of hypertension 2018: what's new?	10
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS

E.V. Sklyannaya

The role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension development in young adults	16
--	----

V.S. Petrov

Prevalence and dynamics of endothelial dysfunction, carotid and coronary atherosclerosis in patients with chronic rheumatic heart disease	22
---	----

S.Yu. Mukhtarenko, T.M. Murataliev, Z.T. Radzhapova, Yu.N. Neklyudova

Affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease according to psychometric tests data	28
--	----

CASE REPORT

S.I. Shchadnaya, E.E. Ustinova, L.V. Belozertseva, V.V. Gorbunov, N.S. Kurbatova

A case of late diagnosis of familial mediterranean fever complicated by AA-amyloidosis.	37
--	----

D.Yu. Andriyashkina, N.A. Demidova, N.A. Shostak, N.A. Tutaev, A.D. Ershov, D.K. Dudin

Pulmonary-renal syndrome: difficulties of differential diagnosis	43
--	----

G.A. Batrak, A.N. Brodovskaya, S.E. Myasoedova

Experience of long-term teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism associated with osteoporosis in elderly patient	51
--	----

I.S. Kurepina, R.A. Zorin, A.I. Prokudin

Case of central neurocytoma	56
-----------------------------------	----

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 2018 ГОДА: ЧТО НОВОГО?

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

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

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

В статье рассматриваются ключевые моменты новых Рекомендаций 2018 г. Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии по ведению и лечению пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В Рекомендациях расширены возможности для использования суточного мониторирования артериального давления (АД) и домашнего измерения АД в диагностике АГ, особенно для выявления скрытой («маскированной») гипертензии и гипертензии белого халата. Введены новые целевые диапазоны АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Для большей части пациентов принято АД <140 мм рт. ст. (первоначальная цель), для лиц младше 65 лет при условии хорошей переносимости терапии — <130 мм рт. ст. Для выбора тактики ведения пациентов пожилого возраста предложено ориентироваться не на хронологический, а на биологический возраст, предполагающий оценку выраженности старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии. Для начального выбора лекарственных средств при АГ у большинства пациентов предпочтительно использование двухкомпонентной терапии (1 комбинированный препарат). Упрощены терапевтические алгоритмы ведения больных АГ. Показано, что предпочтение у большинства пациентов должно быть отдано комбинациям блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента или блокаторам рецепторов ангиотензина II) с блокатором медленных кальциевых каналов и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Бета-адреноблокаторы следует назначать только в специфических клинических ситуациях. Отмечено, что уделяется особое внимание оценке приверженности пациентов лечению как основной причине недостаточного контроля АД, а также повышению роли медицинских сестер и фармацевтов в обучении, наблюдении и поддержке пациентов с АГ как важной составляющей общей стратегии контроля АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевые значения артериального давления, офисное измерение артериального давления, амбулаторное измерение артериального давления, гипертензия белого халата, суточное мониторирование артериального давления, факторы риска, поражение органов-мишеней, антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Клименко А.А., Аничков Д.А., Демидова Н.А. Рекомендации по артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 года: что нового? Клиницист 2018; 12(2):10–5

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-10-15

GUIDELINES ON ARTERIAL HYPERTENSION MANAGEMENT OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION 2018: WHAT'S NEW?

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

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

The article considers the key points of the new 2018 guidelines of the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension on management and treatment of patients with arterial hypertension (AH). The guidelines widen the possibilities for ambulatory monitoring of blood pressure (BP) and at-home measurement of BP in diagnosis of AH, especially for detection of hidden (“masked”) hypertension and white-coat hypertension. New target ranges for BP depending on age and concomitant pathology are established. For most patients, BP <140 mm Hg (primary target) is accepted, for patients under 65 years if therapy is well-tolerated BP <130 mm Hg should be achieved. Selection of treatment for elderly patients shouldn't be based on chronological age but on biological age taking into account evaluation of senile asthenia, self-maintenance and therapy tolerability. For starting selection of drugs for AH, in most patients two-component therapy (one

pill drug) is preferable. The latest guidelines contain simplified algorithms for management of patients with AH. It is shown that in most patients, a preference should be made for combinations of renin-angiotensin-aldosterone system blocker (inhibitors of angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor blockers) with a slow calcium channels blocker and/or thiazide/thiazide-like diuretic. Beta-blockers should be prescribed only for specific clinical cases. Special emphasis is made on evaluation of patient's treatment adherence as the main reason for insufficient BP control, as well as on increased role of nurses and pharmacists in education, monitoring, and support of patients with AH being an important part of general strategy of BP control.

Key words: arterial hypertension, target blood pressure values, office blood pressure measurement, outpatient blood pressure measurement, white-coat hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, risk factors, target organ damage, antihypertensive therapy, combined therapy, chronic kidney disease

For citation: Klimenko A.A., Anichkov D.A., Demidova N.A. Guidelines on arterial hypertension management of the European Society of Cardiology and European Society of Hypertension 2018: what's new? *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):10–5

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается основным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и значимой причиной смертности в популяции [1]. Продемонстрировано, что контроль артериального давления (АД) снижает показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2]. По данным недавно опубликованного исследования, в большинстве европейских стран наблюдается снижение смертности от инсульта – маркера «бремени» неконтролируемой АГ в популяции [3, 4].

Значимым событием стало представление на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) в Мюнхене в августе 2018 г. новой версии рекомендаций по ведению АГ, опубликованной в *European Heart Journal* в октябре 2018 г. [5]. Что же изменилось в сравнении с рекомендациями, опубликованными в 2013 г. [6]?

Диагностика и классификация артериальной гипертензии

Следует подчеркнуть, что новые европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ не изменили классификацию, основанную на уровне АД, сохраняя такие понятия, как оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД, и выделяя 1, 2 и 3 степень АГ и изолированную систолическую АГ. Критерием АГ по данным офисного измерения АД остался уровень >140 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и >90 мм рт. ст. – для диастолического (ДАД). Для домашнего измерения АД в качестве критерия АГ сохранено САД >135 мм рт. ст. и/или ДАД >85 мм рт. ст. По данным суточного мониторинга АД, диагностические точки составили для среднесуточного АД соответственно 130 и 80 мм рт. ст., дневного – 135 и 85 мм рт. ст., ночного – 120 и 70 мм рт. ст.

В данных Рекомендациях использование методов измерения АД «вне офиса» поощряется и подчеркивается важное взаимодополняющее значение суточного мониторинга АД и домашнего измерения АД (табл. 1). В отношении офисного измерения АД без присутствия медицинского персонала (множественные измерения

автоматическим прибором) признано, что в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы рекомендовать его для широкого клинического использования. Основными показаниями для выполнения амбулаторного измерения АД (суточное мониторирование АД и домашнее измерение АД) являются:

- состояния, когда высока вероятность гипертонии белого халата (АГ 1 степени при офисном измерении; значительное повышение офисного АД без поражения органов-мишеней, связанных с АГ);
- состояния, когда имеется высокая вероятность скрытой АГ (высокое нормальное АД по данным клинического измерения, нормальное офисное АД у пациента с поражением органов-мишеней или высоким общим сердечно-сосудистым риском);
- постуральная и постпрандиальная гипотония у пациентов, не получающих и получающих антигипертензивную терапию;
- оценка резистентной гипертонии;
- оценка контроля АД, особенно у пациентов высокого риска;
- чрезмерно выраженная реакция АД на физическую нагрузку;
- значительная вариабельность офисного АД; оценка симптомов, указывающих на гипотонию при проведении антигипертензивной терапии;
- оценка ночного АД и ночного снижения АД (например, при подозрении на ночную АГ у пациентов с апноэ во сне, хронической болезнью почек, сахарным диабетом, эндокринной АГ, автономной дисфункцией) при проведении суточного мониторинга АД.

В рассматриваемых Рекомендациях остался нерешенным вопрос об оптимальном методе измерения АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.

При выявлении гипертонии белого халата или скрытой АГ рекомендуются меры по изменению образа жизни для снижения сердечно-сосудистого риска, а также регулярное наблюдение с использованием амбулаторного измерения АД. У пациентов с гипертонией белого халата может быть рассмотрено медикаментозное лечение АГ при наличии поражения органов-мишеней,

Таблица 1. Методы амбулаторного измерения артериального давления (АД) [5]

Table 1. Methods of ambulatory blood pressure monitoring [5]

Метод Method	Преимущества Advantages	Ограничения Disadvantages
Суточное мониторирование АД Ambulatory blood pressure monitoring	— Выявление гипертонии белого халата и скрытой артериальной гипертонии; — выше прогностическое значение; — оценка уровня АД в ночное время; — измерение АД в условиях реальной жизни пациента; — дополнительная возможность выявления прогностически значимых фенотипов АД; — широкая информация при однократном выполнении исследования, включая краткосрочную вариабельность АД — Can identify white-coat and “masked” hypertension; — stronger prognostic evidence; — night-time readings; — measurement in real-life settings; — additional prognostic blood pressure phenotypes; — abundant information from a single measurement session, including short-term blood pressure variability	— Дороговизна и ограниченная доступность исследования; — возможное неудобство для пациента — Expensive and sometimes limited availability; — can be uncomfortable
Домашнее измерение АД Home blood pressure monitoring	— Выявление гипертонии белого халата и скрытой артериальной гипертонии; — экономичность и широкая доступность; — измерение АД в привычных условиях, когда пациент более расслаблен, чем на приеме у врача; — участие пациента в измерении АД; — возможность повторного использования в течение длительных периодов времени и оценка вариабельности АД «день ото дня» — Can identify white-coat and “masked” hypertension; — cheap and widely available; — measurement in a home setting, which may be more relaxed than the doctor’s office; — patient engagement in blood pressure measurement; — easily repeated and used over longer periods to assess day-to-day blood pressure variability	— Возможность получения измерений только в покое; — вероятность ошибочных измерений; — отсутствие измерений в период сна — Only static blood pressure is available; — potential for measurement error; — no nocturnal readings

связанного с АГ, или при высоком/очень высоким сердечно-сосудистом риске; но рутинное назначение лекарств, снижающих АД, не показано. У пациентов со скрытой АГ следует рассмотреть назначение медикаментозной антигипертензивной терапии для нормализации амбулаторного АД, а у пациентов, получающих лечение, с неконтролируемым амбулаторным АД — интенсификацию антигипертензивной терапии в связи с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

К числу факторов, влияющих на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ, добавлены уровень мочевого кислоты, ранняя менопауза, психосоциальные и экономические факторы, частота сердечных сокращений в покое ≥ 80 уд/мин. К бессимптомному поражению органов-мишеней, связанных с АГ, отнесены умеренная хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и тяжелая хроническая болезнь почек с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (расчет по формуле СКД-EPI), а также выраженная ретинопатия с геморрагиями или экссудатами, отеком соска зрительного нерва. Бессимптомное поражение почек также определяют по наличию микроальбуминурии или повышенному отношению альбумин/креатинин в моче. В перечень факторов, влияющих на сердечно-сосудистый прогноз,

включены визуализированные атеросклеротические бляшки и фибрилляция предсердий.

Введен подход к классификации АГ по стадиям заболевания с учетом уровня АД, наличия факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней, ассоциированного с АГ, и коморбидных состояний (табл. 2).

Подходы к терапии артериальной гипертонии

Время начала лекарственной терапии определяется уровнем офисного АД, уровнем сердечно-сосудистого риска, наличием поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний.

Важным пунктом новых Европейских рекомендаций 2018 г. является особая тактика в отношении контроля АД у пожилых: эксперты предлагают более низкие уровни АД для начала антигипертензивной терапии и более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов, подчеркивая важность оценки биологического, а не хронологического возраста пациента с учетом старческой астении, способности к самообслуживанию, переносимости терапии.

В Рекомендациях указывается, что в группу пожилых относят всех пациентов старше 65 лет, а в группу старческого возраста — более 80 лет. В случае

Таблица 2. Классификация артериальной гипертензии [5]

Table 2. Classification of arterial hypertension [5]

Стадия гипертонической болезни Hypertension disease staging	Другие факторы риска, АГ-ПОМ и заболевания Other risk factors, HMOD and diseases	Высокое нормальное АД High normal blood pressure	АГ 1 степени Arterial hypertension Grade 1	АГ 2 степени Arterial hypertension Grade 2	АГ 3 степени Arterial hypertension Grade 3
Стадия 1 (неосложненная) Stage 1 (uncomplicated)	Других факторов риска нет No other risk factors	Низкий риск Low risk	Низкий риск Low risk	Умеренный риск Moderate risk	Высокий риск High risk
	1–2 фактора риска 1 or 2 risk factors	Низкий риск Low risk	Умеренный риск Moderate risk	Умеренный – высокий риск Moderate to high risk	Высокий риск High risk
	>3 факторов риска >3 risk factors	Низкий – умеренный риск Low to moderate risk	Умеренный – высокий риск Moderate to high risk	Высокий риск High risk	Высокий риск High risk
Стадия 2 (бессимптомная) Stage 2 (asymptomatic disease)	АГ-ПОМ, ХБП 3 стадии или СД без ПОМ HMOD, CKD grade 3, or DM without TOD	Умеренный – высокий риск Moderate to high risk	Высокий риск High risk	Высокий риск High risk	Высокий – очень высокий риск High to very high risk
Стадия 3 (осложненная) Stage 3 (established disease)	Симптомные ССЗ, ХБП ≥4 стадии или СД с ПОМ Established CVD, CKD grade ≥4, or DM with TOD	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk

Примечание. ПОМ – поражение органов-мишеней; АГ-ПОМ – поражение органов-мишеней, связанное с АГ; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

Note. TOD – target organ damage; HMOD – hypertension-mediated organ damage; CVD – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; CKD – chronic kidney disease.

пожилых пациентов с АГ (даже в возрасте более 80 лет) снижение АД при помощи медикаментозного лечения и коррекции образа жизни рекомендуется при САД ≥ 160 мм рт. ст. Повышен класс рекомендаций и уровень доказательности (до IA против IIbC в 2013 г.) в отношении антигипертензивной лекарственной терапии и изменения образа жизни у пожилых пациентов (старше 65, но не старше 80 лет) при уровне САД в диапазоне 140–159 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения.

С учетом результатов исследований SPRINT [7], а также нескольких метаанализов рандомизированных клинических исследований эксперты признают существование убедительных доказательств пользы от снижения САД < 140 и даже < 130 мм рт. ст. [5]. Было продемонстрировано снижение риска основных сердечно-сосудистых событий при достижении уровня САД < 130 или ДАД < 80 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным снижением АД (при этом средние уровни АД составили 122,1/72,5 и 135,0/75,6 мм рт. ст.).

Тем не менее европейские эксперты приводят и доводы в поддержку консервативного подхода к целевым уровням АД и обозначают в качестве первичной цели достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов (табл. 3).

В качестве основной антигипертензивной терапии сохраняют значение 5 классов лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные, такие как хлорталидон или индапамид). Отмечено, что бета-блокаторы могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов при наличии следующих клинических ситуаций: сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование. В качестве абсолютного противопоказания к приему бета-блокаторов включена брадикардия (частота сердечных сокращений < 60 уд/мин) и исключена хроническая обструктивная болезнь легких, как относительное противопоказание к их назначению.

В качестве начальной терапии рекомендуется назначение комбинации 2 препаратов в 1 таблетке для большинства пациентов. Монотерапия приемлема в качестве стартовой для пациентов группы низкого риска с АГ 1 степени (если САД < 150 мм рт. ст.) и для пациентов старческого возраста (старше 80 лет). Успешность контроля АД – это и приверженность пациентов лечению, поэтому комбинации 2 или более

Таблица 3. Целевые уровни систолического артериального давления у некоторых групп пациентов с артериальной гипертензией [5]

Table 3. Office blood pressure treatment target range in selected groups of patient with arterial hypertension [5]

Пациенты с артериальной гипертензией Patients with arterial hypertension	Целевые уровни систолического артериального давления, мм рт. ст. Office systolic blood pressure treatment target range, mm Hg	Класс рекомендаций, уровень доказательств Class of recommendation, level of evidence
Возраст <65 лет Age <65 years	120–129	IA
Возраст ≥65 лет Age ≥65 years	130–139	IA
Сахарный диабет Diabetes mellitus	<130	IA
Ишемическая болезнь сердца Ischemic heart disease	<130	IA
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	130–139	IA
Инсульт в анамнезе/транзиторная ишемическая атака Stroke in history/ Transient ischemic attack	120–129	IIaB

Таблица 4. Основные положения по назначению терапии пациентам с артериальной гипертензией [5]

Table 4. Core drug treatment strategy for uncomplicated arterial hypertension [5]

Этап выбора терапии Steps of the choice	Выбор групп лекарственных препаратов Choice of the drug group
Начальная терапия (двойная комбинация) Initial therapy (dual combination)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретик или блокаторы медленных кальциевых каналов Inhibitors of angiotensin-converting enzyme or angiotensin II receptor blockers + diuretic or slow calcium channel blockers
Шаг 2 (тройная терапия) Step 2 (triple combination)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II + диуретик + блокаторы медленных кальциевых каналов Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers + diuretic + slow calcium channel blockers
Шаг 3 (тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты) Step 3 (triple combination + spironolactone or other drugs)	Резистентная АГ Добавить спиронолактон в дозе 25–50 мг или другие диуретики, альфа-блокаторы или бета-блокаторы Resistant arterial hypertension Add spironolactone (25–50 mg) or other diuretics, alpha-blockers or beta-blockers

антигипертензивных препаратов, объединенных в 1 таблетке, имеют преимущества перед свободными комбинациями (табл. 4).

Заключение

Таким образом, ключевыми моментами в новых Рекомендациях 2018 г. по ведению и лечению пациентов с АГ являются:

- расширение возможностей для использования суточного мониторингирования АД и домашнего измерения АД в диагностике АГ, особенно для выявления скрытой («маскированной») гипертензии и гипертензии белого халата;
- введение новых целевых диапазонов АД в зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Для большей части пациентов принято АД <140 мм рт. ст. (первоначальная цель), для лиц младше 65 лет при условии хорошей переносимости терапии АД <130 мм рт. ст.;
- для выбора тактики ведения пациентов пожилого возраста предложено ориентироваться не на хронологический, а на биологический возраст, предполагающий оценку выраженности старческой

астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии;

- предпочтительное использование двухкомпонентной терапии (1 комбинированный препарат) для начального выбора лекарственных средств при АГ у большинства пациентов;
- упрощение терапевтических алгоритмов. Предпочтение у большинства пациентов должно быть отдано комбинациям блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II) с блокатором медленных кальциевых каналов и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Бета-адреноблокаторы должны назначаться только в специфических клинических ситуациях;
- усиление внимания к оценке приверженности больных лечению как основной причине недостаточного контроля АД;
- повышение роли медицинских сестер и фармацевтов в обучении, наблюдении и поддержке пациентов с АГ как важной составляющей общей стратегии контроля АД.

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

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310(9):959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.
2. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
3. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S. et al. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32(11):1424–31.
4. Shah R., Wilkins E., Nichols M. et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2018 Aug 14. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy378. [Epub ahead of print].
5. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy151.
7. SPRINT Research Group, Wright J.T., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Д.А. Аничков/D.A. Anichkov: <https://orcid.org/0000-0001-5610-4819>

Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

РОЛЬ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДЫХ ЛИЦ

Е. В. Скланная

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»;
Украина, 283003 Донецк, проспект Ильича, 16

Контакты: Елена Валериевна Скланная elena_skl1979@mail.ru

Цель исследования — определение роли ортостатической пробы в оценке риска развития артериальной гипертензии (АГ) у молодых лиц.

Материалы и методы. Объектом проспективного исследования послужили 842 студента в возрасте от 20 до 29 лет с уровнем артериального давления (АД) $< 140/90$ мм рт. ст. Исходно всем обследованным выполняли активную 10-минутную ортостатическую пробу. По уровню АД через 5 лет наблюдения были выделены 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с АГ (АД $> 140/90$ мм рт. ст.), 2-ю — обследованные, у которых уровень АД был в пределах нормы ($< 140/90$ мм рт. ст.).

Результаты. При проведении ортостатической пробы физиологический тип реакции на ортостаз был выявлен у 542 (64,4 %) обследованных, первичный гиперсимпатикотонический тип реакции — у 79 (9,4 %), вторичный гиперсимпатикотонический — у 93 (11,1 %), гипосимпатикотонический — у 94 (11,2 %), симпатостенический — у 34 (4,0 %) человек. За период наблюдения из исследования по различным причинам были исключены 78 человек. АГ была диагностирована у 144 (18,8 %) обследованных (1-я группа), у остальных 620 (81,2 %) человек наблюдали нормальный уровень АД (2-я группа). Исходный гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции имел место у 102 (70,8 %) обследованных в 1-й группе и у 47 (7,6 %) — во 2-й ($p < 0,001$). По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа значимыми факторами риска развития АГ были такие исходные показатели, как мужской пол (отношение шансов (ОШ) 10,8; 95 % доверительный интервал (ДИ) 7,6–15,3), индекс массы тела > 25 кг/м² (ОШ 7,2; 95 % ДИ 5,7–9,1), курение (ОШ 5,6; 95 % ДИ 4,5–7,0), высокое нормальное АД (ОШ 10,7; 95 % ДИ 6,9–14,5), а также гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции (ОШ 13,6; 95 % ДИ 10,0–18,7) ($p < 0,05$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми факторами риска развития АГ оказались индекс массы тела > 25 кг/м², высокое нормальное АД, а также гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции.

Заключение. Гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции наряду с повышенным индексом массы тела и высоким нормальным АД является фактором риска развития АГ в течение 5 лет у лиц молодого возраста. Целесообразно применение ортостатической пробы в оценке риска развития АГ у молодых лиц.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ортостатическая проба, гиперсимпатикотоническая реакция, вторичный гиперсимпатикотонический ортостаз, гипосимпатикотонический ортостаз, симпатостенический ортостаз, высокое нормальное артериальное давление, индекс массы тела, прогнозирование, вегетативная нервная система

Для цитирования: Скланная Е. В. Роль ортостатической пробы в прогнозировании развития артериальной гипертензии у молодых лиц. Клиницист 2018;12(2):16–21

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-16-21

THE ROLE OF ORTHOSTATIC TEST IN PROGNOSIS OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN YOUNG ADULTS

E. V. Sklyannaya

M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 prospekt Ilyicha, Donetsk 283003, Ukraine

The aim of this study was to assess the role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension (AH) in young adults.

Materials and methods. 842 young adults 20–29 years old with the level of blood pressure (BP) $< 140/90$ mm Hg were enrolled in a prospective study. Active orthostatic test was performed. Observation period was 5 years. After that 2 groups were assigned according to BP level: group 1 — with AH (BP level $> 140/90$ mm Hg), group 2 — with normal BP level ($< 140/90$ mm Hg).

Results. Physiological type of orthostatic reaction was found in 542 persons (64.4 %), primary hypersympathicotonic type — in 79 (9.4 %), secondary hypersympathicotonic — in 93 (11.1 %), hyposympathicotonic — in 94 (11.2 %), sympathicoasthenic — in 34 (4.0 %). 78 persons were withdrawn from the study for different reasons during observation period. AH was diagnosed in 144 (18.8 %) persons (group 1), normal BP — in 620 (81.2 %) participants (group 2). In group 1 hypersympathicotonic response to orthostatic test was observed in 102 (70.8 %) persons, in group 2 — in 47 (7.6 %) participants ($p < 0,001$). By the results of univariate logistic regression analysis male sex (OR 10.8; 95 % CI 7.6–15.3), body mass index > 25 kg/m² (OR 7.2; 95 % CI 5.7–9.1), smoking (OR 5.6; 95 % CI 4.5–7.0), high normal

BP (OR 10.7; 95 % CI 6.9–14.5) and hypersympathicotonic orthostatic response (OR 13.6; 95 % CI 10.0–18.7) were significant risk factors of AH. By the results of multivariate analysis body mass index $>25 \text{ kg/m}^2$, high normal BP and hypersympathicotonic orthostatic response were independent risk factors.

Conclusion. Hypersympathicotonic orthostatic response with increased body mass index and high normal BP are the risk factors of AH development during next 5 years in young adults. It is reasonable to use orthostatic test in assessing the risk of AH development in young people.

Key words: arterial hypertension, orthostatic test, hypersympathicotonic reaction, secondary hypersympathicotonic orthostasis, hyposympathicotonic orthostasis, sympathoasthenic orthostasis, high normal blood pressure, body mass index, prognosis, vegetative nervous system

For citation: Sklyannaya E.V. The role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension development in young adults. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):16–21

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и наблюдается более чем у четверти взрослого населения [1]. В последние десятилетия значительно увеличилась частота АГ среди лиц молодого возраста, однако данная группа населения нередко ускользает от внимания медицинских работников, что приводит к длительному отсутствию лечения, поражению органов-мишеней и увеличению риска развития таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, мозговой инсульт и сердечная недостаточность. Выделение группы высокого риска развития АГ среди молодых лиц позволяет выявлять повышение артериального давления (АД) на ранних стадиях заболевания и своевременно назначать необходимую гипотензивную терапию. В связи с этим выявление факторов риска развития АГ у лиц молодого возраста является важной задачей.

Ортостатическая проба (ОП) является простым в выполнении и легкодоступным методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции, которая выполнима в амбулаторных условиях в течение небольшого промежутка времени. При этом оценка результатов ОП не требует наличия дополнительного оборудования и может быть выполнена врачом любой специальности [2]. Считается, что эта проба может быть использована для прогнозирования возможного развития различных сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ [3].

Цель данного исследования — определение роли ОП в оценке риска развития АГ у молодых лиц.

Материалы и методы

После подписания информированного согласия в исследование было включено 842 студента 5-го курса медицинского университета: 417 мужчин и 425 женщин. Критерии включения: возраст от 20 до 29 лет и согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие АГ при первичном обследовании (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) [4], наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие патологии, которая потенциально может вызывать

повышение АД, невозможность наблюдения в течение 5 лет.

Исходный уровень АД у всех включенных в исследование оценивали не менее чем на 3 последовательных визитах с интервалом не менее 1 сут. На каждом из них АД измеряли дважды с интервалами в 2 мин (в положении обследуемого сидя, после не менее чем 5 мин отдыха и не менее чем через 30 мин после курения); если цифры АД различались более чем на 5 мм рт. ст., делали дополнительное 3-е измерение. За величину АД принимали средние цифры всех измерений.

Помимо этого, всем обследуемым выполняли активную 10-минутную ОП [5]. При этом испытуемый вначале находился в горизонтальном положении в течение 10–15 мин, что сопровождалось ежеминутным измерением АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до получения 2 повторяющихся значений, которые принимали за исходные. Затем обследуемый принимал вертикальное положение, а АД и ЧСС регистрировали на 5-й и 10-й минутах ортостаза. Реакцию на ОП считали физиологической (тип 1) при увеличении диастолического АД (ДАД) не более чем на 10 мм рт. ст., ЧСС — до 20 уд/мин и снижении систолического АД (САД) не более чем на 15 мм рт. ст. на 5-й мин ортостаза. При первичной гиперсимпатикотонии (тип 2) САД и ДАД повышались более чем на 10 мм рт. ст., а ЧСС было более 20 уд/мин. О вторичной гиперсимпатикотонии (тип 3) свидетельствовало снижение САД более чем на 15 мм рт. ст. на фоне избыточного повышения ДАД и ЧСС. При гипосимпатикотоническом типе реакции (тип 4) на ортостаз ЧСС практически не менялась по сравнению с положением клиностаза, что сопровождалось значительным снижением как САД, так и ДАД. Симпатикоастенический тип реакции (тип 5) диагностировали в случае перехода физиологической или гиперсимпатикотонической реакции на 5-й минуте в гипосимпатикотоническую — на 10-й.

В последующем обследованных наблюдали в течение 5 лет. В конце этого срока им также измеряли АД на 3 последовательных визитах с интервалом не менее 1 сут. По уровню АД были выделены 2 группы: 1-ю группу составили лица с АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), 2-ю группу — лица, у которых уровень АД был в пределах нормы ($<140/90$ мм рт. ст.).

Протокол исследования был одобрен комиссией по вопросам биоэтики при ГОО ВПО «ДонНМУ им. М. Горького».

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы Statistica 6.0. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана, 1-й и 3-й квартили ($Me [Q_1; Q_3]$). Сравнение относительных величин проводили с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов (ОШ) развития АГ определяли с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Для расчета 95 % ДИ использовали угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

При проведении ОП физиологический тип реакции на ортостаз был выявлен у 542 (64,4 %) обследованных, первичный гиперсимпатикотонический — у 79 (9,4 %), вторичный гиперсимпатикотонический — у 93 (11,1 %), гипосимпатикотонический — у 94 (11,2 %), симпатостенический — у 34 (4,0 %) человек.

Средний период наблюдения составил $60,3 \pm 2,1$ мес. За период наблюдения из исследования по различным причинам выбыли 78 человек: 72 сменили место жительства, у 6 были выявлены заболевания, способные вызывать симптоматическую АГ. Таким образом, в статистический анализ были включены данные 764

участников. АГ была диагностирована у 144 (18,8 %) из них, которые составили 1-ю группу; у остальных 620 (81,2 %) наблюдали нормальный уровень АД, они вошли во 2-ю группу. Исходные характеристики этих групп представлены в табл. 1.

Среди обследованных, у которых была выявлена АГ, преобладали лица мужского пола, наблюдались более высокий индекс массы тела (ИМТ), а частота ИМТ >25 кг/м², курение и более высокими исходные цифры АД.

При анализе распределения пациентов обеих групп по исходным типам ортостатической реакции в 1-й группе статистически значимо чаще наблюдали гиперсимпатикотонический тип реакции (табл. 2): у 102 (70,8 %) обследованных 1-й группы и лишь у 47 (7,6 %) 2-й группы ($p < 0,001$).

Был также проведен логистический регрессионный анализ с включением и других параметров, по которым были обнаружены различия между группами при первичном обследовании: пол, ИМТ, курение, уровень САД, ДАД и ЧСС (табл. 3, 4).

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа значимыми ($p < 0,05$) факторами риска развития АГ были такие исходные показатели, как мужской пол, ИМТ ≥ 25 кг/м², курение, высокое нормальное АД, а также гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции.

При многофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми факторами риска развития АГ оказались ИМТ ≥ 25 кг/м², высокое нормальное АД, а также гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов при первичном обследовании

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients at primary examination

Параметр Parameter	1-я группа Group 1 (n = 144)	2-я группа Group 2 (n = 620)	Значение p p value
Возраст Me [Q1; Q3], лет Age Me [Q1; Q3], years	22,0 [21,0; 24,0]	22,0 [21,0; 23,0]	0,155
Мужской пол, n (%) Males, n (%)	109 (75,7)	242 (39,0)	<0,001
Индекс массы тела Me [Q1; Q3], кг/м ² Body mass index Me [Q1; Q3], kg/m ²	24,6 [22,9; 27,0]	21,4 [19,7; 23,5]	<0,001
Индекс массы тела >25 кг/м ² , n (%) Body mass index >25 kg/m ² , n (%)	67 (46,5)	68 (11,0)	<0,001
Курение, n (%) Smoking, n (%)	50 (34,7)	93 (15,0)	<0,001
Систолическое артериальное давление Me [Q1; Q3], мм рт. ст. Systolic blood pressure Me [Q1; Q3], mm Hg	125,8 [120,0; 130,0]	113,3 [106,7; 120,0]	<0,001
Диастолическое артериальное давление Me [Q1; Q3], мм рт. ст. Diastolic blood pressure Me [Q1; Q3], mm Hg	80,0 [79,2; 85,0]	71,3 [68,3; 79,3]	<0,001
Частота сердечных сокращений, уд/мин, Me [Q1; Q3] Heart rate, beats per minute, Me [Q1; Q3]	76,0 [70,0; 80,0]	74,7 [69,5; 80,0]	0,304

Таблица 2. Исходные типы ортостатических реакций у обследованных с разным уровнем артериального давления через 5 лет ($60,3 \pm 2,1$ мес)

Table 2. Initial types of orthostatic reactions in examined persons with different levels of blood pressure after 5 years (60.3 ± 2.1 months)

Тип реакции Reaction type	1-я группа Group 1 (n = 144)	2-я группа Group 2 (n = 620)
Физиологический (тип 1), n (%) Physiological (type 1), n (%)	26 (18,1)	473 (76,3)
Первичный гиперсимпатикотонический (тип 2), n (%) Primary hypersympathicotonic (type 2), n (%)	48 (33,3)	16 (2,6)
Вторичный гиперсимпатикотонический (тип 3), n (%) Secondary hypersympathicotonic (type 3), n (%)	54 (37,5)	31 (5,0)
Гипосимпатикотонический (тип 4), n (%) Hyposympathicotonic (type 4), n (%)	11 (7,6)	72 (11,6)
Симптоастенический (тип 5), n (%) Sympathoasthenic (type 5), n (%)	5 (3,5)	28 (4,5)

Обсуждение

ОП позволяет оценить адаптационные возможности и механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы [5, 6]. При этом ортостатическое воздействие отражает состояние механизмов регуляции, в частности, вегетативной нервной системы и отчасти — гуморальные механизмы [7, 8]. При правильном функционировании регуляторных процессов при ОП депонирование части крови в нижней половине туловища компенсируется преимущественно увеличением ЧСС, при этом АД может изменяться незначительно. При преобладании одного из отделов вегетативной нервной системы происходят разнообразные изменения АД. Считается, что ОП в большей мере отражает состояние симпатической нервной системы [9].

В ряде исследований была выявлена взаимосвязь между нефизиологическими типами ортостатической реакции, в частности, гиперсимпатикотоническим типом и хроническим стрессом, активирующим симпатическое звено вегетативной нервной системы [10, 11]. Гуморальные механизмы также могут влиять на ортостатический ответ организма. Так, была выявлена тесная взаимосвязь между уровнем норадреналина крови и стабилизацией ортостатического ответа при пассивной ОП [12]. Имеются также данные о возникновении патологической ортостатической реакции при нарушении функции эндотелия [13].

Регуляторные механизмы, принимающие участие в формировании ортостатического ответа организма, такие как активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, продукция катехоламинов,

Таблица 3. Взаимосвязь артериальной гипертензии с типом ортостатической реакции и клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Table 3. Relationship of arterial hypertension with the type of orthostatic reaction and clinical and demographic parameters of patients (univariate regression analysis)

Параметр Parameter	Отношение шансов (95 % доверительный интервал) Odds ratio (95 % confidence interval)
Мужской пол Males	10,8 (7,6–15,3)
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² Body mass index ≥ 25 kg/m ²	7,2 (5,7–9,1)
Курение Smoking	5,6 (4,5–7,0)
Систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 80 мм рт. ст. Systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 80 mm Hg	10,7 (6,9–14,5)
Гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции (тип 2 и 3) Hypersympathicotonic type of orthostatic reaction (type 2 and 3)	13,6 (10,0–18,7)

Таблица 4. Взаимосвязь артериальной гипертензии с типом ортостатической реакции и клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Table 4. Relationship of arterial hypertension with the type of orthostatic reaction and clinical and demographic parameters of patients (multivariate regression analysis)

Параметр Parameter	Значение p p value
Мужской пол Males	0,601
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ² Body mass index ≥ 25 kg/m ²	0,013
Курение Smoking	0,452
Систолическое артериальное давление ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 80 мм рт. ст. Systolic blood pressure ≥ 130 mm Hg and/or diastolic blood pressure ≥ 80 mm Hg	<0,001
Гиперсимпатикотонический тип ортостатической реакции (тип 2 и 3) Hypersympathicotonic type of orthostatic reaction (type 2 and 3)	<0,001

функция эндотелия, вносят существенный вклад в поддержание уровня АД, а их нарушение играет активную роль в формировании АГ.

У лиц с АГ и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы ортостатический ответ существенно отличается от здоровых [2, 14]. У лиц пожилого возраста, страдающих АГ, установлена взаимосвязь между патологической ортостатической реакцией и возникновением сердечно-сосудистых осложнений [2, 3].

В представленной нами работе впервые была изучена возможность выявления патологического ответа на ОП на начальных этапах формирования АГ до возникновения клинически значимого повышения АД у лиц молодого возраста. В нашем исследовании у подавляющего большинства обследованных молодых лиц с оптимальным и нормальным АД наблюдали физиологический ответ на ортостаз. В группе с высоким нормальным АД отмечали значительное преобладание гиперсимпатикотонических типов ответа, что указывает на участие активации симпатической нервной

системы в патогенезе АГ у молодых лиц. Возможно, эта активация обусловлена такими факторами, как курение и избыточная масса тела (табл. 3). В многофакторном анализе было выявлено, что гиперсимпатикотонический ответ являлся достоверным фактором риска развития АГ у молодых лиц наряду с повышенным ИМТ и высоким нормальным АД.

Заключение

Гиперсимпатикотонический тип реакции на ортостаз, повышенный ИМТ и высокое нормальное АД являются значимыми факторами риска развития АГ в течение 5 лет у лиц молодого возраста. Целесообразно использование ОП у лиц молодого возраста для выявления групп риска развития АГ с целью разработки и проведения ранних профилактических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(18):1998–2038. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.038. PMID: 25840655.
- Соловьева С.В., Церцек Т.Н., Бакиева Э.М. и др. Активная ортостатическая проба у здоровых и больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких жителей города Сургута. *Вестник Тюменского государственного университета* 2014;(6):132–40. [Solovyeva S.V., Tsertsek T.N., Bakieva E.M. et al. An active orthostatic test in healthy persons and patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease among residents of Surgut city. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta* = *Bulletin of Tyumen State University* 2014;(6):132–40. (In Russ.)].
- Оленская Т.Л., Коневалова Н.Ю., Губарев Ю.Д., Бирюкова И.В. Прогнозирование развития нефатальных исходов у пациентов с артериальной гипертензией старших возрастных групп в концепции гериатрических синдромов. *Современные проблемы науки и образования* 2015;(1–1):1383. [Olenskaya T.L., Konevalova N.Yu., Gubarev Yu.D., Biryukova I.V. Predicting the development of non-fatal outcomes in patients with arterial hypertension of older age groups in the concept of geriatric syndromes. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = *Modern Problems of Science and Education* 2015;(1–1):1383. (In Russ.)].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. PMID: 23817082.
- Снежицкий В.А. Методические аспекты проведения ортостатических проб для оценки состояния вегетативной нервной системы и функции синусового узла. *Журнал ГрГМУ* 2006;(1):3–6. [Snezhitskiy V.A. Methodical aspects of orthostatic tests for assessing the state of vegetative nervous system and sinus node function. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* = *Journal of Grodno State Medical University* 2006;(1):3–6. (In Russ.)].
- Lee H., Kim H.A. Orthostatic hypertension: An underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol* 2016;127(4):2102–7. DOI: 10.1016/j.clinph. 2015.12.017.
- Оленская Т.Л., Козловский В.И. Методы исследования ортостатических реакций. *Вестник ВГМУ* 2003;2(1):26–31. [Olenskaya T.L., Kozlovskiy V.I. Diagnostic methods of orthostatic reactions. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* = *Bulletin of Vitebsk State Medical University* 2003;2(1):26–31. (In Russ.)].
- Zhao J., Han Z., Zhang X. et al. A cross-sectional study on upright heart rate and BP changing characteristics: basic data for establishing diagnosis of postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypertension. *BMJ Open* 2015;5(6):e007356. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007356.
- Kang M., Xu Y., Zou R. et al. Differences of age and gender in orthostatic hypertension—a single-center study. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;41(8):783–8. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.08.002.
- Hasegawa M., Hayano A., Kawaguchi A., Yamanaka R. Assessment of autonomic nervous system function in nursing students using an autonomic reflex orthostatic test by heart rate spectral analysis. *Biomed Rep* 2015;3(6):831–4. DOI: 10.3892/br.2015.512.
- Hynynen E., Kontinen N., Kinnunen U. et al. The incidence of stress symptoms and heart rate variability during sleep and orthostatic test. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(5):733–41. DOI: 10.1007/s00421-010-1698-x.
- Onizuka C., Niimi Y., Sato M., Sugeno Y. Arterial blood pressure response to head-up tilt test and orthostatic tolerance in nurses. *Environ Health Prev Med* 2015;20(4):262–70. DOI: 10.1007/s12199-015-0455-5.
- Xiong Z.Y., Han Z.Y., Han Z.H. et al. A family-based transmission disequilibrium test of polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in children with orthostatic intolerance. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. 2012;14(12):960–3.
- Nilsson D., Sutton R., Tas W. et al. Orthostatic changes in hemodynamics and cardiovascular biomarkers in dysautonomic patients. *PLoS One* 2015;10(6):e0128962. DOI: 10.1371/journal.pone.0128962.

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Складная/Е.В. Sklyannaya: <https://orcid.org/0000-0002-0656-7097>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ДИНАМИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, КАРОТИДНОГО И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.С. Петров

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

Контакты: Вадим Сергеевич Петров dr.vspetrov@gmail.com

Цель исследования — оценка распространенности и динамики за 5 лет атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материалы и методы. Обследовано 205 пациентов с ХРБС. Оценка эндотелиальной функции выполняли на аппарате «Ангио-Скан-01», проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий, ряду пациентов — коронароангиографию. Группу сравнения составили 57 больных с аортальным стенозом (АС).

Результаты. В обеих группах отмечено нарушение функции эндотелия по крупным ($-6,77 \pm 0,89$ мс — группа ХРБС, $-6,68 \pm 0,04$ мс — группа АС) и мелким ($1,73 \pm 0,05$ — группа ХРБС, $1,51 \pm 0,04$ — группа АС) артериям. У пациентов с ХРБС за 5 лет наблюдения имело место статистически значимое снижение индекса окклюзии по амплитуде ($1,5 \pm 0,037$) и сдвига фаз между каналами до и после окклюзии ($-3,13 \pm 0,94$). Важно, что статистически значимого ухудшения показателей эхокардиографии и теста 6-минутной ходьбы за этот период не было. Атеросклероз коронарных артерий у больных с ХРБС выявлен в 33,3 % случаев, с АС — у 52,5 %. По данным УЗИ сосудов шеи, у 188 пациентов с ХРБС средняя толщина комплекса интима/медиа составила слева $0,84 \pm 0,01$ мм, справа — $0,84 \pm 0,01$ мм; частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях слева составила 72,3 %, справа — 68,08 %. У пациентов с АС толщина комплекса интима/медиа была статистически значимо больше и слева ($1,02 \pm 0,02$ мм), и справа ($1,15 \pm 0,07$ мм); частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях слева составила 93,2 %, справа — 90,9 %. При оценке динамики данных УЗИ каротидных артерий пациентов с ХРБС получен статистически значимый прирост толщины интима/медиа слева ($0,88 \pm 0,01$ мм) и справа ($0,9 \pm 0,01$ мм). По скоростным показателям статистически значимых различий не получено.

Заключение. При наличии митрального стеноза или АС имеет место эндотелиальная дисфункция, более выраженная при АС. Также у пациентов с ХРБС и АС распространен атеросклероз сонных артерий, более выраженный, чем в популяции. А частота коронарного атеросклероза у пациентов с ХРБС незначительна в сравнении с пациентами с АС. В динамике за 5 лет у пациентов с ХРБС прогрессирует как эндотелиальная дисфункция, так и атеросклероз сонных артерий.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, митральный стеноз, аортальный стеноз, эндотелиальная дисфункция, коронарный атеросклероз, каротидный атеросклероз, клапанный порок сердца, дислипидемия, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Петров В.С. Распространенность и динамика эндотелиальной дисфункции, каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. Клиницист 2018;12(2):22–7

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-22-27

PREVALENCE AND DYNAMICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, CAROTID AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

V.S. Petrov

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia;
9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

The aim of study was to assess the prevalence and 5-year dynamics of atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD).

Materials and methods. 205 patients with CRHD were examined. Endothelial function was assessed by “AngioScan-01”, ultrasound examination of carotid arteries was performed, and some patients underwent coronarography. The comparison group consisted from 57 patients with aortic stenosis (AS).

Results. In both groups endothelial dysfunction was observed in large (-6.77 ± 0.89 ms — in CRHD group, -6.68 ± 0.04 ms — in AS group) and small (1.73 ± 0.05 — in CRHD group, 1.51 ± 0.04 — in AS group) arteries. Within 5 years of observation in patients with CRHD statistically significant decrease was observed in occlusion index in amplitude (1.5 ± 0.037) and in phase shift between the channels before and after occlusion (-3.13 ± 0.94). It is important that during this period there was no significant deterioration in parameters of echocardiography and 6-minute walk test. Atherosclerosis of coronary arteries was revealed in 33.3 % patients with CRHD and in 52.5 % patients with AS. According to the ultrasound of the neck vessels in 188 patients with CRHD, the average thickness of intima/media complex was 0.84 ± 0.01 on the left and 0.84 ± 0.01 on the right; frequency of atherosclerotic plaques in the carotid arteries was 72.3 % on the left and 68.08 % on the right. The thickness of intima/media complex was statistically significantly higher in patients with AS on the left (1.02 ± 0.02) and on the right (1.15 ± 0.07); frequency of atherosclerotic plaques in the carotid arteries was 93.2 % on the left and 90.9 % on the right. Assessment of ultrasound data dynamics of carotid arteries in patients with CRHD revealed statistically significant increasing of intima/media thickness on the left (0.88 ± 0.01) and on the right (0.9 ± 0.01). There were no statistically significant differences for speed parameters.

Conclusions. Endothelial dysfunction takes place in the presence of mitral stenosis or AS, it is more expressed in AS. Also, atherosclerosis of carotid arteries in patients with CRHD and AS is more prevalent than in the population. And the frequency of coronary atherosclerosis in patients with CRHD is insignificant in comparison with patients with AS. Within 5 years of observation both endothelial dysfunction and atherosclerosis of carotid arteries progress in patients with CRHD.

Key words: chronic rheumatic heart disease, mitral stenosis, aortic stenosis, endothelial dysfunction, coronary atherosclerosis, carotid atherosclerosis, valvular heart disease, dyslipidemia, chronic heart failure

For citation: Petrov V.S. Prevalence and dynamics of endothelial dysfunction, carotid and coronary atherosclerosis in patients with chronic rheumatic heart disease. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):22–7

Введение

Кардиоваскулярная патология занимает 1 место в мире и регионах Российской Федерации по смертности [1]. В ее основе лежат дислипидемия и атеросклероз. Поэтому понимание распространенности и выраженности атеросклеротического процесса является важным с клинической точки зрения. Однако данных по распространенности поражения сосудистого русла при приобретенных пороках сердца мало.

Распространенность эндотелиальной дисфункции (ЭД) в популяции как предиктора развития атеросклероза показана в исследовании Меридиан-РО [2] и составила для крупных артерий 25,4 %, для мелких артерий — 20,4 %. В ряде работ ЭД рассматривают как фактор риска смерти у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [3].

В то же время, по данным литературы, распространенность каротидного атеросклероза у пациентов 25–64 лет может колебаться от 24,4 % у женщин до 36,4 % у мужчин [4]. При этом у лиц с дегенеративным аортальным стенозом (АС) частота утолщения комплекса интима/медиа составляет 95,5 % против 66,6 % у пациентов без поражения клапанов, а частота бляшек в сонных артериях статистически значимо выше в группе АС: 69,6 % против 42,2 % у пациентов без клапанной патологии [5, 6].

По данным литературы, атеросклероз других локализаций, в частности коронарных артерий, при пороках сердца встречается с частотой от 26,4 % при митральном стенозе до 57,7 % при АС. При этом пациенты с митральной и аортальной недостаточностью занимают «промежуточную» позицию с частотой коронарного атеросклероза от 41,9 до 44,4 % соответственно [7]. При этом в ряде работ отмечается снижение

распространенности атеросклероза коронарных артерий у женщин старше 76 лет с выраженным АС [8]. Основное внимание в литературе уделено возможной взаимосвязи АС и атеросклероза коронарных артерий [9, 10]. Работ по атеросклерозу, ЭД у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС), в том числе в динамике, в доступной литературе мало [11].

Цель исследования — оценка распространенности и динамики за 5 лет атеросклероза и ЭД у пациентов с ХРБС.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с диагнозом ХРБС, у которых по данным эхокардиографии были признаки митрального стеноза (сращение комиссур, фиброз и кальцификация клапана), а также наличие клиники острой ревматической лихорадки в анамнезе (частота последней составила по данным анамнеза только 38 %). Данных, говорящих об иной этиологии митрального стеноза, отличной от ХРБС (дегенеративный генез, мукополисахаридоз, болезнь Фабри, болезнь Уиппла, ревматоидный артрит, системная красная волчанка), не было. Пациенты с поставленным в клинике диагнозом ХРБС только с недостаточностью клапанов или АС, но без митрального стеноза, в исследование не включали.

Обследовано 205 пациентов с ХРБС, подписавших информированное согласие и проходивших стационарное лечение в терапевтическом отделении областного кардиологического диспансера. Средний возраст пациентов составил $58,3 \pm 0,7$ года. Мужчин было 37 (18,05 %), женщин — 168 (81,95 %). Рост обследованных составил $163,5 \pm 0,5$ см, масса тела — $77,4 \pm 0,99$ кг.

Курили на момент анализа 29 (14,14 %) пациентов. Больных сахарным диабетом было 6,5 %, с артериальной гипертензией — 43,7 %.

Группу сравнения составили 57 больных с другим приобретенным пороком сердца — дегенеративным (кальцинированным) АС. Пациентов с врожденным двустворчатым аортальным клапаном или возможной ревматической причиной АС из исследования исключали. Средний возраст больных группы сравнения статистически значимо не отличался от группы с ХРБС и составил $60,2 \pm 1,33$ года. Мужчин было 27 (47,4 %), женщин — 30 (52,6 %). Рост обследованных с АС составил $165,8 \pm 1,26$ см и значимо не отличался от роста пациентов с ХРБС, а масса тела была статистически значимо выше — $83,78 \pm 1,65$ кг. Курильщики в группе с АС было 9 (15,8 %). Пациенты с сахарным диабетом составили 7,2 %, с артериальной гипертензией — 42,1 %.

Все пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -блокаторы, терапия была стабильной, дозы препаратов не меняли, а использованные препараты относились к лекарственным средствам, улучшающим прогноз при ХСН: из β -блокаторов чаще использовали метопролол (66,7 %), реже бисопролол (16,7 %), карведилол (5,6 %) и небиволол (5,6 %). Из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента чаще использовали эналаприл (52,2 %) и периндоприл (23,9 %), реже лизиноприл (17,4 %) и фозиноприл (4,3 %).

Всем пациентам проводили эхокардиографию на аппарате Philips Affinity 50 с оценкой линейных размеров сердца, градиентов давления на клапанах и патологических потоков в полостях сердца. Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов шеи с оценкой толщины комплекса интима/медиа и наличия атеросклеротических бляшек.

Оценку ЭД проводили на аппарате «АнгиоСкан-01» в утренние часы, натощак, без курения и приема кофе

перед процедурой. Тест проводили в тихом помещении с температурой комфорта, кисти рук с установленными датчиками располагали на уровне сердца. Канал 1 регистрировали с указательного пальца правой руки, на котором проводили окклюзию. Канал 2, который регистрировали с указательного пальца левой руки, представлял собой контрольный сигнал.

Липидный спектр оценивали по стандартной методике на анализаторе Abbott Architect c8000, использовали диагностические наборы фирмы Abbott Diagnostics (США).

Для объективизации оценки функционального класса ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы.

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ЭД по данным окклюзионной пробы оценивали по изменению амплитуды сигнала, позволяющей определить кровенаполнение капилляров руки в ответ на выполняемую окклюзию. При сохранении функции эндотелия в мелких резистивных артериях и артериолах показатель индекса окклюзии в норме превышал величину 2,0. Второй важный показатель при проведении окклюзии — задержка прохождения сигнала (сдвиг фазы). Этот параметр характеризует вазомоторный отклик в крупных проводящих артериях, расположенных дистальнее места окклюзии. Регистрировали запаздывание прихода пульсовой волны из-за снижения тонуса гладкой мускулатуры артериальной стенки под воздействием монооксида азота. В эндотелии с сохраненной функцией значение запаздывания было более 10 мс.

Как у пациентов с ХРБС, так и у пациентов с АС установлено нарушение функции эндотелия (табл. 1) по средним артериям мышечного типа и в системе

Таблица 1. Результаты оценки эндотелиальной дисфункции у больных с хронической ревматической болезнью сердца и аортальным стенозом

Table 1. Results of endothelial dysfunction assessment in patients with chronic rheumatic heart disease and aortic stenosis

Группа Group	Индекс окклюзии по амплитуде Amplitude occlusion index	Сдвиг фаз между каналами, мс Phase shift between channels, ms	Индекс окклюзии: канал 1 Occlusion index: channel 1	Индекс окклюзии: канал 2 Occlusion index: channel 2
ХРБС CRHD	$1,73 \pm 0,05$	$-6,77 \pm 0,89$	$1,93 \pm 0,06$	$1,17 \pm 0,03$
АС AS	$1,51 \pm 0,05^*$	$-6,68 \pm 0,76^*$	$1,54 \pm 0,05$	$1,06 \pm 0,03$
ХРБС в динамике (через 5 лет) CRHD in dynamics (within 5 years)	$1,5 \pm 0,04^*$	$-3,13 \pm 0,95^*$	$1,64 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,02$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца; АС — аортальный стеноз. $*p < 0,05$ — различия статистически значимы по сравнению с группой ХРБС.

Note. Here and in tabl. 2,3: CRHD — chronic rheumatic heart disease; AS — aortic stenosis. $*p < 0.05$ — the differences are statistically significant compared to group CRHD.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели у больных с хронической ревматической болезнью сердца и аортальным стенозом

Table 2. Echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease and aortic stenosis

Параметр Parameter	Пациенты с ХРБС Patients with CRHD	Пациенты с АС Patients with AS	Пациенты с ХРБС в динамике (через 4,5 года) Patients with CRHD in dynamics (within 4,5 years)
Левое предсердие, см Left atrium, cm	5,0 ± 0,05	4,4 ± 0,09*	5,02 ± 0,06
Конечный диастолический размер, см End-diastolic size, cm	5,44 ± 0,05	5,8 ± 0,12*	5,47 ± 0,05
Конечный систолический размер, см End-systolic size, cm	3,58 ± 0,05	3,89 ± 0,11*	3,64 ± 0,05
Толщина межжелудочковой перегородки, см Thickness of interventricular septum, cm	1,07 ± 0,01	1,32 ± 0,038*	1,09 ± 0,01
Толщина задней стенки левого желудочка, см Thickness of left ventricle posterior wall, cm	1,04 ± 0,12	1,55 ± 0,25	1,05 ± 0,01
Площадь митрального отверстия, см ² Mitral orifice area, cm ²	1,75 ± 0,03	—	1,66 ± 0,04
Градиент давления левый желудочек — аорта, мм рт. ст. Pressure gradient left ventricle — aorta, mm Hg	23,57 ± 1,1	53,66 ± 4,69*	27,98 ± 1,8
Градиент давления на трикуспидальном клапане, мм рт. ст. Pressure gradient at tricuspid valve, mm Hg	34,7 ± 0,99	37,2 ± 1,51	36,09 ± 0,94

микроциркуляции (в системе мелких резистивных артерий). В группе больных с АС отмечено статистически значимое снижение функции эндотелия по мелким артериям ($1,51 \pm 0,04$) в сравнении с пациентами с ХРБС ($1,73 \pm 0,05$), а разницы по крупным артериям не получено ($-6,68 \pm 0,04$ мс — группа АС; $-6,77 \pm 0,89$ мс — группа ХРБС). Выявленные различия, вероятно, обусловлены локализацией стенозированного клапана (аортальный или митральный) и, как следствие, возникающими особенностями гемодинамики.

У пациентов с ХРБС за 5 лет наблюдения выявлено статистически значимое снижение индекса окклюзии по амплитуде с $1,72 \pm 0,049$ до $1,5 \pm 0,037$ и сдвига фаз между каналами до и после окклюзии с $-6,77 \pm 0,88$ мс до $-3,13 \pm 0,94$ мс (табл. 1). При этом статистически значимого ухудшения показателей эхокардиографии и теста 6-минутной ходьбы за этот период не было.

По усредненному показателю теста 6-минутной ходьбы пациенты относились ко II функциональному классу ХСН: дистанция у больных с ХРБС составляла $340,06 \pm 6,1$ м, у пациентов с АС — $354,96 \pm 12,1$ м (статистически значимого различия не было). Не отмечено статистически значимой разницы в тесте 6-минутной ходьбы в динамике у пациентов с ХРБС через 5 лет ($330,87 \pm 7,14$ м). Также статистически не различались цифры систолического (группа АС — $117,54 \pm 2,4$ мм рт. ст., группа ХРБС — $116,99 \pm 1,21$ мм рт. ст.)

и диастолического (группа АС — $75,5 \pm 1,33$ мм рт. ст., группа ХРБС — $75,6 \pm 0,71$ мм рт. ст.) артериального давления. Данные линейных размеров сердца по результатам эхокардиографии и градиентов давления на клапанах представлены в табл. 2. У больных ХРБС хотя и имело место увеличение полостей сердца и уменьшение площади митрального отверстия, статистически значимой разницы в динамике за 5 лет не получено. Статистически значимые отличия установлены между группами пациентов с АС и ХРБС, что обусловлено локализацией стеноза, но при этом функциональный класс ХСН (как было показано ранее) и градиент давления на трикуспидальном клапане были сопоставимы.

Коронароангиография, как этап оценки коронарного русла перед возможной оперативной коррекцией порока, выполнена 64 пациентам с ХРБС и 40 пациентам с АС. Атеросклероз коронарных артерий по данным коронароангиографии у больных с ХРБС выявлен в 33,3 % случаев, при этом гемодинамически значимый стеноз (более 70 %) обнаружен только у 4 (6,25 %) пациентов. В группе АС частота атеросклероза коронарных артерий составила 52,5 %, гемодинамически значимый стеноз установлен у 7 (17,5 %) больных.

По данным УЗИ сосудов шеи (табл. 3), у 188 пациентов с ХРБС средняя толщина комплекса интима/медиа слева составляла $0,84 \pm 0,01$ мм, справа — $0,84 \pm 0,01$ мм, что было выше нормальных значений (0,8 мм),

Таблица 3. Результаты ультразвукового исследования сосудов шеи у больных с хронической ревматической болезнью сердца и аортальным стенозом
Table 3. Results of ultrasound examination of neck vessels in patients with chronic rheumatic heart disease and aortic stenosis

Группа Group	Комплекс интима/ медиа справа, мм Complex intima/media on right, mm	Комплекс интима/ медиа слева, мм Complex intima/media on left, mm	Диаметр внутренней ярем- ной вены справа, мм Diameter of internal jugular vein on right, mm	Диаметр внутренней яремной вены слева, мм Diameter of internal jugular vein on left, mm
ХРБС CRHD	$0,84 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$	$15,54 \pm 0,34$	$12,26 \pm 0,24$
АС AS	$1,02 \pm 0,02^*$	$1,15 \pm 0,07^*$	$16,33 \pm 0,2$	$17,5 \pm 0,65$
ХРБС в динамике (через 5 лет) CRHD in dynamics (within 5 years)	$0,88 \pm 0,01^*$	$0,9 \pm 0,01^*$	$11,6 \pm 0,59$	$9,8 \pm 0,45$

предложенных в 2011 г. Всероссийским научным обществом кардиологов. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях слева составила 72,3 % ($n = 136$), справа – 68,08 % ($n = 128$). У 44 больных АС толщина комплекса интима/медиа составляла слева $1,02 \pm 0,02$ мм, справа – $1,15 \pm 0,07$ мм (различия по сравнению с группой больных ХРБС были статистически значимыми). Частота атеросклеротических бляшек в сонных артериях у больных АС слева составила 93,2 % ($n = 41$), справа – 90,9 % ($n = 40$).

При оценке динамики данных УЗИ каротидных артерий пациентов с ХРБС через 5 лет отмечено увеличение толщины комплекса интимы/медиа по сравнению с исходными данными: слева – $0,88 \pm 0,01$ мм, справа – $0,9 \pm 0,01$ мм (различия статистически значимы). По скоростным показателям статистически значимых различий не получено. Увеличение диаметра яремных вен можно рассматривать как проявление ХСН.

По данным лабораторного обследования у пациентов с ХРБС средний уровень общего холестерина составил $4,9 \pm 0,08$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – $3,25 \pm 0,1$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности – $1,17 \pm 0,02$ ммоль/л, триглицеридов – $1,51 \pm 0,06$ ммоль/л, глюкозы – $5,5 \pm 0,08$ ммоль/л. В группе больных АС получены следующие показатели: общий холестерин – $5,23 \pm 0,13$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – $3,61 \pm 0,11$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л, триглицериды – $1,47 \pm 0,08$ ммоль/л, глюкоза – $5,45 \pm 0,15$ ммоль/л. При этом содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности статистически значимо было ниже у пациентов с ХРБС. Включенные в исследование пациенты не получали терапию статинами или другими гиполипидемическими препаратами и не придерживались какой-либо гиполипидемической диеты.

Обсуждение

Наличие ЭД и дислипидемии является предикторами атеросклероза, что подтверждает наше исследо-

вание: в группе пациентов с АС частота атеросклероза коронарных и каротидных артерий была выше и, соответственно, статистически значимо была выше выраженность ЭД и показатели липидного обмена. Больные ХРБС изначально имели менее выраженные нарушения эндотелиальной функции в системе мелких резистивных артерий, однако в течение 5 лет прогрессировала ЭД, и по средним артериям мышечного типа и в системе микроциркуляции. При этом группы больных ХРБС и АС были сопоставимы по факторам риска, проводимой терапии, степени ХСН и изменениям линейных размеров сердца. А учитывая относительную стабильность состояния больных ХРБС на протяжении 5 лет, можно предположить, что помимо естественного старения сосудистой стенки, свой вклад в прогрессирование ЭД может вносить порок сердца со своими особенностями гемодинамики и сопутствующей ХСН, особенно учитывая меньшую выраженность дислипидемии в группе больных ХРБС.

В динамике за 5 лет у пациентов с ХРБС при отсутствии статистически значимых изменений в дистанции теста 6-минутной ходьбы (сохранении II функционального класса ХСН) и линейных размеров сердца происходило не только статистически значимое прогрессирование ЭД, но и утолщение комплекса интима/медиа в сонных артериях.

Однако высокая частота встречаемости атеросклероза артерий в первую очередь у пациентов с АС, не может быть объяснена только показателями липидного обмена и ЭД. Вероятно, и здесь свой вклад вносят локализация клапанного стеноза и развивающаяся ХСН. При этом митральный стеноз при том же функциональном классе ХСН, что и АС, вносит меньший вклад в развитие ЭД и атеросклероза артерий, особенно коронарных. И хотя в литературе доказывается высокая степень взаимосвязи между каротидным, коронарным атеросклерозом и АС [5, 6, 8], механизм происходящих в клапане и в сосудистой стенке процессов различается. И если частота коронарного атеросклероза для обследованных с ХРБС (33,3 %) и АС

(52,5 %) оказалась сопоставимой с описанной в литературе [7], то частота каротидного атеросклероза у пациентов с ХРБС (слева – 72,3 %, справа – 68,08 %) и АС (слева – 93,2 %, справа – 90,9 %) была значительно выше, чем по данным других исследований [5, 6]. Такие высокие показатели ставят вопрос о необходимости выполнения УЗИ сонных артерий больным с приобретенными пороками сердца, особенно перед плановыми «большими» хирургическими вмешательствами.

Заключение

При наличии митрального стеноза или АС имеет место дислипидемия и ЭД, более выраженная при де-

генеративном АС. Также для пациентов с ХРБС и АС характерна значительная распространенность атеросклероза сонных артерий, более выраженная, чем в популяции. Частота же коронарного атеросклероза у пациентов с ХРБС незначительна в сравнении с пациентами с АС.

В динамике за 5 лет у больных ХРБС прогрессирует как ЭД, так и атеросклероз сонных артерий. Учитывая данные по высокой распространенности атеросклероза и ЭД, следует рекомендовать проведение оценки ЭД и УЗИ каротидных артерий у пациентов с приобретенными пороками перед оперативными вмешательствами для снижения риска возможных кардиоваскулярных осложнений.

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

1. Филиппов Е.В., Якушин С.С., Петров В.С. Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование Меридиан-РО). Клиницист 2016;(3):32–40. [Filippov E.V., Yakushin S.S., Petrov V.S. Dyslipidemias and their association with chronic non-infectious disease (Meridian-RO study). Klinitsist = The Clinician 2016;(3):32–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.
2. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Значение оценки эндотелиальной функции на популяционном уровне (по данным исследования Меридиан-РО). Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2013;(3):48–55. [Yakushin S.S., Filippov E.V. Value assessment of endothelial function at the population level (according to the research Meridian-RO). Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) = Science of Youth 2013;(3):48–55. (In Russ.)].
3. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. Circulation 2005;111(3): 310–4. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153349.77489.CF.
4. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии 2014;(4):37–42. [Zhernakova Yu. V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova V.N. et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in Tomsk unorganized population. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertensions 2014;(4):37–42. (In Russ.)].
5. Rossi A., Faggiano P., Amado A.E. et al. Mitral and aortic valve sclerosis/calcification and carotid atherosclerosis: results from 1065 patients. Heart Vessels 2014;29(6):776–83. DOI: 10.1007/s00380-013-0433-z.
6. Novo G., Guarneri F.P., Ferro G. et al. Association between asymptomatic carotid atherosclerosis and degenerative aortic stenosis. Atherosclerosis 2012;223(2): 519–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.011.
7. Emren Z.Y., Emren S.V., Kılıçaslan B. et al. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. J Cardiothoracic Surg 2014;9:153. DOI: 10.1186/s13019-014-0153-1.
8. Bobrowska B., Zasada W., Surdacki A. et al. Predictors of coronary and carotid atherosclerosis in patients with severe degenerative aortic stenosis. Int J Med Sci 2013;10(10):1361–6. DOI: 10.7150/ijms.6389.
9. El Sabbagh A., Nishimura R.A. Clinical conundrum of coronary artery disease and aortic valve stenosis. J Am Heart Assoc 2017;6(2):e005593. DOI: 10.1161/JAHA.117.005593.
10. Paradis J.M., Fried J., Nazif T. et al. Aortic stenosis and coronary artery disease: What do we know? What don't we know? A comprehensive review of the literature with proposed treatment algorithms. Eur Heart J 2014;35(31): 2069–82. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu247/
11. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2015;(3):83–7. [Petrov V.S. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova I.P. = Pavlov Medical Biological Herald 2015;(3):83–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pavlovj2015383–87.

ORCID автора / ORCID of author

В.С. Петров/V.S. Petrov: <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.08.2018. Принята в печать: 12.09.2018.

Article received: 01.08.2018. Accepted for publication: 12.09.2018.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

С.Ю. Мухтаренко¹, Т.М. Мураталиев^{1,2}, З.Т. Раджапова², Ю.Н. Неклюдова¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3;

²Кыргызско-российский славянский университет имени Б.Н. Ельцина; Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Светлана Юрьевна Мухтаренко muhtarenko@yandex.ru

Цель исследования — изучить частоту, выраженность аффективных расстройств и качество жизни у пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС): с нестабильной и стабильной стенокардией II–III функционального класса.

Материалы и методы. С использованием скринингового опросника Московского НИИ психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России для выявления и оценки расстройств тревожно-депрессивного спектра обследовано 488 пациентов с верифицированным диагнозом КБС. Из группы скрининга 172 больных КБС — 96 (55,81 %) пациентов с нестабильной и 76 (44,19 %) со стабильной стенокардией, 136 (79,07 %) мужчин и 36 (20,93 %) женщин — были обследованы с использованием психометрических тестов: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и шкалы депрессии Бека (BDI). Для исследования качества жизни использовали модифицированный Сизтлский опросник для больных стенокардией (MCOC). Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Excel и Statistica 6.0.

Результаты. По данным скринингового опросника в группе скрининга ($n = 488$) симптомы тревожно-депрессивного расстройства отмечены у 398 (81,56 %) пациентов, отсутствовали — у 90 (18,44 %) ($p < 0,0001$). В группе пациентов с КБС, обследованных с использованием психометрических тестов ($n = 172$), наличие симптомов тревожно-депрессивного расстройства выявлено у 137 (79,65 %), отсутствие — у 35 (20,35 %) больных ($p < 0,0001$). У больных с нестабильной стенокардией в сравнении с пациентами со стабильной стенокардией отмечали чаще выраженность симптомов депрессии по шкале BDI ($17,11 \pm 9,38$ против $12,73 \pm 8,1$ балла; $p < 0,04$) и наличие симптомов тревожно-депрессивного расстройства (85 (88,54 %) против 52 (68,42 %); $p < 0,0008$). В группе больных со стабильной стенокардией уровень депрессии по шкале BDI у получавших медикаментозную терапию был выше по сравнению с пациентами, которым была проведена реваскуляризация миокарда: $14,56 \pm 9,0$ против $10,03 \pm 6,13$ балла; $p < 0,01$. Значение показателя качества жизни по MCOC статистически значимо снижалось в подгруппах больных при нарастании выраженности симптомов депрессии по шкале BDI (10–63 балла) по сравнению с подгруппой больных с отсутствием депрессии (0–9 балла) по этой шкале.

Заключение. По данным скринингового опросника выявлена высокая частота встречаемости тревожно-депрессивного расстройства у больных КБС. Наличие симптомов тревожно-депрессивного расстройства и выраженность симптомов депрессии по шкале BDI отмечены чаще в группе больных с нестабильной стенокардией по сравнению с группой пациентов со стабильной стенокардией. Значение показателя качества жизни по MCOC статистически значимо снижалось при нарастании выраженности симптомов депрессии по шкале BDI в подгруппах больных с наличием симптомов депрессии по сравнению с подгруппой больных с отсутствием депрессии по этой шкале. По результатам данного исследования шкала BDI являлась более чувствительной для диагностики депрессии по сравнению со шкалой депрессии HADS.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, скрининг, тревога, депрессия, качество жизни, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, шкала BDI, шкала HADS, модифицированный Сизтлский опросник для больных стенокардией

Для цитирования: Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Раджапова З.Т., Неклюдова Ю.Н. Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца по данным психометрических тестов. Клиницист 2018;12(2):28–36

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-28-36

AFFECTIVE DISORDERS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE ACCORDING TO PSYCHOMETRIC TESTS DATA

S. Yu. Mukhtarenko¹, T. M. Murataliev^{1,2}, Z. T. Radzhapova², Yu. N. Neklyudova¹

¹National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic; 3 Togolok Moldo St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Elsin; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic

The aim was to study the frequency and severity of affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease (CHD): unstable and stable angina of II–III functional class.

Materials and methods. 488 patients with verified CHD were examined to identify and assess anxiety-depressive spectrum disorders by the screening questionnaire of Moscow Research Institute of Psychiatry, Ministry of Health of Russia. 172 patients with CHD from the screening group — 96 (55.81 %) patients with unstable angina and 76 (44.19 %) with stable angina, 136 (79.07 %) men and 36 (20.93 %) women were examined with psychometric tests: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Beck Depression Inventory (BDI). Modified Seattle Angina Questionnaire (SAQ) was used to study quality of life. Excel and Statistica 6.0 programs were used to assess statistical process of the material.

Results. According to the screening questionnaire, in screening group of patients with CHD ($n = 488$) the symptoms of anxiety-depressive disorder were present in 398 (81.56 %) patients, in 90 patients (18.44 %) they were absent ($p < 0.0001$). In the group of patients with CHD examined by psychometric tests ($n = 172$), the symptoms of anxiety-depressive disorder according to the screening questionnaire were revealed in 137 (79.65 %) patients, in 35 (20.35 %) patients they were absent ($p < 0.0001$). The severity of depression symptoms according to BDI scale (17.11 ± 9.38 vs. 12.73 ± 8.1 points; $p < 0.04$) and the symptoms of anxiety-depressive disorder according to the screening questionnaire were noted more often ($p < 0.0008$) in patients with unstable angina compared with stable angina — in 85 (88.54 %) vs. 52 (68.42 %) patients ($p < 0.0008$). In the group of patients with stable angina the level of depression according to BDI scale in patients taking pharmacological treatment was higher in comparison with the patients who underwent myocardial revascularization (14.56 ± 9.0 vs. 10.03 ± 6.13 points; $p < 0.01$). Quality of life parameter according to modified SAQ was statistically significantly decreased in the subgroups of patients with increasing severity of depression symptoms according to BDI scale (10–63 points) compared with the subgroup of patients with no depression (0–9 points).

Conclusion. According to the screening questionnaire, a high incidence of anxiety-depressive disorder was found in patients with CHD. The symptoms of anxiety-depressive disorder and the severity of depression symptoms according to BDI scale were noted more often in the group of patients with unstable angina compared with the group of patients with stable angina. Quality of life parameter according to modified SAQ was statistically significantly reduced with increasing severity of depression symptoms according to BDI scale in subgroup of patients with symptoms of depression compared with the subgroup of patients without depression. According to the results of the study the BDI scale is more sensitive for the diagnosis of depression than the HADS scale.

Key words: coronary heart disease, screening, anxiety, depression, quality of life, unstable angina, stable angina, BDI scale, HADS scale, modified Seattle Angina Questionnaire

For citation: Mukhtarenko S. Yu., Murataliev T. M., Radzhapova Z. T., Neklyudova Yu. N. Affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease according to psychometric tests data. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):28–36

Введение

Согласно обобщенным статистическим данным сердечно-сосудистые заболевания продолжают сохранять позиции ведущей причины заболеваемости и смертности людей в большинстве стран мира [1]. Одной из причин высокой смертности от коронарной болезни сердца (КБС) является недостаточная первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и профилактика психосоциальных факторов риска [1–3]. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что острый или хронический эмоциональный стресс не только служит причиной развития аффективных расстройств, но и оказывает влияние на обострение и течение КБС. Рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России и других странах СНГ был связан с нестабильной экономической и социально-политической обстановкой в конце 1990-х — начале 2000-х годов [4]. В этом периоде среди населения отмечали высокую распространенность стресса и аффективных расстройств, в частности тревоги и депрессии, снижение качества жизни [5]. Несмотря на улучшение экономической и социально-политической обстановки в Кыргызской Республике после революции 2010 г., в настоящее время установлена довольно высокая

частота встречаемости аффективных расстройств не-психотического уровня среди трудоспособного населения. Так, в г. Бишкеке в 2015 г. частота психических расстройств не-психотического уровня составила 929,5 на 100 тыс. населения, в Чуйской области — 668,9 на 100 тыс. населения [6]. В связи с тем, что в Кыргызской Республике сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смертности населения [6], выявление распространенности и выраженности аффективных расстройств у данного контингента больных весьма актуально.

Цель исследования — изучить частоту, выраженность аффективных расстройств и качество жизни у больных КБС: нестабильной стенокардией (НС) и стабильной стенокардией (СС) II–III функционального класса.

Материалы и методы

Исследование одномоментное: больных обследовали во время госпитализации в НЦКиТ им. акад. М. Миррахимова МЗ КР или на амбулаторном приеме в поликлинике Центра. С использованием скринингового опросника, разработанного в Московском НИИ психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России [7] для выявления и оценки

выраженности расстройств аффективного спектра, обследовано 488 больных с верифицированным диагнозом КБС, средний возраст – $57,71 \pm 10,61$ года. Из группы скрининга 172 (35,24 %) пациента с КБС (средний возраст $56,68 \pm 8,53$ года), из них 96 (55,81 %) с НС и 76 (44,19 %) со СС, 136 (79,07 %) мужчин и 36 (20,93 %) женщин, методом случайной выборки были обследованы с использованием психометрических тестов: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [8] и шкалы депрессии Бека (BDI) [9]. Для исследования качества жизни использовали модифицированный Сизтлский опросник для больных стенокардией (МСОС) [10]. Критерии исключения: больные с постоянными формами нарушений ритма сердца, тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, выраженным органическим поражением мозга, алкоголизмом, застойной сердечной недостаточностью. Все пациенты понимали текст предложенных психометрических тестов, хорошо владели русским языком (тесты предъявлялись на русском языке) и самостоятельно заполняли бланки методик (тесты не адаптированы в данной популяции). Клинико-инструментальное обследование больных КБС включало выполнение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии, ЭКГ-нагрузочного теста (велоэргометрии) и биохимического анализа крови. Обязательным условием включения пациентов в исследование (группа больных, обследованных с использованием психометрических тестов, $n = 172$) было получение информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом НЦКиТ им. акад. М. Миррахимова МЗ КР.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программ Excel и Statistica 6.0. Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для изучения взаимосвязи между качественными переменными были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 , определены отношение рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОР. Различия в показателях между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Социально-демографическая характеристика больных НС и СС представлена в табл. 1. В зависимости от пола выявлены различия с преобладанием в группе СС мужчин, а в группе НС – женщин. Пациентов с незаконченным высшим образованием было больше в группе НС. По остальным показателям группы больных НС и СС статистически не различались.

Клиническая характеристика больных НС и СС ($n = 172$) представлена в табл. 2. По основным клинико-лабораторным и гемодинамическим показателям сравниваемые группы больных НС и СС статистически значимо не различались. Медикаментозную

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика больных нестабильной стенокардией (НС) и стабильной стенокардией (СС)

Table 1. Social and demographic characteristics of patients with unstable and stable angina

Характеристика Characteristic	НС Unstable angina $n = 96$	СС Stable angina $n = 76$	Значение p p level
Возраст, лет, $M \pm SD$ Age, years, $M \pm SD$	$54,64 \pm 8,03$	$59,18 \pm 8,51$	$>0,05$
Мужчины, n (%) Men, n (%)	70 (72,92)	66 (86,84)	$<0,03$
Женщины, n (%) Women, n (%)	26 (27,08)	10 (13,16)	$<0,03$
Национальность Nationality			
Кыргызы, n (%) Kyrgyz, n (%)	45 (46,88)	43 (56,58)	$>0,05$
Славяне, n (%) Slavs, n (%)	39 (40,62)	24 (31,58)	$>0,05$
Другие национальности, n (%) Other nationalities, n (%)	12 (12,50)	9 (11,84)	$>0,05$
Семейное положение Marital status			
В браке, n (%) Married, n (%)	64 (66,7)	63 (82,9)	$>0,02$
Вдовцы, n (%) Widowed, n (%)	14 (14,6)	5 (6,6)	$>0,05$
В разводе, n (%) Divorced, n (%)	12 (12,5)	6 (7,9)	$>0,05$
В браке никогда не состояли, n (%) Never married, n (%)	6 (6,2)	2 (2,6)	$>0,05$
Образование Education			
Незаконченное среднее, n (%) High school not completed, n (%)	39 (40,6)	37 (48,7)	$>0,05$
Среднее, n (%) High school, n (%)	26 (27,1)	17 (22,4)	$>0,05$
Незаконченное высшее, n (%) Graduate school not completed, n (%)	16 (16,7)	4 (5,2)	$<0,02$
Высшее, n (%) Graduate school, n (%)	15 (15,6)	18 (23,7)	$>0,05$
Профессиональная занятость Professional occupation			
Работающие, n (%) Employed, n (%)	6 (6,3)	5 (6,6)	$>0,05$
Инвалиды, n (%) Disabled, n (%)	32 (33,3)	24 (31,6)	$>0,05$
Временно неработающие, n (%) Temporarily unemployed, n (%)	5 (5,2)	4 (5,2)	$>0,05$
Пенсионеры, n (%) Retired, n (%)	53 (55,2)	43 (56,6)	$>0,05$

Таблица 2. Клиническая характеристика больных нестабильной стенокардией (НС) и стабильной стенокардией (СС)

Table 2. Clinical characteristic of patients with unstable and stable angina

Показатель Parameter	НС Unstable angina n = 96	СС Stable angina n = 76	Значение p p level
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	141,1 ± 20,2	138,4 ± 25,4	>0,05
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	80,6 ± 10,3	76,4 ± 11,2	>0,05
Частота сердечных сокращений, уд/мин Heart rate, bpm	80,2 ± 16,3	76,6 ± 18,2	>0,05
Фракция выброса левого желудочка, % Left ventricular ejection fraction, %	51,6 ± 10,4	54,8 ± 8,2	>0,05
Общий холестерин крови, ммоль/л Total serum cholesterol, mmol/l	4,8 ± 1,02	5,02 ± 1,12	>0,05
Глюкоза крови, ммоль/л Serum glucose, mmol/l	5,3 ± 1,76	5,5 ± 1,23	>0,05
Медикаментозная терапия, n (%) Drug therapy, n (%)	68 (70,8)	43 (56,6)	<0,05
Реваскуляризация миокарда, n (%) Myocardial revascularization, n (%)	28 (29,2)	33 (43,4)	<0,05

терапию чаще (ОР 0,3; ДИ 1,0–1,6; $p < 0,05$) получали больные группы НС – 68 (70,8 %) против 43 (56,6 %) по сравнению с группой СС, а реваскуляризацию миокарда чаще (ОР 0,7; ДИ 0,5–1,0; $p < 0,05$) выполняли больным СС – 33 (43,4 %) против 28 (29,2 %) больных НС.

В группе скрининга ($n = 488$) наличие симптомов тревожно-депрессивных расстройств по скрининговому опроснику отмечали у 398 (81,56 %), отсутствие – у 90 (18,44 %) пациентов ($p < 0,0001$). В общей группе больных КБС, обследованных психометрическими тестами (НС и СС, $n = 172$), наличие симптомов тревожно-депрессивных расстройств по скрининговому опроснику выявлено у 137 (79,65 %), отсутствие – у 35 (20,35 %) больных ($p < 0,0001$). Свое состояние в период обследования у психотерапевта оценили как «хорошее» 18 (10,46 %), как «удовлетворительное» – 120 (69,77 %), как «плохое» – 34 (19,77 %) пациента.

Отсутствие тревоги (0–7 баллов) по шкале HADS установлено у 57 (33,14 %), наличие тревоги (≥ 8 баллов) – у 115 (66,84 %) больных ($p < 0,0001$). Отсутствие депрессии (0–7 баллов) по шкале HADS определено у 105 (61,05 %), наличие депрессии (≥ 8 баллов) – у 67 (38,95 %) больных ($p < 0,0001$).

По шкале BDI отсутствие депрессии (0–9 баллов) отмечено у 50 (29,07 %), наличие депрессии (10–63 балла) – у 122 (70,93 %) больных ($p < 0,0001$).

Общий балл по шкале тревоги HADS в общей группе больных КБС составил $9,37 \pm 4,53$, что соответствовало умеренно выраженному уровню тревоги, по шкале депрессии – $6,84 \pm 10,90$ балла, что соответ-

ствовало отсутствию симптомов депрессии. Показатель уровня депрессии по шкале BDI ($15,20 \pm 9,13$ баллов) соответствовал верхней границе легкой степени депрессии. Показатель качества жизни по MCOS равнялся $25,16 \pm 5,29$ балла.

Установлена наибольшая частота встречаемости умеренно выраженной степени тревоги (по сравнению с выраженной) по шкале HADS в общей группе больных КБС: 67 (38,95 %) против 48 (27,1 %) ($p < 0,01$). Выраженную степень депрессии по этой шкале диагностировали чаще по сравнению с умеренной: у 39 (22,67 %) против 28 (16,28 %) пациентов ($p < 0,05$). В то же время у подавляющего большинства больных КБС общей группы симптомы депрессии по шкале HADS отсутствовали: 105 (61 %) против 67 (39 %) ($p < 0,0001$).

Из 122 больных КБС с наличием симптомов депрессии по шкале BDI наиболее часто диагностировали легкую степень депрессии – у 30,81 %, выраженную – у 21,58 % больных; умеренно выраженная и тяжелая степени депрессии встречались реже – у 12,21 % и 6,4 % больных соответственно (табл. 3).

Анализ результатов скринингового опросника свидетельствовал о большей частоте встречаемости симптомов тревожно-депрессивных расстройств в группе НС по сравнению с группой СС: 85 (88,54 %) против 52 (68,42 %) больных (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,5; $p < 0,0008$). Свое состояние оценивали как «хорошее» чаще больные группы СС по сравнению с пациентами группы НС: 6 (15,79 %) против 12 (6,25 %) (ОР 0,4; ДИ 0,2–0,7; $p < 0,03$). Отсутствие симптомов тревожно-депрессивных расстройств отмечали чаще в группе СС

по сравнению с группой НС: 24 (31,58 %) против 11 (11,46 %) больных (ОР 0,4; ДИ 0,2–1,0; $p < 0,0008$) (табл. 4).

Результаты сравнения показателей шкал HADS, BDI и MCOC указывали на статистически значимое ($p < 0,04$) различие показателя BDI между группами НС и СС, которое в группе НС соответствовало умеренно

выраженной ($17,9 \pm 9,38$ балла), а в группе СС — легкой степени депрессии ($12,73 \pm 8,16$ балла) (табл. 5).

Значение показателя качества жизни по MCOC статистически значимо снижалось в подгруппах больных при нарастании выраженности симптомов депрессии по шкале BDI (10–63 балла) по сравнению с подгруппой больных с отсутствием депрессии (0–9 баллов) по этой шкале (табл. 6).

В нашем исследовании медикаментозную терапию получали 68 (70,8 %) больных НС и 43 (56,6 %) больных СС (ОР 0,3; ДИ 1,0–1,6; $p < 0,05$). Реваскуляризация миокарда была проведена 28 (29,2 %) больным группы НС и 33 (43,4 %) пациентам группы СС (ОР 0,7; ДИ 0,5–1,0; $p < 0,05$). Сравнительный анализ показателей тревоги и депрессии по шкале HADS, депрессии по шкале BDI и показателя качества жизни по MCOC между подгруппами больных, получавших медикаментозную терапию и прошедших реваскуляризацию миокарда в группах НС и СС, выявил следующее: в группе СС уровень депрессии по шкале BDI у пациентов, получавших медикаментозную терапию, был выше по сравнению с больными, которым была проведена реваскуляризация миокарда ($14,56 \pm 9,0$ против $10,03 \pm 6,13$ балла; $p < 0,01$). По результатам обследования с помощью шкалы HADS статистически значимых различий при данном сравнении не выявлено. Показатель качества жизни по MCOC у больных, прошедших реваскуляризацию миокарда, в группе СС был выше по сравнению с таковым в группе НС ($28,33 \pm 4,07$ против $23,29 \pm 5,63$ балла; $p < 0,0001$). Внутри самой группы СС показатель качества жизни по MCOC был выше в подгруппе больных, прошедших реваскуляризацию миокарда, по сравнению с подгруппой пациентов, получавших медикаментозную терапию ($28,33 \pm 4,07$ против $25,44 \pm 5,39$ балла; $p < 0,01$).

Таблица 3. Частота встречаемости различных степеней депрессии по шкале BDI в общей группе пациентов с коронарной болезнью сердца

Table 3. Frequency of various depression grades according to BDI scale in the total group of patients with coronary heart disease

Степень выраженности депрессии, баллы Depression grade, points	Число больных, n (%)
0–9	50 (29,08)
10–15	53 (30,81) ^{†§}
16–19	21 (12,21) ^{†¶}
20–29	37 (21,58) ^{*#}
30–63	11 (6,40) ^{§¶#}

Примечание. 0–9 баллов — отсутствие депрессии; 10–15 баллов — легкая степень депрессии; 16–19 баллов — умеренная депрессия; 20–29 баллов — выраженная депрессия; 30–63 балла — тяжелая депрессия; [†] $p < 0,0002$; [§] $p < 0,0001$; ^{*} $p < 0,0002$; [¶] $p < 0,05$; [#] $p < 0,0004$ — статистическая значимость различий между подгруппами с различной степенью выраженности депрессии.

Note. 0–9 points — no depression; 10–15 points — mild depression; 16–19 points — moderate depression; 20–29 points — significant depression; 30–63 points — severe depression; [†] $p < 0,0002$; [§] $p < 0,0001$; ^{*} $p < 0,0002$; [¶] $p < 0,05$; [#] $p < 0,0004$ — statistical significance of differences between the subgroups with different depression grades.

Таблица 4. Показатели скринингового опросника больных нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией

Table 4. Screening questionnaire results in patients with unstable and stable angina

Группа Group	Скрининг, n (%) Screening, n (%)		Данные самооценки, n (%) Self-report data, n (%)		
	Наличие симптомов ТДР Presence of ADD symptoms	Отсутствие симптомов ТДР Absence of ADD symptoms	«хорошее» “good”	«удовлетворительное» “satisfactory”	«плохое» “poor”
Нестабильная стенокардия, n = 96 Unstable angina	85 (88,54)	11 (11,46)	6 (6,25)	67 (69,79)	23 (23,96)
Стабильная стенокардия, n = 76 Stable angina	52 (68,42)	24 (31,58)	12 (15,79)	53 (69,74)	11 (14,47)
Значение p p level	<0,0008	<0,0008	<0,03	>0,05	>0,05
ОР; ДИ RR; CI	1,3; 1,1–1,5	0,4; 0,2–0,7	0,4; 0,1–1,0	1,0; 0,8–1,2	1,7; 0,9–3,2

Примечание. ТДР — тревожно-депрессивное расстройство; ОР — отношение рисков; ДИ — 95 % доверительный интервал.
Note. ADD — anxiety-depressive disorder; ОР — risk ratio; CI — 95 % confidence interval.

Таблица 5. Показатели шкал HADS, BDI и MCOC у больных нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией

Table 5. HADS, BDI and MSAQ results in patients with unstable and stable angina

Группа Group	Шкала HADS, баллы HADS scale, points		Шкала BDI, баллы BDI scale, points	MCOC, баллы MSAQ, points
	Тревога Anxiety	Депрессия Depression		
Нестабильная стенокардия, n = 96 Unstable angina	10,42 ± 4,44	7,69 ± 3,87	17,11 ± 9,38	23,78 ± 5,24
Стабильная стенокардия, n = 76 Stable angina	8,00 ± 4,26	5,74 ± 3,26	12,73 ± 8,16*	26,71 ± 5,10

Примечание. HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; BDI – шкала депрессии Бека; MCOC – модифицированный Сизлский опросник исследования качества жизни для больных стенокардией; *p < 0,04 – различия статистически значимы по сравнению с группой больных нестабильной стенокардией.

Note. HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI – Beck Depression Inventory; MSAQ – modified Seattle Angina Questionnaire; *p < 0.04 – the differences were statistically significant compared with unstable angina group.

Таблица 6. Показатель качества жизни по MCOC в подгруппах больных с различной степенью выраженности депрессии по шкале BDI (n = 172)

Table 6. Quality of life according to MCOC in subgroups of patients with varying depression grades per the BDI scale (n = 172)

Степень депрессии по шкале BDI, баллы Depression grade per the BDI scale, points	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	Качество жизни по MCOC, баллы Quality of life according to MCOC, points
0–9	50 (29,08)	28,08 ± 4,16 ^{†§¶}
10–15	53 (30,81)	24,64 ± 4,65 [†]
16–19	21 (12,21)	24,71 ± 4,27 [§]
20–29	37 (21,58)	23,94 ± 5,28*
30–63	11 (6,40)	18,91 ± 6,02 [¶]

Примечание. MCOC – модифицированный Сизлский опросник исследования качества жизни для больных стенокардией; [†]p < 0,0001; [§]p < 0,004; *p < 0,0001; [¶]p < 0,0001 – статистическая значимость различий между подгруппами с различной степенью выраженности депрессии.

Note. MSAQ – modified Seattle Angina Questionnaire; [†]p < 0.0001; [§]p < 0.004; *p < 0.0001; [¶]p < 0.0001 – statistical significance of differences between the subgroups with different depression grades.

Обсуждение

Анализ современных исследований, данных нескольких метаанализов свидетельствует о том, что аффективные расстройства (тревога, депрессия, стресс) являются независимыми предикторами развития и неблагоприятного течения КБС [3, 11, 12]. Так, по данным регистра кардиологической помощи провинции Онтарио установлено, что у пациентов со СС, страдающих депрессией, отмечали 2-кратное повышение риска смерти (ОР 1,83; ДИ 1,62–2,07) и более высокий риск развития инфаркта миокарда (ОР 1,36; ДИ 1,10–1,67) по сравнению с пациентами без депрессии [13]. А учитывая то, что НС часто предшествует инфаркту миокарда и внезапной смерти, необходим учет влияния факторов, в том числе и психосоциальных, на течение и прогноз КБС [14].

В нашем исследовании отмечена высокая частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств у больных КБС (НС и СС) как в группе скрининга – 398

(81,56 %) против 90 (18,44 %) пациентов (p < 0,0001), так и в группе обследованных с использованием психометрических тестов – 137 (79,65 %) против 35 (20,35 %) (p < 0,0001).

Диагностика аффективных расстройств у больных КБС достаточно трудна, что связано как с особенностями личности больных КБС (алекситимия, «закрытость», гипернормативность, тип личности D), функционированием механизмов психологической защиты, так и с затруднением для врачей общей практики в диагностике аффективных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, врачи-интернисты часто недооценивают выраженность аффективных расстройств, так как некоторые жалобы больных расценивают как проявления соматического заболевания или побочных эффектов лечения [15]. При этом необходимо отметить, что значительная часть пациентов, имея симптомы депрессии, не направляется на лечение к психотерапевту и не получает

соответствующей терапии у врача-интерниста. С учетом вышеизложенного данное исследование было направлено на активное выявление симптомов аффективного спектра у больных КБС.

В нашем исследовании только 55 (31,98 %) больных из 172 обследованных с помощью психометрических тестов предъявляли спонтанно жалобы невротического уровня лечащему врачу или психотерапевту, а у 117 (69,02 %) пациентов симптомы тревожно-депрессивных расстройств или их отсутствие диагностировались психотерапевтом только при направленном опросе с использованием полуструктурированного интервью. Если учесть, что больные КБС, как правило, не обращаются за медицинской помощью к психотерапевту, возрастает роль врача-интерниста при первичной диагностике расстройств невротического уровня у данного контингента больных.

В настоящее время для диагностики аффективных расстройств у больных КБС широко используют психометрические шкалы, в частности шкалу HADS. При этом одни авторы считают, что шкала HADS обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении определенного риска 2 расстройств — тревоги и депрессии [16] — и хорошо коррелирует с другими психометрическими инструментами. Другие отмечают, что шкала HADS может быть использована только для оценки степени выраженности общего дистресса больных, но дифференцировать по ней депрессивное и тревожное состояние достаточно сложно [17].

В нашем исследовании шкала BDI оказалась более чувствительной в диагностике депрессии, чем шкала депрессии HADS. По шкале BDI отсутствие депрессии выявлено у 50 (29,07 %), наличие депрессии — у 122 (70,93 %) больных ($p < 0,0001$). Показатель депрессии по BDI статистически значимо отличался в группах больных НС и СС ($17,11 \pm 9,38$ против $12,73 \pm 8,16$ балла; $p < 0,04$).

По мнению С. Sorensen и соавт., шкала BDI может указывать на гипердиагностику депрессии [18], но это мнение разделяют не все исследователи. В данной работе результаты обследования по шкале BDI, как правило, совпадали с данными при использовании полуструктурированного интервью для диагностики аффективных расстройств, согласовывались с результатами скринингового опросника и значениями показателя качества жизни по MCOC. В группе СС уровень депрессии по шкале BDI у пациентов, получавших медикаментозную терапию, был выше по сравнению с больными, которым была проведена реваскуляризация миокарда ($14,56 \pm 9,0$ против $10,03 \pm 6,13$ балла; $p < 0,01$). По результатам обследования шкалой HADS статистически значимых различий при данном сравнении не выявлено.

Важной характеристикой, которую необходимо учитывать при лечении пациентов с КБС, является показатель качества жизни, и в частности качество

жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life, HRQoL) [5]. По результатам данного исследования, значение показателя качества жизни по MCOC в общей группе больных ($n = 172$) статистически значимо снижалось в подгруппах больных при нарастании выраженности степени депрессии по шкале BDI по сравнению с подгруппой больных с отсутствием депрессии по этой шкале.

Ограничения исследования

1. Исследование одномоментное. У обследованных больных КБС интерпретируются значения показателей тревоги и депрессии используемых психометрических шкал при однократном тестировании. В то же время объективные и субъективные факторы, в том числе и особенности соматического и психического статуса в разные периоды обследования, оказывают влияние на уровни тревоги и депрессии пациентов.
2. Психометрические тесты, использованные в данном исследовании, не валидизированы в кыргызскоязычной популяции. Однако все обследованные больные хорошо владели русским языком и понимали тексты предложенных психометрических тестов, в том числе и термины «тревога» и «депрессия».
3. В связи с недостаточным гарантированным объемом бесплатной медицинской помощи больным КБС регистрируется низкий процент проведения реваскуляризации миокарда у пациентов данной категории.

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных КБС (НС и СС) как в группе скрининга, так и в группе обследованных психометрическими тестами. Наличие симптомов тревожно-депрессивных расстройств по скрининговому опроснику и выраженность симптомов депрессии по шкале BDI отмечены чаще в группе больных НС. Значение показателя качества жизни по MCOC в общей группе статистически значимо снижается при нарастании выраженности симптомов депрессии по шкале BDI в подгруппах больных с наличием симптомов депрессии по сравнению с подгруппой с отсутствием депрессии по этой шкале. По результатам данного исследования шкала BDI является более чувствительной для диагностики депрессии по сравнению со шкалой HADS у больных КБС. Высокая частота встречаемости симптомов тревожно-депрессивных расстройств и симптомов депрессии по шкале BDI диктует необходимость мультидисциплинарного подхода (кардиолог, семейный врач, психотерапевт) при лечении больных КБС (НС и СС).

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

1. Authors/Task Force Members: Piepoli M.F., Hoes A.W. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;252:207–74. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037. PMID: 27664503.
2. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092. PMID: 22555213.
3. Lichman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350–69. DOI: 10.1161/cir.0000000000000019.
4. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. *Кардиологический вестник* 2009;4(1):5–10. [Chazov E.I., Boitsov S.A. Ways to reduce cardiovascular mortality in the country. *Kardiologicheskij vestnik = Cardiology Herald* 2009;4 (1):5–10. (In Russ.)].
5. Погосова Н.В., Байчоров И.Х., Юферева Ю.М., Колтунов И.Е. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: современное состояние проблемы. *Кардиология* 2010;50 (4):66–78. [Pogosova N.V., Baychorov I.Kh., Yufereva Yu.M., Koltunov I.E. Quality of life in patients with cardiovascular diseases: modern state of the problem. *Kardiologiya = Cardiology* 2010;50(4):66–78. (In Russ.)].
6. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2015 году. Бишкек, 2016. [The health of the population and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2015. Bishkek, 2016. (In Russ.)].
7. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В., Семиглазова М.В. Аффективные расстройства при остром инфаркте миокарда и возможности их коррекции тianeптином. *Терапевтический архив* 2010;82(10):28–33. [Vasyuk Yu.A., Lebedev A.V., Dovzhenko T.V., Semiglazova M.V. Affective disorders in acute myocardial infarction and possibilities of their correction by tianeptine. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2010;82(10): 28–33. (In Russ.)].
8. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.
9. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
10. Залеская Ю.В., Норузбаева А.Н., Миррахимов Э.М. Оценка качества жизни у пациентов с коронарной болезнью сердца и гиперлипидемией, прошедших обучение по специальной образовательной программе. *Центрально-азиатский медицинский журнал* 2002;2 (8):189–93. [Zalenskaya Yu.V., Noruzbaeva A.N., Mirrakhimov E.M. Assessment of life quality in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia, trained in special educational programs. *Central'no-aziatskij medicinskij zhurnal = Central Asian Medical Journal* 2002;2 (8):189–93. (In Russ.)].
11. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2017;89 (8):104–9. [Belyalov F.I. Depression, anxiety and stress in patients with coronary heart disease. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2017;89(8):104–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh2017898104-109.
12. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression and anxiety as predictor of 2-years cardiac events in patients with stable coronary disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):62–71.
13. Szpakowski N., Bennell M.C., Qiu F. et al. Clinical impact of subsequent depression in patients with a new diagnosis of stable angina: a population-based study. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(6):731–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.002904. PMID: 27703034.
14. Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M., Theroux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Arc Intern Med* 2000;160(9):1354–60. PMID: 10809041.
15. Бурячковская Л.И., Полякова Е.О., Сумароков А.Б. Влияние депрессивных расстройств на развитие и исход сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив* 2006;78(11):87–92. [Buryachkovskaya L.I., Polyakova E.O., Sumarokov A.B. The effect of depressive disorders on the development and outcome of cardiovascular diseases. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2006;78 (11):87–92. (In Russ.)].
16. Андрищенко Ф.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS (d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2003;103(5):11–7. [Andryushchenko F.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolskiy A.V. Comparative evaluation of CES-D, BDI and HADS (d) scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2003;103(5):11–7. (In Russ.)].
17. Цыганков Б.Д., Малыгин Я.В., Добровольская Ю.В., Ханнанова А.Н. Возможности психометрической оценки коморбидных тревожных и депрессивных расстройств (по данным зарубежной литературы). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2009;109(6):91–4. [Tsygankov B.D., Malygin Ya.V., Dobrovolskaya Yu.V., Hannanova A.N. Psychometric assessment capabilities of comorbid anxious and depressive disorders (foreign literature review). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov* 2009;109(6):91–4. (In Russ.)].
18. Sorensen C., Fris-Hasche E., Hadhfeldt T., Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. *Psychother Psychosom* 2005;74(2):69–80. DOI: 10.1159/000083165. PMID: 15741756.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Ю. Мухтаренко / S.Yu. Mukhtarenko: <https://orcid.org/0000-0001-9277-9194>

Т.М. Мураталиев / T.M. Murataliev: <https://orcid.org/0000-0002-8255>

З.Т. Раджапова / Z.T. Radzhapova: <https://orcid.org/0000-0003-2281-8199>

Ю.Н. Неклюдова / Yu.N. Neklyudova: <https://orcid.org/0000-0002-3793-9463>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ОСЛОЖНЕННОЙ АА-АМИЛОИДОЗОМ

С.И. Щаднева¹, Е.Е. Устинова¹, Л.В. Белозерцева², В.В. Горбунов², Н.С. Курбатова¹

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672000 Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Краевая клиническая больница»; Россия, 672038 Чита, ул. Коханского, 7

Контакты: Снежана Игоревна Щаднева snezhana-shch@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования — периодической болезни (семейной средиземноморской лихорадки).

Материалы и методы. Пациент А., 19 лет, армянин, госпитализирован в отделение ревматологии клинической больницы с жалобами на периодические подъемы температуры до 39 °С, приступообразные боли в животе, голеностопных и тазобедренных суставах, отеки ног. В анамнезе с 8-месячного возраста наблюдались приступы 1–2 дневных болей в животе в сочетании с фебрильной лихорадкой; с 2 лет появились артралгии голеностопных суставов, в последующем — коленных и тазобедренных. Приступы лихорадки и суставного синдрома рецидивировали 3–4 раза в год, длились по 2–3 дня, исчезали спонтанно. Проводили лечение нестероидными противовоспалительными препаратами и малыми дозами преднизолона. При обследовании в стационаре выявлен нефритический синдром без нарушения функции почек, увеличение скорости оседания эритроцитов до 62 мм/ч, С-реактивного белка до 60 мг/дл, лейкоцитоз до $16,7 \times 10^9/\text{л}$. Иммунологическое обследование отклонений от нормы не выявило. Бактериологические и серологические исследования исключили возможность инфекционных заболеваний. Проведены электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мультиспиральная компьютерная томография почек, забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений, нефробиопсия.

Результаты. В ходе обследования проводили широкую дифференциальную диагностику с инфекционными и ревматическими заболеваниями. Учитывая полисиндромность клинических проявлений, предполагали системную красную волчанку. Проводили индукционный курс иммуносупрессивной терапии, оказавшейся неэффективной. Диагноз системной красной волчанки вызывал сомнение, и для уточнения характера морфологических изменений в почках проведена нефробиопсия, выявившая наличие АА-амилоидоза почек. Учитывая эти данные в совокупности с клиническими проявлениями, национальностью пациента, был установлен диагноз периодической болезни и назначен колхицин 2 мг/сут. Удалось купировать клинические симптомы воспаления при периодической болезни, но сохраняется нефритический синдром, обусловленный амилоидозом.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует сложность диагностики периодической болезни, верифицированной спустя 18 лет от появления первых симптомов заболевания. Установлению диагноза помогло наличие клинических проявлений заболевания у молодого человека армянской национальности и морфологическое исследование почек, выявившее развитие серьезного осложнения периодической болезни — АА-амилоидоза. Лечение колхицином позволило купировать симптомы периодической болезни.

Ключевые слова: периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, наследственное заболевание, АА-амилоидоз, сложная диагностика периодической болезни, нефритический синдром, нефробиопсия, лечение периодической болезни, морфологическое исследование почек, колхицин, канакинумаб

Для цитирования: Щаднева С.И., Устинова Е.Е., Белозерцева Л.В. и др. Случай поздней диагностики периодической болезни, осложненной АА-амилоидозом. Клиницист 2018;12(2):37–42

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-37-42

A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER COMPLICATED BY AA-AMYLOIDOSIS

S.I. Shchadneva¹, E.E. Ustinova¹, L.V. Belozertseva², V.V. Gorbunov², N.S. Kurbatova¹

¹Chita State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation; 39a Gorkogo St., Chita 672000, Russia;

²Chita Regional Clinical Hospital; 7 Kokhanskogo St., Chita 672038, Russia

The aim of study was to describe a clinical case of a hereditary disease with autosomal recessive type of inheritance — familial Mediterranean fever (FMF).

Materials and methods. Patient A., 19 years old, Armenian, was hospitalized in the Department of rheumatology of the clinical hospital with complaints of periodic temperature rises to 39 °C, paroxysmal pain in the abdomen, ankle and hip joints, legs edema. In anamnesis from 8 months of age there were attacks of 1–2 day abdominal pain in combination with febrile fever; from 2 years there were arthralgia

of the ankle joints, followed by knee and hip. Attacks of fever and joint syndrome recurred 3–4 times a year, lasted for 2–3 days, and disappeared spontaneously. Treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and small doses of prednisone was carried out. The examination in the hospital revealed nephrotic syndrome without impaired renal function, increasing of erythrocyte sedimentation rate (up to 62 mm/h), C-reactive protein (up to 60 mg/dl), leukocytosis (up to $16.7 \times 10^9/L$). The immunological examination revealed no abnormalities. Bacteriological and serological studies have ruled out the possibility of infectious diseases. Electrocardiography, echocardiography, ultrasound of abdomen and kidneys, multispiral computed tomography of kidneys and retroperitoneum, magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints, nephrobiopsy were performed.

Results. During the examination, a wide differential diagnosis with infectious and rheumatic diseases was carried out. Taking into account the polysyndromicity of clinical manifestations, systemic lupus erythematosus was suggested. An induction course of immunosuppressive therapy was conducted, that was ineffective. The diagnosis of systemic lupus erythematosus was doubtful and to clarify the nature of kidney morphological changes nephrobiopsy was performed that revealed the presence of kidneys AA-amyloidosis. Given these data in conjunction with clinical manifestations, the patient's nationality, FMF was diagnosed and colchicine 2 mg/day was appointed. It was possible to stop the clinical symptoms of inflammation in FMF, but the nephrotic syndrome due to amyloidosis persists.

Conclusion. The presented observation demonstrates the complexity of FMF diagnosis that verified 18 years after the appearance of the first disease symptoms. The diagnosis was helped by the presence of disease clinical manifestations and kidneys morphological study that revealed the development of a serious complication of periodic disease – AA-amyloidosis. Treatment with colchicine allowed to stop the symptoms of periodic disease.

Key words: recurrent disease, familial Mediterranean fever, hereditary disease, AA-amyloidosis, difficult diagnosis of recurrent disease, nephrotic syndrome, nephrobiopsy, treatment of periodic disease, kidneys morphological study, colchicines, canakinumab

For citation: Shchedneva S. I., Ustinova E. E., Belozertseva L. V. et al. A case of late diagnosis of familial Mediterranean fever complicated by AA-amyloidosis. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):37–42

Введение

Периодическая болезнь (ПБ) — семейная средиземноморская лихорадка, доброкачественный семейный пароксизмальный перитонит, армянская болезнь — наследственное аутовоспалительное заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся спонтанными рецидивирующими приступами лихорадки, полисерозитами (перитонитом, перикардитом, плевритом), артритом [1–3]. Это заболевание встречается у народов бассейна Средиземного моря: армян, евреев-сефардов, арабов, турок (1:100–1:400), возникает в большинстве случаев в возрасте до 20 лет [1, 4]. Мужчины страдают чаще женщин в 4 раза в соотношении 2,3:1. Тяжелым осложнением ПБ является системный АА-амилоидоз [5]. Наиболее часто поражаются почки и развивается хроническая почечная недостаточность. Частота развития амилоидоза зависит от этнической принадлежности и составляет по разным данным от 20 до 70 % [2, 5, 6]. Вторым осложнением заболевания является спаечная болезнь, нередко с развитием непроходимости тонкого кишечника или бесплодия [1].

Выявление данного заболевания часто вызывает затруднения в связи с редкостью патологии в отдельных регионах Российской Федерации, многообразием клинических симптомов, требующих проведения широкой дифференциальной диагностики, ограничением возможности генетического исследования и низкой информированностью врачей об этой патологии.

Целью терапии ПБ является достижение полного контроля над приступами и минимизация воспаления в межприступный период. В настоящее время единственным официальным препаратом, используемым при ПБ и профилирующим развитие амилоидоза,

остается колхицин [7–9]. Его необходимо назначать как можно раньше, сразу после подтверждения клинического диагноза [10, 11]. Для лечения резистентных к колхицину форм применяется канакинумаб — генно-инженерный биологический препарат, блокирующий эффекты интерлейкина-1. Это человеческие моноклональные IgG антитела к интерлейкину-1, связывающиеся с цитокином и блокирующие его взаимодействие с рецепторами. Рекомендованная стартовая доза для взрослых — 150 мг, максимальная доза — 600 мг подкожно [6].

Представляем клинический случай, демонстрирующий сложность распознавания ПБ, диагностированной на стадии развития осложнения заболевания — АА-амилоидоза.

Клинический случай

Больной А., 19 лет, армянин, 30.09.2017 г. госпитализирован в отделение ревматологии клинической больницы с жалобами на периодические подъемы температуры до 39 °С, приступообразные интенсивные боли в животе без четкой локализации, боли в голеностопных и тазобедренных суставах, отеки ног, кашицеобразный стул до 2–3 раз в сутки.

Пациент родился и вырос в Забайкальском крае. Старший брат здоров. У матери (армянки) с молодости отмечались периодические умеренные боли в животе и суставах, по поводу которых она не обследовалась. С 8-месячного возраста у больного наблюдались приступы 1–2 дневных выраженных болей в животе в сочетании с фебрильной лихорадкой. Болевые симптомы педиатры объясняли дискинезией желчевыводящих путей, а лихорадку — инфекцией дыхательных путей. В возрасте 2 лет появились кратковременные боли в голеностопных

суставах. В 8 лет развился синовит левого коленного сустава, который связывали с травмой, но через несколько месяцев появились признаки синовита и правого коленного сустава. Проводили лечение нестероидными противовоспалительными препаратами с положительным эффектом. В дальнейшем приступы лихорадки, болей в животе и суставного синдрома рецидивировали 3–4 раза в год, длились по 1–3 дня, исчезали спонтанно. В межприступный период больной чувствовал себя хорошо. За последние 3 года в процесс вовлеклись тазобедренные суставы. Одновременно отмечали увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч. Ревматологом заподозрен анкилозирующий спондилит, однако в последующем данный диагноз был отвергнут (по результатам магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений патологии не выявлено; HLA-B27 отрицательный). Больной продолжал купировать симптомы болезни приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и малых доз преднизолона (5–10 мг/сут). В конце 2016 г. впервые появилась небольшая протеинурия (до 0,5 г/сут). За несколько месяцев она возросла до нефротического уровня (суточная потеря белка составила 7 г), появились отеки стоп и голеней, отмечались гипопроteinемия до 50 г/л и гипоальбуминемия до 25 г/л. СОЭ увеличилась до 54 мм/ч, С-реактивный белок — 60 мг/дл (норма — 0,5 мг/дл). Диагностирован нефротический синдром без нарушения функции почек. Учитывая суставной, лихорадочный, нефротический синдромы, изменения в крови, была заподозрена системная красная волчанка (СКВ). Проведенное иммунологическое обследование (С3, С4 компоненты комплемента, антитела к нативной ДНК, антинуклеарные антитела, LE-клетки, ревматоидный фактор) отклонений от нормы не выявило. Также были исключены системные васкулиты (антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к базальной мембране клубочков не выявлялись).

Наличие отрицательных результатов иммунологического обследования позволило предположить серонегативный вариант СКВ и начать индукционный курс пульс-терапии метилпреднизолоном и циклофосфамидом с последующим переходом на пероральный прием преднизолона. Спустя 3 мес лечения после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции вновь появились приступы лихорадки, абдоминалгий, артралгий, отеки ног и учащенный кашицеобразный стул без примесей до 3 раз в сутки. Пациент был госпитализирован с подозрением на рецидив СКВ.

При осмотре: состояние удовлетворительное, рост 163 см, индекс массы тела 20 кг/м², нормостеник, активен, сознание ясное. Кожа и слизистые обычной окраски, стрии на бедрах. Лицо пастозно, умеренные мягкие симметричные отеки бедер, голеней. Лимфатические узлы не увеличены. Суставы не изменены, объем движений полный. Дыхание везикулярное, ЧДД 16 в 1 мин. Границы сердца в норме, тоны ритмичные, шумов нет, частота

сердечных сокращений — 78 в 1 мин, артериальное давление — 120/70 мм рт. ст. Пальпация живота безболезненная. Печень, селезенка, почки не пальпировались. Свободной жидкости в брюшной полости не определялось.

В общем клиническом анализе крови: лейкоцитоз — $16,7 \times 10^9/\text{л}$ (формула не изменена), тромбоцитоз — $600 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин — 113 г/л, эритроциты — $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, СОЭ — 62 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес — 1024, белок — 14,8 г/л в утренней моче (суточная протеинурия — 5,6–13 г), эритроциты — 0–1 в поле зрения. Общий белок крови — 37–33 г/л, альбумин — 10,5–8,7 г/л, холестерин общий — 9,7 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 8,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,5 ммоль/л, креатинин — 67,2 мкмоль/л, мочевины — 6,1 ммоль/л, билирубин — 5,9 ммоль/л, аспаратаминоминотрансфераза — 15 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 9 Ед/л, С-реактивный белок — 2,1 мг/дл, железо сыворотки — 5,5 ммоль/л.

Наличие лихорадки требовало исключения инфекционной ее природы, поэтому были проведены посевы биологических сред на наличие возбудителей бактериальных инфекций, которые оказались отрицательными. Серологические исследования исключили наличие вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. По данным электрокардиографии и эхокардиографии отклонений не обнаружено. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: печень — 130 мм, контур ровный, четкий, структура однородная, эхогенность умеренно повышена. Селезенка — 126 × 47 мм, площадь — 55 см², контуры ровные, четкие, структура однородная, эхогенность обычная. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Почки обычных размеров и строения. Мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости и почек, забрюшинного пространства патологических изменений не определила.

Течение болезни и полученные результаты обследования позволили усомниться в диагнозе СКВ. Не характерны были лейкоцитоз и тромбоцитоз, отрицательные иммунологические показатели СКВ, отсутствие эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии. Заподозрена ПБ с развитием амилоидоза почек.

Для подтверждения амилоидоза 02.11.2017 г. проведена нефробиопсия. Биоптат изучен специалистами ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики» г. Санкт-Петербурга. Получено 34 клубочка, полностью склерозированных не было. Клубочки значительно увеличены, с одноконтурной капиллярной стенкой, без признаков мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, без сегментарного склероза и клеточных полулуний. Гломерулярная базальная мембрана не изменена. Выявлено диффузное умеренное расширение мезангиального, субэндо- и субэпителиального пространств клубочков за счет накопления амилоида — конго-позитивного гомогенного аморфного материала с двойным лучепреломлением в поляризованном свете. Также имелось мультифокальное отложение

амилоида вдоль тубулярных базальных мембран, стенок артериол и артерий малого калибра. Иммунофлуоресцентное исследование с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C3, C1q, фибриногену, легким цепям карра, λ установило отрицательный результат. Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к А-компоненту амилоида выявило в участках их отложения диффузную мелкогранулярную сливную выраженную экспрессию А-компонента амилоида. Таким образом, проведенное морфологическое исследование позволило подтвердить наличие АА-амилоидоза почек с выраженным поражением артериол, мелких артерий и умеренным поражением клубочков и канальцев с отсутствием признаков гломерулосклероза и интерстициального фиброза.

Пациенту было предложено провести генетическое обследование, которое бы позволило выявить мутацию гена *MEFV* и тем самым подтвердить диагноз ПБ. Однако исследование оказалось недоступным для больного и его родственников.

Была изменена тактика лечения пациента: преднизолон отменен, назначен колхицин в дозе 2 мг/сут. Дозу корректировали с учетом переносимости препарата, усугублявшего диарею. Добавлен альбумин 100–200 мл внутривенно капельно ежедневно. С целью профилактики ДВС-синдрома назначен эноксапарин. Применяли аторвастатин и симптоматическое лечение. На фоне терапии в течение 2 дней уменьшились абдоминальный, суставной синдромы, исчезла лихорадка. В последующие месяцы приступы абдоминальных и артралгий были неинтенсивными, лихорадка не превышала 37,8 °С. Через 3 мес лечения колхицином, антикоагулянтами, статинами, альбумином сохранялись симптомы нефротического синдрома. Альбумин был отменен и добавлен препарат сои СУПРО 760. За период лечения приступов лихорадки, абдоминальных, артралгий не возникало. СОЭ остается повышенной — 43 мм/ч, С-реактивный белок — 1,5 мг/дл, креатинин — 45 мкмоль/л, гипопроteinемия и суточная потеря белка — прежние. Терапия и наблюдение за больным продолжаются.

Обсуждение

В последние годы наблюдается тенденция роста заболеваемости и расширения географии распространения ПБ [5], поэтому встретить эту патологию могут врачи любых регионов. В основе патогенеза ПБ лежит генетически детерминированная программа воспаления: мутация белка пирина (гена *MEFV* — Familial Mediterranean Fever Gene), располагающегося в коротком плече 16-й хромосомы (16q), что приводит к нарушению дифференциации клеток фагоцитарной системы с активацией макрофагов/моноцитов и стимуляцией синтеза интерлейкинов 1, 6, 8 и др., вызывающих иммунные расстройства Т- и В-клеточного звена [1, 2, 5, 10, 12]. Все это в совокупности способствует повышению проницаемости клеточных мембран и сосудов, инфильтрации в тка-

ни сывороточных белков, в том числе и сывороточного амилоидного компонента, а также формированию клона амилоидобластов, обеспечивающих сборку нерастворимого амилоидного гликопротеина и фиксацию его в межклеточном матриксе [13]. Генетическое тестирование выявляет мутации в причинном гене *MEFV* в 70–80 % случаев, поэтому важно генетическое обследование всех членов семьи [6, 8, 13, 14]. Развитие амилоидоза внутренних органов определяет прогноз данного заболевания. Особенно неблагоприятным является поражение почек и сердца [1].

У пациента в описанном нами клиническом примере имелись типичные клинико-диагностические критерии ПБ: повторные приступы фебрильной лихорадки в сочетании с явлениями перитонита, артритом тазобедренного, коленного, голеностопного суставов, повышение показателей острой фазы воспаления, семейный анамнез, национальность, положительный ответ на колхицинотерапию, что соответствует литературным данным [1, 5, 7]. Вне приступов клинические симптомы спонтанно и полностью исчезали с сохранением ремиссии в течение нескольких недель или месяцев. По данным литературы, наиболее чувствительными маркерами субклинического воспаления при ПБ считаются острофазный SAA-протеин и С-реактивный белок в крови [6, 13, 15]. Наблюдавшийся стойкий тромбоцитоз у данного больного был несвойственен ПБ, он был обусловлен развившимся тяжелым осложнением заболевания — вторичным амилоидозом почек.

К сожалению, многообразие клинических симптомов ПБ, требующих проведения широкой дифференциальной диагностики, малодоступность генетических методов обследования, а также недостаточная осведомленность врачей об этом наследственном заболевании затрудняют его своевременное выявление [16]. Поздняя верификация ПБ в представленном наблюдении связана с исключительной редкостью этого заболевания в Забайкальском крае, поэтому не была учтена совокупность клинических признаков и лабораторных данных, пока не развился нефротический синдром вследствие амилоидного поражения почек (через 18 лет от начала заболевания).

Пациент наблюдался у педиатра, гастроэнтеролога, ревматолога, проводился широкий круг дифференциальной диагностики со многими заболеваниями, включая инфекции, анкилозирующий спондилоартрит, СКВ, повлекший за собой разнообразные обследования. Решающим в длительном диагностическом поиске явилось морфологическое исследование почек, подтвердившее наличие амилоидоза.

Назначение колхицина позволило уменьшить клинические проявления ПБ, купировать лихорадку, абдоминальные, суставные боли, снизить СОЭ и С-реактивный белок. Колхицин стабилизирует мембрану нейтрофилов, препятствуя выбросу интерлейкина-1, также он обладает

антимитотическим эффектом на амилоидобласты. При наличии амилоидоза при ПБ используют дозу колхицина, обычно составляющую 2 мг/сут [1, 6, 17, 18]. Если эта доза не предотвращает развития атак, ее дальнейшая эскалация не имеет смысла. Основные осложнения терапии колхицином — диарея, тошнота и рвота, которые иногда затрудняют его использование. Трудности в подборе дозы были и у нашего пациента: при учащении стула приходилось возвращаться к меньшей дозе препарата и затем титровать ее более медленно. Известно, что колхицин вызывает регрессию нефротического синдрома у больных при отсутствии хронической почечной недостаточности [18]. Поэтому у пациента имеется шанс не только купировать системное воспаление, пролонгируя прием колхицина, но и приостановить прогрессию амилоидоза и купировать нефротический синдром.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует сложность диагностики ПБ, верифицированной спустя 18 лет от появления первых симптомов заболевания. Установлению диагноза помогло наличие многолетних однотипных клинических проявлений болезни у молодого человека армянской национальности и морфологическое исследование почек, выявившее развитие серьезного осложнения ПБ — АА-амилоидоза. Несмотря на привязанность этого аутовоспалительного заболевания к определенным этническим группам, оно может встретиться в любых регионах страны. К особенностям случая следует отнести отсутствие склеротических процессов в почках и сохранность их функций, несмотря на выраженность амилоидного поражения. Лечение колхицином позволило купировать симптомы ПБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Амарян Г.Г. Периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка) у детей. Медицинский совет 2017;(19):222–8. [Amaryan G.G. Periodic disease (familial Mediterranean fever) in children. Meditsinskiy sovet = Medical Advice 2017;(19):222–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-222-228.
- Джидоян З.Т. Некоторые аспекты патогенеза амилоидоза при периодической болезни. Клиницист 2012;6(3–4): 62–6. [Dzhidoyan Z.T. The pathogenesis of amyloidosis in periodic disease: some aspects. Klinitsist = The Clinician 2012;6(3–4):62–6. (In Russ.)].
- Шестакова И.В., Юшук Н.Д., Попова Т.И. Периодическая болезнь у пациента с направительным диагнозом иерсиниоза. Терапевтический архив 2006;(11):78–80. [Shestakova I.V., Yuschuk N.D., Popova T.I. Periodic disease in a patient with admittance diagnosis yersiniosis. Terapevticheskiy arhiv = Therapeutic Archive 2006;(11):78–80. (In Russ.)].
- Тартаковская Р.А. Периодическая болезнь. Вестник ДГМА 2012;(2):81–4. [Tartakovskaya R.A. Familial Mediterranean fever. Vestnik DGMA = Bulletin of the DSMA 2012;(2):81–4. (In Russ.)].
- Рамеев В.В., Симонян А.Х., Саркисова И.А. и др. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные заболевания. Клиницист 2008;(2):6–15. [Rameev V.V., Simonyan A.H., Sarkisova I.A. et al. Amyloidosis and hereditary periodical autoinflammatory diseases. Klinitsist = The Clinician 2008;(2):6–15. (In Russ.)].
- Мухин Н.А., Козловская Л.В., Рамеев В.В. и др. Факторы риска развития амилоидоза при периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия 2014;23(5):40–4. [Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Rameev V.V. et al. Predictors of AA-amyloidosis in Familial Mediterranean fever. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2014;23(5):40–4. (In Russ.)].
- Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Эль-Хатиб М.А. Семейная средиземноморская лихорадка: Обзор рекомендаций EULAR, 2016. Архив внутренней медицины 2016;(6):5–11. [Vatutin N.T., Smirnova G.S., El-Khatib M.A. Familial Mediterranean fever: the review of EULAR guidelines, 2016. Arhiv' vnutrennej mediciny = Archive of Internal Medicine 2016;(6):5–11. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-11.
- Ягода А.В., Гладких Н.Н., Белоцерковская М.И. и др. Редкий вариант течения семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Терапия 2016;(3):99–104. [Yagoda A.V., Gladkikh N.N., Belotserkovskaya M.I. et al. Rare variant of Familial Mediterranean fever (periodic disease). Terapiya = Therapy 2016;(3):99–104. (In Russ.)].
- Атоян С.А. Семейная средиземноморская лихорадка: современные представления. Медицинская генетика 2016;(3):3–11. [Atoyan S.A. Familial Mediterranean fever: current view. Medicinskaya genetika = Medical Genetics 2016;(3):3–11. (In Russ.)].
- Воробьева М.А., Виллевалде С.В., Мирилашвили Т.Ш. Периодическая болезнь с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Земский врач 2011;(3):34–6. [Vorobyeva M.A., Villevalde S.V., Mirilashvili T.Sh. Familial Mediterranean fever with development of end-stage renal failure. Zemskiy vrach = Zemsky Doctor 2011;(3):34–6. (In Russ.)].
- Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология 2013;(1):24–30. [Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever (a periodic disease): the present-day view of the problem. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2013;(1):24–30. (In Russ.)].
- Шамов И.А. Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь). Клиническая медицина 2014;92(3):31–4. [Shamov I.A. Familial Mediterranean fever (paroxysmal polyserositis, familial recurring polyserositis, periodic disease). Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine 2014;92(3):31–4. (In Russ.)].
- Тыренко В.В., Воронин С.В., Белогуров А.Р. и др. Семейная средиземноморская лихорадка у военнослужащего. Вестник Российской военной медицинской академии 2017;1(57):237–41. [Tyrenko V.V., Voronin S.V., Belogurov A.R. et al. Clinical case of Familial Mediterranean fever in serviceman. Vestnik Rossijskoj

- voenno-medicinskoj akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2017;1(57):237–41. (In Russ.)].
14. Махнырь Е.Ф. Периодическая болезнь – трудности диагностики. Клиницист 2008;(1):50–3. [Makhnyr E.F. Familial Mediterranean fever: diagnostic difficulties. Klinitsist = The Clinician 2008;(1):50–3. (In Russ.)].
 15. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка в России (опыт работы Федерального ревматологического центра). Современная ревматология 2017;(2):34–40. [Fedorov E.S., Salugina S.O., Kuzmina N.N. Familial Mediterranean fever in Russia: experience of the Federal Rheumatology Center. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2017;(2):34–40. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2017-2-34-40.
 16. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза. Архив внутренней медицины 2015;(1):7–11. [Lobanova O.S., Voloshinova E.V. Some peculiarities of familial Mediterranean fever complicated with AA-amyloidosis. Arhiv' vnutrennej mediciny = Archive of Internal Medicine 2015;(1):7–11. (In Russ.)].
 17. Костик М.М., Снегирева Л.С., Дубко М.Ф. и др. Как распознать пациента с аутовоспалительным синдромом: клинико-диагностические алгоритмы. Современная ревматология 2013;(3):14–20. [Kostik M.M., Snegireva L.S., Dubko M.F. et al. How to identify a patient with autoinflammatory syndrome: clinical and diagnostic algorithms. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology 2013;(3):14–20. (In Russ.)].
 18. Рамеев В.В., Богданова М.В., Тао П.П. и др. Современные подходы к лечению колхицинрезистентной периодической болезни. Клиническая фармакология и терапия 2017;26(3):59–67. [Rameev V.V., Bogdanova M.V., Tao P.P. et al. Modern approaches to the treatment of colchicine-resistant periodic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2017;26(3):59–67. (In Russ.)].

ORCID авторов / ORCID of authors

С.И. Шаднева/S.I. Shchadneva: <https://orcid.org/0000-0003-1593-5565>

Е.Е. Устинова/E.E. Ustinova: <https://orcid.org/0000-0003-3518-3348>

Л.В. Белозерцева/L.V. Belozertseva: <https://orcid.org/0000-0002-0932-0284>

В.В. Горбунов/V.V. Gorbunov: <https://orcid.org/0000-0001-5435-6609>

Н.С. Курбатова/N.S. Kurbatova: <https://orcid.org/0000-0001-7135-7048>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.07.2018. Принята в печать: 29.08.2018.

Article received: 02.07.2017. Accepted for publication: 29.08.2018.

ЛЕГОЧНО-ПОЧЕЧНЫЙ СИНДРОМ – ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова, Н.А. Шостак, Н.А. Тутаев, А.Д. Ершов, Д.К. Дудин

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

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать сложность дифференциально-диагностического поиска при легочно-почечном синдроме.

Материалы и методы. Пациент А., 68 лет, пенсионер, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в декабре 2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, лихорадку до 39 °С, слабость, одышку, снижение массы тела до 10 кг в течение 3 мес. При осмотре: бледность кожи и слизистых, отеки голеней, частота сердечных сокращений — 102 уд/мин, ритм правильный, артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений — 22 в минуту. При аускультации: в легких жесткое дыхание, в нижних отделах ослаблено, влажные мелкопузырчатые хрипы. Выявлена анемия (гемоглобин — 53 г/л, эритроциты — $1,85 \times 10^{12}/л$, сывороточное железо — 3,1 мкмоль/л), повышение содержания мочевины до 41,4 ммоль/л, креатинина — до 843,1 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации — 6 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитов — до $12,5 \times 10^9/л$, С-реактивного белка — до 124,96 мг/л. В общем анализе мочи — протеинурия 0,47 г/л. По данным компьютерной томографии грудной клетки: выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, больше справа, явления альвеолита, бронхиолита в средней доле справа, в 5-м сегменте слева. Лимфаденопатия средостения. После обследования (неоднократное бактериологическое исследование крови, мокроты, тест высвобождения гамма-интерферона, эхокардиография, бронхоальвеолярный лаваж, стерильная пункция, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и др.) исключены онкопатология, туберкулез легких, сепсис, инфекционный эндокардит и другая инфекционная патология. Назначенные ранее курсы антибактериальной терапии были неэффективны. При иммунологическом анализе крови выявлены высокие титры (1:1280) антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) с перинуклеарным типом свечения (специфичность к миелопероксидазе), отрицательные антитела к базальной мембране клубочков, что позволило диагностировать АНЦА-ассоциированный васкулит.

Результаты. С учетом данных клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенту поставлен диагноз: микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный, с поражением легких (диссеминированное интерстициальное поражение легких с бронхиолитом), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), с внутригрудной лимфаденопатией, III степени активности (индекс BVAS — 23 балла). Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая болезнь почек 5Д (скорость клубочковой фильтрации — 6 мл/мин/1,73 м²). Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Легочная гипертензия II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2А, IV функциональный класс. Анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронического заболевания), тяжелого течения. Распространенный полипоз толстой кишки (гиперпластический вариант). В стационаре назначали антибактериальные препараты (цефоперазон сульбактам), противогрибковые (флутиказон), проводили коррекцию анемии (препараты железа и эритропоэтин, гемотрансфузии), гемодиализ. Внутривенно вводили циклофосфан 400 мг, через неделю — 800 мг. Назначен метипред (60 мг/сут), ко-тримоксазол (480 мг 3 раза в неделю). На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния — нормализация температуры тела, уменьшение одышки, кашля, слабости, повышение аппетита. Пациент был выписан с рекомендациями продолжить цитостатическую терапию по схеме и назначением программного гемодиализа по месту жительства.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует, что при проведении дифференциально-диагностического поиска при легочно-почечном синдроме необходимо помнить об АНЦА-ассоциированном васкулите. Своевременно установленный диагноз и активная цитостатическая терапия имеют принципиальное значение в лечении, способствуя замедлению прогрессирования заболевания и улучшая прогноз.

Ключевые слова: системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-ассоциированный васкулит, микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, интерстициальное поражение легких, индекс активности BVAS, глюкокортикоиды, циклофосфамид

Для цитирования: Андрияшкина Д.Ю., Демидова Н.А., Шостак Н.А., Тутаев Н.А., Ершов А.Д., Дудин Д.К. Легочно-почечный синдром — трудности дифференциальной диагностики. Клиницист 2018; 12(2):43–50

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-2-43-50

PULMONARY-RENAL SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

D. Yu. Andriyashkina, N. A. Demidova, N. A. Shostak, N. A. Tutaev, A. D. Ershov, D. K. Dudin

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

The study objective is to demonstrate the difficulty of differential diagnosis in pulmonary-renal syndrome using a clinical case as an example.

Materials and methods. Male patient A., 68 years old, retired, was hospitalized at the N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1 in December of 2017 with complaints of inefficient cough, fever of 39 °C, weakness, apnea, weight loss up to 10 kg in 3 months. Examination revealed skin and mucosa paleness, calf edema, heart beat of 102 bpm, normal rhythm, arterial pressure 130/80 mm Hg, respiratory rate 22 breaths per min. Auscultation revealed harsh respiration in the lungs, weakened in the lower parts, fine moist rales. Anemia (hemoglobin — 53 g/l, erythrocytes — $1.85 \times 10^{12}/l$, serum iron — $3.1 \mu\text{mol}/l$), elevated urea up to 41.4 mmol/l, creatinine up to 843.1 $\mu\text{mol}/l$ (glomerular filtration rate — 6 ml/min/1.73 m²), leukocytes up to $12.5 \times 10^9/l$, C-reactive protein up to 124.96 mg/l were diagnosed. Clinical urine analysis showed proteinuria 0.47 g/l. Computed tomography of the chest revealed pronounced infiltrative changes in tissues of both lungs, more on the right, alveolitis, bronchiolitis in the middle lobe on the right, 5th segment on the left. Lymphadenopathy mediastinal was diagnosed. After examination (multiple bacteriological blood, sputum tests, interferon-gamma release assay, echocardiography, bronchoalveolar lavage, sterna puncture, esophagogastrroduodenoscopy, colonoscopy, etc.), oncological pathology, tuberculosis of the lungs, sepsis, infections endocarditis and other infectious pathologies were excluded. Antibacterial courses prescribed earlier were ineffective. Immunological blood test revealed high titers (1:1280) of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) with perinuclear fluorescence type (myeloperoxidase specificity), negative antibodies to glomerular basal membrane which allowed to diagnose ANCA-associated vasculitis.

Results. Considering the data of clinical, lab, and instrumental examination, the patient was diagnosed with microscopic polyangiitis, ANCA-associated, affecting the lungs (disseminated interstitial lung disease with bronchiolitis) and kidneys (rapidly progressive glomerulonephritis), intrathoracic lymphadenopathy, activity grade III (BVAS index — 23 points). Grade II respiratory failure. Chronic kidney disease 5D (glomerular filtration rate — 6 ml/min/1.73 m²). Grade II arterial hypertension, risk 4. Grade II pulmonary hypertension. Chronic heart failure 2A, functional class IV. Mixed anemia (iron-deficient, chronic disease), severe. Disseminated polyposis of the colon (hyperplastic type). At the hospital, antibacterial drugs (cefoperazone sulbactam), antifungal (fluticasone) were administered, anemia was corrected (iron-containing drugs and erythropoietin, hemotransfusion), hemodialysis. Cyclophosphane 400 mg was administered intravenously, a week later — 800 mg. Methylprednisolone (60 mg/day), co-trimoxazole (480 mg 3 times a week) were prescribed. A pronounced improvement was observed due to the therapy: body temperature normalization, decreased apnea, cough, weakness, increased appetite. The patient was discharged with recommendation for continuation of cytostatic therapy per the regimen and prescription for programmed hemodialysis at the place of residence.

Conclusion. This clinical case demonstrates a necessity of considering ANCA-associated vasculitis during differential diagnosis of pulmonary-renal syndrome. Timely diagnosis and active cytostatic therapy play a principal role in treatment and promote deceleration of disease progression and improve prognosis.

Key words: systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis, rapidly progressive glomerulonephritis, interstitial lung disease, BVAS activity index, glucocorticoids, cyclophosphamide

For citation: Andriyashkina D. Yu., Demidova N.A., Shostak N.A., Tutaev N.A., Ershov A.D., Dudin D.K. Pulmonary-renal syndrome: difficulties of differential diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):43–50

Введение

Системными васкулитами (СВ) называют гетерогенную группу заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных изменений [1]. Современная классификация СВ, которая была принята на Согласительной Конференции в 2012 г. в Чепел-Хилле (Chapel Hill, США), выделяет группы СВ в зависимости от калибра преимущественно пораженных сосудов и по возможности учитывает особенности иммунных механизмов [2].

Современная классификация системных васкулитов (Chapel Hill, 2012)

Васкулиты крупных сосудов (преимущественное поражение крупных артерий — аорты и ее главных ветвей, могут быть вовлечены артерии другого калибра):

- артериит Такаясу;
- гигантоклеточный артериит.

Васкулиты средних сосудов (преимущественное поражение артерий среднего калибра — главных вис-

церальных артерий и их ветвей, могут быть вовлечены артерии другого калибра, типично формирование воспалительных аневризм и стеноза):

- узелковый полиартериит.

Васкулиты мелких сосудов (поражение интрапаренхимальных артерий, артериол, капилляров, венул с возможным вовлечением артерий и вен среднего калибра).

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами:

- микроскопический полиангиит;
- гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера);
- эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа—Стросс).

Иммунокомплексные васкулиты мелких сосудов:

- заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков;
- криоглобулинемический васкулит;
- геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха);
- гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-ассоциированный васкулит).

Вариабельные васкулиты (васкулиты без преобладающего типа сосудистого вовлечения, при котором могут поражаться сосуды любого размера (мелкие, средние, большие) и типа (артерии, вены, капилляры)):

- болезнь Бехчета;
- синдром Когана.

Васкулиты единственного органа:

- кожный лейкоцитокластический ангиит;
- кожный артериит;
- первичный васкулит центральной нервной системы;
- изолированный аортит;
- другие заболевания.

Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями:

- волчаночный васкулит;
- ревматоидный васкулит;
- васкулит при саркоидозе;
- другие.

Васкулиты, ассоциированные с определенной этиологией:

- криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;
- узелковый полиартериит, ассоциированный с вирусом гепатита В;
- аортит, ассоциированный с сифилисом;
- лекарственный иммунокомплексный васкулит;
- лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;
- паранеопластический васкулит;
- другие состояния.

Накопленные научные данные, свидетельствующие о патогенетической роли антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) в развитии васкулитов [3], позволили особо выделить васкулиты, ассоциированные с АНЦА. Эксперты трактуют их как некротизирующие васкулиты с поражением в основном мелких сосудов, при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе или протеиназе-3 [4]. Эта группа объединяет следующие заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. В мире за последние десятилетия отмечена тенденция к росту распространенности АНЦА-ассоциированных васкулитов. Ежегодная заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами составляет 10–20 на 1 млн в год и зависит от географического региона [5, 6]. Так, например, в России и странах Европы чаще встречается ГПА, в то время как в странах Азии выше распространенность МПА [7]. Заболевают преимущественно лица среднего и пожилого возраста с небольшим преобладанием мужчин [8].

Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики МПА в клинической практике.

Клинический случай

Пациент А., 68 лет, пенсионер, госпитализирован в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» в декабре

2017 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, лихорадку до 39 °С, слабость, снижение массы тела до 10 кг в течение 3 мес.

Из анамнеза известно, что болен с октября 2017 г., когда отметил повышение температуры тела до 39 °С, сопровождавшееся ознобами и потливостью. Спустя некоторое время к указанным жалобам присоединились малопродуктивный кашель и одышка при физической нагрузке, общая слабость. Обратился в поликлинику по месту жительства, диагностирован «хронический бронхит, обострение», проведен курс антибактериальной терапии. Отмечено улучшение состояния в виде уменьшения одышки, снижения температуры тела до субфебрильных цифр. В ноябре 2017 г. вновь температура повысилась до фебрильной, появилась и стала нарастать одышка, усилился кашель. Обследован в районной больнице с диагнозом «лихорадка неясного генеза». Проведено лечение различными группами антибактериальных препаратов, на фоне которых отмечали незначительное улучшение в виде снижения температуры тела до 37,5 °С, уменьшения кашля и одышки. По данным лабораторного обследования выявлено прогрессирующее увеличение скорости оседания эритроцитов в течение месяца (с 48 до 96 мм/ч), снижение уровня гемоглобина (до 96 г/л), лейкоцитоз (до $13,5 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом, повышение уровня креатинина (до 168,4 мкмоль/л), протеинурия (до 0,63 г/л), повышенные значения СА 19–9 (до 65 Ед/мл). При проведении бактериологического исследования крови роста микрофлоры не получено. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлена мелкоочаговая перибронхиальная инфильтрация в S3 обоих легких; в заключении: бронхопневмония? хронический бронхит? Выполнена стерильная пункция, по результатам которой описана лейкомоидная реакция миелоцитарного типа, анемия хронического заболевания. Пациент консультирован гематологом: данных за системное заболевание нет. В период с конца ноября по декабрь 2017 г. состояние пациента ухудшалось: сохранялась фебрильная лихорадка, усилился кашель, прогрессировали одышка и слабость, заметно снизилась масса тела, появились отеки голеней, в связи с чем 21.12.17 пациент самостоятельно обратился в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и был госпитализирован для дообследования и лечения.

При осмотре в отделении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Кожный покров и видимые слизистые бледные. Отеки голеней и стоп. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 102 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст., частота дыхательных движений – 22 в минуту. Аускультативная картина в легких: жесткое дыхание, в нижних отделах ослаблено, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. По другим органам – без видимой патологии.

По данным лабораторных анализов крови выявлены: анемия (гемоглобин – 53 г/л, эритроциты – $1,85 \times 10^{12}/\text{л}$,

сывороточное железо — 3,1 мкмоль/л), повышение содержания мочевины до 41,4 ммоль/л, креатинина — до 843,1 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации — 6 мл/мин/1,73 м²), лейкоцитов — до $12,5 \times 10^9$ /л, С-реактивного белка — до 124,96 мг/л. В общем анализе мочи — протеинурия 0,47 г/л. По данным КТ органов грудной клетки (рис. 1): выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, больше справа, явления альвеолита, бронхиолита в средней доле справа, в 5-м сегменте слева. Лимфаденопатия средостения. Первоначально пациенту был поставлен диагноз «двусторонняя нижнедолевая пневмония». Начата антибактериальная терапия, продолжено дообследование. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки распространенного кандидозного эзофагита, что потребовало дифференциального диагноза между пневмонией грибковой этиологии

и септическим процессом. Выполнен бактериологический анализ крови: роста аэробной, анаэробной и грибковой флоры нет. При эхокардиографии данных за инфекционный эндокардит не получено.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента продолжало ухудшаться: нарастала слабость, усиливалась одышка, беспокоил кашель и отеки нижних конечностей. В связи с прогрессирующей почечной недостаточностью пациенту начато проведение программного гемодиализа. Учитывая полученные данные, инфекционный генез заболевания вызывал сомнения.

При повторном проведении КТ органов грудной клетки (рис. 2) отмечена отрицательная динамика в виде нарастания инфильтративных изменений в ткани обоих легких с формированием зон консолидации в нижних долях, в верхушках с обеих сторон, в 4-м и 5-м сегментах

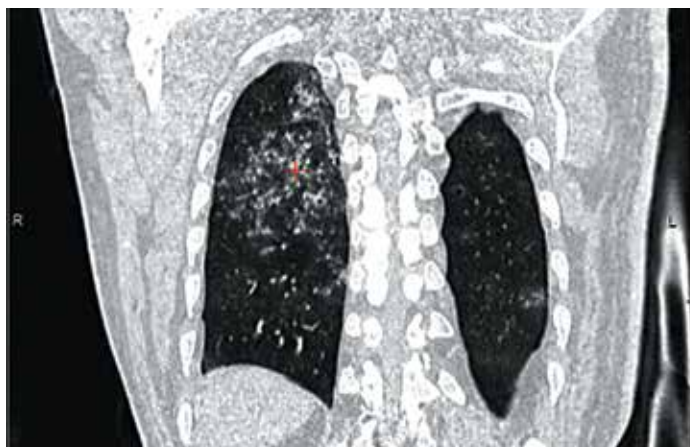


Рис. 1. Мультиспиральная КТ грудной полости от 21.12.2017. В верхней доле правого легкого на фоне матового стекла определяются множественные сливающиеся очаги инфильтрации, выраженные инфильтративные изменения в ткани обоих легких, явления альвеолита, бронхиолита, лимфаденопатия средостения

Fig. 1. Spiral computed tomography of the thoracic cavity performed at 21.12.2017. In the upper lobe of the right lung, ground glass opacity multiple merging foci of infiltration, pronounced infiltrative changes in both lungs, alveolitis, bronchiolitis, lymphadenopathy mediastinal are observed



Рис. 2. Мультиспиральная КТ грудной полости от 08.01.2018. Отрицательная динамика в виде формирования зон консолидации в периплевральных отделах нижней и средней доли правого легкого

Fig. 2. Spiral computed tomography of the thoracic cavity performed at 08.01.2018. Negative dynamics corresponding to formation of areas of consolidation in the peripleural parts of the lower and middle lobes of the right lung are observed

слева, увеличения паратрахеальных и бифуркационных лимфоузлов. Пациент был консультирован фтизиатром, рекомендовано дообследование: диаскинтест, тест высвобождения гамма-интерферона (T-SPOT.Ib), полимерная цепная реакция *M. tuberculosis* в бронхоальвеолярном лаваже. Результаты всех исследований оказались отрицательными.

Кроме того, был проведен поиск онкологического заболевания, учитывая наличие по данным ректосигмоколоноскопии множественных полипов ободочной кишки (результат биопсии: гиперпластические полипы), повышение СА 19–9 и анемию.

Принимая во внимание наличие легочно-почечного синдрома, пациента обследовали на наличие системного заболевания. Выполнен иммунологический анализ: определен титр АНЦА, антитела к базальной мембране клубочков. Результат: титр АНЦА антител — 1:1280 с перинуклеарным типом свечения (специфичность к миелопероксидазе), антитела к базальной мембране клубочков — отрицательные, что позволило диагностировать АНЦА-СВ.

Учитывая данные клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенту поставлен диагноз: микроскопический полиангиит, АНЦА-ассоциированный, с поражением легких (диссеминированное интерстициальное поражение легких с бронхиолитом), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит), внутригрудной лимфаденопатией, III степени активности (индекс BVAS — 23 балла). Дыхательная недостаточность II степени. Хроническая болезнь почек 5Д (скорость клубочковой фильтрации — 6 мл/мин/1,73 м²). Артериальная гипертензия II степени, риск 4. Легочная гипертензия II степени. Хроническая сердечная недостаточность 2А, IV функциональный класс. Анемия смешанного генеза (железодефицитная, хронического заболевания), тяжелого течения. Распространенный полипоз толстой кишки (гиперпластический вариант).

В стационаре пациенту проведено лечение: антибактериальное (цефоперазон сульбактам), противогрибковое (флутиказон), коррекция анемии (препараты железа и эритропоэтин, гемотрансфузии), гемодиализ. С 12.01.18 выполнено внутривенное введение циклофосфана в дозе 400 мг (1-й курс) и 800 мг (2-й курс) 1 раз в 2 нед, назначен метипред (60 мг/сут), ко-тримоксазол (480 мг 3 раза в неделю). На фоне проводимой терапии отмечено значительное улучшение состояния: нормализация температуры тела, уменьшение одышки, кашля, слабости, повышение аппетита. Пациент был выписан с рекомендациями продолжить цитостатическую терапию по схеме и назначением программного гемодиализа по месту жительства.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует, насколько разнообразным может быть спектр дифференциальных диагнозов у пациента с легочно-почечным синдромом (табл. 1). К сожалению, критерии для диагностики

АНЦА-ассоциированных васкулитов отсутствуют. В июне 2017 г. завершен набор пациентов в масштабное исследование DCVAS (Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis), куда включено более 2000 больных с системными васкулитами, более 1500 пациентов с аутоиммунными заболеваниями и заболеваниями, имитирующими васкулит. Анализировали диагностическое и дифференциальное значение различных клинических и лабораторных показателей, диагностических методов и гистологического исследования [9]. Весьма вероятно, результаты этого исследования послужат основой для разработки критериев диагностики АНЦА-СВ.

Хотя общепринятых критериев диагностики пока нет, заподозрить АНЦА-ассоциированный васкулит можно при наличии лихорадки, болей в суставах, поражения верхних и нижних дыхательных путей, почек и других органов в сочетании с наличием лабораторной воспалительной активности. Частота встречаемости поражения различных органов и систем при МПА и ГПА представлена в табл. 2 [10].

При МПА в начале заболевания, как и у нашего пациента, преобладают неспецифические изменения: фебрильная лихорадка, которая носит постоянный характер и плохо поддается лечению антибактериальными препаратами, снижение массы тела, артралгии и поражение кожи [11]. Более чем у половины больных имеется поражение легких с развитием геморрагического или фиброзирующего альвеолита. Клиническими проявлениями вовлечения легких являются наличие кашля, одышки, болей в грудной клетке [12]. Рентгенологически наблюдают инфильтративные изменения в легких в виде двусторонних альвеолярных изменений в средних и нижних легочных полях. Выявленные в ходе обследования у нашего пациента выраженные инфильтративные изменения в легких в сочетании с внутригрудной лимфаденопатией и кандидозом пищевода потребовали дифференциального диагноза между пневмонией грибковой этиологии, септическим процессом, туберкулезом. Основную дифференциально-диагностическую трудность представляло исключение туберкулеза легких, учитывая выраженную отрицательную динамику по данным КТ органов грудной клетки. Однако проведенное дополнительное обследование не подтвердило наличие туберкулезной инфекции.

Наиболее частым проявлением МПА, определяющим течение и прогноз заболевания в целом, является поражение легких и почек [1]. Наличие именно легочно-почечного синдрома у нашего больного послужило основной причиной исследования у него антител к цитоплазме нейтрофилов. Частота встречаемости поражения почек при МПА колеблется от 90 до 100 % [11]. Наиболее характерный признак — сочетание умеренной протеинурии (в нашем клиническом наблюдении — 0,47 г/л) и микрогематурии. У части больных

Таблица 1. Основные группы заболеваний, с которыми проводят дифференциальный диагноз АНЦА-СВ

Table 1. Main disease groups for ANCA-SV differential diagnosis

Системная патология Systemic pathology		
Инфекции Infections	Туберкулез Подострый бактериальный эндокардит Микозы Tuberculosis Subacute bacterial endocarditis Mycoses	Менингококковый менингит Риккетсиозы Нокардиоз Сифилис Meningococcal meningitis Rickettsioses Nocardiosis Syphilis
Злокачественные новообразования и гематологические заболевания Malignant tumors and hematological diseases	НК/Т-клеточная лимфома носа Лимфогранулематоз Неходжкинская лимфома NT/T-cell lymphoma of the nasal cavity Lymphogranulomatosis Non-Hodgkin's lymphoma	Солидные опухоли Опухоли верхних дыхательных путей Метастазирующая карцинома Паранеопластический синдром Solid tumors Tumors of the upper respiratory tract Metastatic carcinoma Paraneoplastic syndrome
Другие Other	Заболевания соединительной ткани Другие первичные васкулиты Connective tissue disorders Other primary vasculitides	Sweet синдром Саркоидоз Болезнь Крона Sweet's syndrome Sarcoidosis Crohn's disease
Окклюзии сосудов Vascular occlusions		
Эмболии Embolisms	Кристаллы холестерина Cholesterol crystals	Миксома предсердия Грибковые инфекции Atrial myxoma Fungal infections
Тромбозы Thromboses	Антифосфолипидный синдром Генетические тромбофилии Antiphospholipid syndrome Genetic thromboembolisms	Кальцификация сосудов Vascular calcification
Другие Other	Болезнь Рейно тяжелого течения Синдром Дегоса Severe Raynaud's disease Degos disease	Эрготизм Радиационное поражение Ergotism Radiation disease
Другая патология сосудов Other vascular pathologies		
Аневризмы Aneurisms	Фибромускулярная дисплазия Fibromuscular dysplasia	Нейрофиброматоз Neurofibromatosis

Примечание. АНЦА-СВ — системный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами.

Note. ANCA-SV — systemic vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies.

с быстро прогрессирующим течением гломерулонефрита обычно в первые месяцы болезни развивается терминальная почечная недостаточность, что служит показанием к проведению гемодиализа. Стоит отметить, что поражение почек характерно для всех АНЦА-СВ, но наиболее часто и неблагоприятно протекает именно у больных МПА при наличии АНЦА со специфичностью к протеиназе-3 [8]. Мониторинг показателей, отражающих поражение почек (скорость клубочковой фильтрации), требуется на всем протяжении заболевания.

В прошлом без лечения подавляющее большинство больных АНЦА-СВ умирали в течение 2 лет, однако применение комбинированной терапии глюкокортикоидами и циклофосфамидом радикально улучшило ближайший и отдаленный прогноз системных АНЦА-ассоциированных васкулитов и привело к значительному увеличению выживаемости [13]. Выделяют 2 фазы лечения: индукция ремиссии (обычно в течение 3–6 мес) и поддерживающая терапия, которую продолжают по крайней мере 2 года, а нередко — пожизненно. Выбор схемы лечения зависит

Таблица 2. Частота поражения различных органов и тканей при ГПА и МПА

Table 2. Rate of damage of different organs and tissues in GPA and MPA

Органы Organs	ГПА (%) GPA (%)	МПА (%) MPA (%)
Кожа Skin	30–60	40–70
Почки Kidneys	50–80	90–100
Легкие Lungs	60–80	20–60
ЛОР-органы ENT organs	80–90	20–30
Суставы Joints	50–80	30–70
Периферическая нервная система Peripheral nervous system	10–50	20–30
Орган зрения Visual organ	30–60	10–30
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	<10	10–30
Сердце Heart	5–15	10–20

Примечание. ГПА — гранулематоз с полиангиитом;

МПА — микроскопический полиангиит.

Note. GPA — granulomatosis with polyangiitis; MPA — microscopic polyangiitis.

от активности, распространенности и тяжести васкулита. Иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях АНЦА-ассоциированных васкулитов с быстро прогрессирующим течением гломерулонефрита [8]. В последние годы наибольший интерес вызывают генно-инженерные биологические препараты, в частности ритуксимаб, эффективность которого была установлена в исследованиях RITUXVAS и RAVE [14,

15]. По мнению экспертов Французской группы по изучению васкулита, ритуксимаб не уступает по эффективности стандартной терапии, может применяться для индукции ремиссии и в качестве поддерживающей терапии у больных ГПА и МПА, а также является препаратом выбора при рефрактерных формах АНЦА-СВ и недостаточной эффективности или плохой переносимости циклофосфида [16].

Заключение

Разнообразие клинических проявлений МПА обусловлено развитием некротического васкулита мелких сосудов различной локализации. Примерно у половины больных МПА протекает в виде легочно-почечного синдрома различной степени тяжести, более выраженного при наличии антител к протеиназе-3. Прогноз при АНЦА-ассоциированных васкулитах всегда серьезный. При наличии поражения почек и отсутствии лечения смертность в течение первого года составляет 90 %. Чаще всего причинами смерти являются почечная и дыхательная недостаточность, а также интеркуррентная инфекция. Среди факторов неблагоприятного прогноза АНЦА-ассоциированных васкулитов, определяющих смертность в ближайшие 5 лет, выделяют: возраст >65 лет, уровень креатинина >150 мкмоль/л, поражение желудочно-кишечного тракта, кардиомиопатию, отсутствие ЛОР-патологии у больных ГПА и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом, а также высокий уровень индекса BVAS в дебюте заболевания [17]. Стоит отметить, что степень выраженности гиперпродукции АНЦА не влияет на прогноз.

Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики легочно-почечного синдрома необходимо помнить об АНЦА-СВ. Своевременно установленный диагноз и активная цитостатическая терапия имеют принципиальное значение в лечении, способствуя замедлению прогрессирования заболевания и улучшая прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов, 2013. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090>. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic vasculitis, 2013. URL access mode: <https://diseases.medelement.com/disease/системные-васкулиты-рекомендации-рф/15090>. (In Russ.)].
2. Шостак Н.А., Клименко А.А. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. Клиницист 2015;9(2):8–12. [Shostak N.A., Klimentenko A.A. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. Klinitsist = The Clinician 2015;9(2):8–12. (In Russ.)].
3. Jennette J.C., Falk R.J., Hu P, Xiao H. et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody – associated small-vessel vasculitis. Annu Rev Pathol 2013;8(1):139–60.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65(1):1–11.
5. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. Rheum Dis Clin North Am 2010;36(3):447–61.
6. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(5):926–31.
7. Fujimoto S., Watts R.A., Kobayashi S. et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody vasculitis between Japan and the U.K. Rheumatology (Oxford) 2011;50(10):1916–20.
8. Козловская Н.Л., Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. ПРОЕКТ Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ANCA-ассоциированных гломерулонефритов (поражение почек при ANCA-ассоциированных васкулитах),

2014. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-по-АНЦА-ГН-оконч.pdf>. [Kozlovskaya N.L., Gordovskaya N.B., Korotchaeva Yu.V. PROJECT of National guidelines for the diagnosis and treatment of ANCA-associated glomerulonephritis (kidney damage in ANCA-associated vasculitis), 2014. URL access mode: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Рекомендации-по-АНЦА-ГН-оконч.pdf>. (In Russ.)].
9. Khan I., Watts R.A. Classification of ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(12):383. DOI: 10.1007/s11926-013-0383-6.
 10. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. Клиническая фармакология и терапия 2014;23(1):44–50. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Meshkov A.D., Ivanitskiy L.V. ANCA-associated vasculitis: controversial issues of classification, diagnosis and evaluation of activity and current approaches to treatment. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = Clinical Pharmacology and Therapy 2014;23(1):44–50. (In Russ.)].
 11. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. М.: Русский врач, 2001. 96 с. [Semenkova E.N. Systemic necrotizing vasculitis. Moscow: Russian Doctor, 2001. 96 p. (In Russ.)].
 12. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. 616 с. [Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. Vasculitis and vasculopathy. Yaroslavl: Upper Volga, 1999. 616 p. (In Russ.)].
 13. Flossmann O., Berden A., de Groot K. et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488–94.
 14. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. et al. European Vasculitis Study Group: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):211–20.
 15. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221–32.
 16. Charles P., Bienvu B., Bonnotte B. et al. Rituximab: recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013;42(10):1317–30.
 17. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011;90(1):19–27.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Н.А. Демидова/N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

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

Н.А. Тутаев/N.A. Tutaev: <https://orcid.org/0000-0002-2011-8300>

А.Д. Ершов/A.D. Ershov: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7723>

Д.К. Дудин/D.K. Dudin: <https://orcid.org/0000-0002-2668-344X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ОПЫТ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОПОРОЗОМ У БОЛЬНОЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.А. Батрак, А.Н. Бродовская, С.Е. Мясоедова

Кафедра терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметьевский просп., 8

Контакты: Светлана Евгеньевна Мясоедова tsmeee@mail.ru

Цель работы — отразить эффективность применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза, ассоциированного с тяжелым системным остеопорозом, опираясь на данные клинического случая.

Материалы и методы. Пациентка Н., 69 лет, в анамнезе: резекция 2/3 желудка по Бильрот-2, мочекаменная болезнь, артериальная гипертензия; с 2011 г. неоднократно госпитализировалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по поводу вторичного гиперпаратиреоза и тяжелого системного остеопороза. В 2016 г. выполнены тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы и удаление аденомы левой околощитовидной железы, после чего у пациентки развился послеоперационный гипопаратиреоз с тяжелой неконтролируемой гипокальциемией. В качестве заместительной терапии был применен синтетический аналог паратиреоидного гормона — терипаратид. Для написания работы использованы результаты обследования больной, выполненные во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) с 2016 по 2018 г., и данные выписок из ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2011 и 2016 гг.

Результаты. На фоне лечения терипаратидом у пациентки Н. по результатам 3-летнего наблюдения отмечен положительный клинический эффект: отсутствие судорожного синдрома, нормализация содержания общего и ионизированного кальция, отсутствие новых компрессионных переломов тел позвонков (по данным рентгенологического контроля). Поскольку восстановления функции околощитовидных желез после операции не произошло, применение данного препарата пациентке рекомендовано пожизненно.

Заключение. Заместительная терапия терипаратидом является оптимальным и патофизиологически обоснованным методом восполнения дефицита паратиреоидного гормона в исходе тиреоидэктомии при развитии послеоперационного гипопаратиреоза у пациентки с тяжелым системным остеопорозом и нарушением абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. В процессе 3-летнего наблюдения четко прослеживаются положительные эффекты данного вида лечения в виде нормализации фосфорно-кальциевого обмена и увеличения костной массы при отсутствии каких-либо побочных эффектов.

Ключевые слова: терипаратид, послеоперационный гипопаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, аденома паращитовидной железы, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, дефицит витамина Д, альфакальцитрол, остеопоротические переломы, препараты кальция

Для цитирования: Батрак Г.А., Бродовская А.Н., Мясоедова С.Е. Опыт длительного применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с сопутствующим остеопорозом у больной пожилого возраста. Клиницист 2018;12(2):51–5

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-2-51-55

EXPERIENCE OF LONG-TERM TERIPARATIDE USE FOR THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN ELDERLY PATIENT

G.A. Batrak, A.N. Brodovskaya, S.E. Myasoeodova

Department of Therapy and Endocrinology, Institute of Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremet'yevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia

The aim of study is to reflect the possibilities and effectiveness of teriparatide for the treatment of postoperative hypoparathyroidism associated with severe systemic osteoporosis, based on the data of the clinical case.

Materials and methods. Patient N., aged 69, having a history of resection of 2/3 of the stomach according by Bilrot-2, urolithiasis, hypertension; since 2011 has been repeatedly hospitalized in National Medical Research Centre of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, for secondary hyperparathyroidism and severe systemic osteoporosis. In 2016 thyroidectomy was performed in connection with papillary thyroid cancer and removal of left parathyroid gland adenoma, after which the patient developed postoperative hypoparathyroidism with

severe uncontrolled hypocalcemia. As a replacement therapy, a synthetic analogue of parathyroid hormone, teriparatide, was used. For this work we used epicrisis of 2011–2016, as well as the results of the patient's examination performed during the inpatient treatment in the Endocrinology Department of City Clinical Hospital № 4 (Ivanovo) from 2016 to 2018.

Results. As a result of treatment with teriparatide in this patient, according to the results of a three-year follow-up, there is a positive clinical effect in the form of absence of convulsive syndrome, normalization of total and ionized calcium levels, absence of new compression fractures of vertebral bodies. Since the recovery of parathyroid gland function after surgery has not occurred, the use of this drug to the patient is recommended for the life term.

Conclusion. The study describes a clinical case involving teriparatide as a therapy for postoperative hypoparathyroidism in combination with severe systemic osteoporosis and impaired calcium absorption in an elderly patient. The clinical effect of this type of treatment over a period of 3 years was proved in the form of normalization of phosphorus-calcium metabolism and the processes of bone remodeling in the absence of any side effects.

Key words: teriparatide, postoperative hypoparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, parathyroid adenoma, osteoporosis, bone mineral density, vitamin D deficiency, alfacalcidol, osteoporotic fractures, calcium drugs

For citation: Batrak G.A., Brodovskaya A.N., Myasoedova S.E. Experience of long-term teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism associated with osteoporosis in elderly patient. *Klinitsist = The Clinician* 2018;12(2):51–5

Введение

Гипопаратиреоз — недостаточность функции околощитовидных желез, характеризующаяся снижением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [1]. Наиболее частой причиной гипопаратиреоза служат деструктивные изменения в паращитовидных железах, вызванные хирургическим вмешательством [2, 3]. Основной целью лечения послеоперационного гипопаратиреоза является компенсация гипокальциемии пероральными препаратами кальция в сочетании с активными метаболитами витамина Д [4]. Тем не менее в некоторых случаях традиционное лечение пероральными препаратами кальция и витамина Д не позволяет достичь референсных значений кальция. Особую трудность в терапии нарушений фосфорно-кальциевого обмена при гипопаратиреозе представляет его сочетание с другой системной сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, такой как остеопороз.

В последние годы интенсивно разрабатываются новые лекарственные препараты для нормализации фосфорно-кальциевого обмена. Одним из них является рекомбинантный человеческий ПТГ (1–34) [5]. Данный метод лечения активно изучается в различных странах.

Клинический случай

Больная Н., 69 лет, наблюдается в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) с 2016 г. В анамнезе: резекция желудка по Бильрот-2 по поводу осложненной язвенной болезни желудка (1999 г.), многоузловой эутиреоидный зоб. В 2010 г. стала отмечать слабость в нижних конечностях, частые падения, переломы. В марте 2011 г. на основании денситометрического исследования, при котором был выявлен остеопороз поясничного отдела позвоночника (снижение минеральной плотности кости (МПК) до $-4,5$ SD по Т-критерию в L1 – L4) и остеопороз проксимального отдела бедрен-

ной кости (снижение МПК до $-4,3$ SD по Т-критерию), установлен диагноз тяжелого системного остеопороза.

В течение последующих лет неоднократно госпитализировалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, где в 2011 г. при ультразвуковом исследовании выявлено образование левой нижней околощитовидной железы, высокие значения ПТГ (1287 пг/мл) при умеренном снижении уровня кальция (2,06 ммоль/л), дефицит витамина Д (8,4 нг/мл). Был поставлен диагноз: «Остеомаляция. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина Д в исходе резекции желудка по Бильрот-2 по поводу осложненной язвенной болезни желудка».

На фоне проводимого лечения препаратами кальция и витамина Д положительной динамики не отмечали. Прогрессирование остеопороза привело к компрессии тел грудных позвонков (Th6 – Th8), а уровень кальция достиг верхней границы нормальных значений, что на фоне увеличения размеров аденомы околощитовидной железы было расценено как третичный гиперпаратиреоз.

В апреле 2016 г. в отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России больной была выполнена тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы, удаление аденомы левой околощитовидной железы.

Послеоперационный период протекал с выраженной гипокальциемией: появились судороги мускулатуры лица и кистей рук, уровень общего кальция составил 1,69 ммоль/л. У больной был подтвержден диагноз послеоперационного гипопаратиреоза, в связи с чем проводилась терапия активными метаболитами витамина Д (альфакальцитрол в дозе от 2 до 4 мкг/сут) в сочетании с пероральными и парентеральными препаратами кальция (кальция карбонат в дозе 4000–6000 мг/сут, внутривенное введение глюконата кальция 40 мг каждые 3 дня). Однако подобная терапия не приводила к стойкому эффекту.

В июле 2016 г. больная была госпитализирована в эндокринологическое отделение ОБУЗ «ГКБ № 4» (Иваново) для коррекции лечения гипопаратиреоза. К моменту поступления пациентку беспокоили постоянные

судороги мышц верхних конечностей, лица, нарушение глотания, боли в спине, чувство онемения и парестезии в кистях рук, снижение массы тела. Уровень общего кальция составлял 1,73 ммоль/л. В стационаре проводили пробное увеличение дозы пероральных препаратов кальция и витамина Д, что оказалось неэффективным в связи с синдромом мальабсорбции, сформировавшимся в исходе резекции желудка. У больной сохранялись жалобы на парестезии и судороги, а уровень кальция едва достигал субнормальных значений (общий кальций — 1,82 ммоль/л, ионизированный кальций — 0,93 ммоль/л). Выполнение постоянных внутривенных инфузий в амбулаторных условиях представлялось затруднительным для пациентки.

Спустя 6 мес после оперативного лечения отмечено прогрессирование тяжелого генерализованного остеопороза с развитием новых низкотравматичных переломов тел позвонков Th5 — Th9, с болевым синдромом и нарушением чувствительности в верхних конечностях. Таким образом, возник вопрос об альтернативном методе лечения.

В сентябре 2016 г. на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России была инициирована терапия терипаратидом в дозе 20 мкг 2 раза в сутки. Перед применением препарата было получено информированное согласие пациентки на данную терапию. На фоне проводимого лечения отмечено улучшение клинико-лабораторных показателей в виде компенсации гипокальциемии: уменьшение парестезий и судорог, повышение содержания кальция (общего — до 1,99 ммоль/л, ионизированного — до 1,02 ммоль/л), снижение уровня ПТГ до 20,11 пг/мл. Данный метод лечения был подтвержден ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в марте 2017 г. Поскольку восстановления функции околощитовидных желез спустя 1,5 года после операции не произошло, рекомендовано дальнейшее применение данного препарата. Пациентка амбулаторно наблюдалась эндокринологом г. Иванова, регулярно проходила стационарное лечение в эндокринологическом отделении ОБУЗ «ГКБ № 4».

Последняя госпитализация в эндокринологическое отделение ОБУЗ «ГКБ № 4» в феврале 2018 г. показала стойкий клинический эффект лечения терипаратидом: перестали беспокоить судороги, по данным биохимического исследования крови уровень общего кальция составлял 2,01 ммоль/л. Новых компрессионных переломов тел позвонков по данным рентгенологического контроля не выявлено. По результатам остеоденситометрии отмечена положительная динамика по сравнению с 2011 г. (снижение МПК по Т-критерию до $-2,4\text{ SD}$ в L1 — L4 и в проксимальном отделе бедренной кости), что свидетельствовало о восстановлении процессов костного ремоделирования. Помимо основной терапии, больная получала L-тироксин в дозе 150 мкг/сут с целью достижения супрессии тиреотропного гормона после тиреоидэктомии.

К настоящему времени больная наблюдается амбулаторно у эндокринолога, ревматолога и гастроэнтеролога г. Иванова. Таким образом, на фоне постоянного

лечения терипаратидом произошло восстановление регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что позволило снизить дозы препаратов кальция и витамина Д и значительно улучшило качество жизни пациентки. Установлена положительная динамика в течении остеопороза в виде увеличения костной массы.

Обсуждение

В настоящее время накоплено немало сведений, касающихся применения синтетических аналогов ПТГ в комплексном лечении гипопаратиреоза [6]. Терипаратид — генно-инженерный фрагмент молекулы ПТГ (1–34) относится к препаратам анаболической терапии остеопороза. Под анаболическим эффектом в данном случае понимается преимущественное действие на остеобласты, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, замедление их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле костного ремоделирования, а также активация моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [5, 7]. Терипаратид был более эффективен для увеличения МПК и снижения болевого синдрома в спине по сравнению с бисфосфонатами [8–10]. В мировой практике терипаратид используют для лечения остеопороза у лиц с высоким риском переломов (при уже имеющихся переломах, наличии множественных факторов их риска или невозможности использования других средств). Для лечения остеопороза препарат используют в дозе 20 мкг (1 инъекция в сутки).

В случае тяжелой гипокальциемии в комплексном лечении гипопаратиреоза препарат можно применять не по инструкции, а дважды в день. По результатам рандомизированного перекрестного исследования двукратный режим введения ПТГ (1–34) обеспечивал эффективное лечение гипопаратиреоза и в большей степени снижал вариабельность уровня сывороточного кальция в течение суток по сравнению с введением ПТГ (1–34) 1 раз в день [11]. Более длительное 3-летнее сравнительное рандомизированное исследование показало, что ПТГ (1–34) в режиме двукратных инъекций превосходит терапию кальцитриолом в сочетании с препаратами кальция, поддерживая нормокальциемию и стабильные показатели МПК (Z-критерий) у взрослых и детей с гипопаратиреозом [12, 13].

Уникальность данного клинического случая заключается в сочетании послеоперационного гипопаратиреоза с тяжелой сопутствующей гастроэнтерологической патологией, усугубляющей дефицит кальция. Вероятной причиной низкой эффективности терапии пероральными препаратами, на наш взгляд, является нарушение абсорбции кальция из желудочно-кишечного тракта вследствие резекции желудка. Заместительная терапия ПТГ представляется единственно

возможным и патогенетически обоснованным методом лечения в описанной клинической ситуации, тогда как другие препараты для лечения остеопороза не могут быть применены ввиду неэффективности в условиях трудноконтролируемой гипокальциемии.

С учетом того, что применение ПТГ пациентке рекомендовано пожизненно, встает вопрос о безопасности его использования в долгосрочной перспективе. У крыс, получавших ежедневные инъекции данного препарата на протяжении почти всей жизни, дозозависимо возрастала частота остеосарком [14]. Поэтому клинические испытания ПТГ (1–34) были немедленно прекращены в ожидании заключения онкологов. Последние пришли к выводу, что развитие остеосарком у крыс не может служить доказательством аналогичного эффекта у человека. Клинические исследования ПТГ (1–34) возобновились.

Проведенные в дальнейшем проспективные исследования показали эффективность и безопасность 4-летнего лечения гипопаратиреоза различной этиологии путем подкожного ежедневного введения ПТГ (1–34) [15]. Кроме того, получены сведения о безопасности 5-летней терапии терипаратидом посредством

непрерывной инфузии с помощью помпового насоса [16, 17].

Наш опыт демонстрирует хорошую переносимость и безопасность применения терипаратида на протяжении 3 лет. Вместе с тем для более углубленного изучения данной проблемы требуются дальнейшие проспективные исследования с оценкой влияния ПТГ (1–34) на качество жизни, функцию почек, кальцификацию внутренних органов и риск переломов.

Заключение

Послеоперационный гипопаратиреоз у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, усугубляющей дефицит кальция, особенно в сочетании с синдромом мальабсорбции, — труднокорректируемое заболевание.

Заместительная терапия ПТГ (1–34) является оптимальным и патофизиологически обоснованным методом восполнения дефицита ПТГ в исходе тиреоидэктомии. В процессе 3-летнего наблюдения четко прослеживаются положительные эффекты данного вида лечения в виде нормализации фосфорно-кальциевого обмена и увеличения костной массы при отсутствии каких-либо побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с. [Endocrinology: national guideline. Eds. I. I. Dedov, G. A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1112 p. (In Russ.)].
2. Эндокринная хирургия. Под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. М.: Литтерра, 2011. 346 с. [Endocrine surgery. Eds. I. I. Dedov, N. S. Kuznetsova, G. A. Melnichenko. Moscow: Litterra, 2011. 346 p. (In Russ.)].
3. Winer K.K., Zhang B., Shrader J.A. et al. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(7):391–9. DOI: 10.1210/jc.2011–1908.
4. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C. et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):1–20. DOI: 10.1530/EJE-15–0628.
5. Беляя Ж. Е., Рожинская Л. Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии* 2013; (2):32–40. [Belaya Zh. E., Rozhinskaya L. Ya. Anabolic therapy of osteoporosis. Teriparatide: effectiveness, safety and usability. *Osteoporosis i osteopatii* = *Osteoporosis and Osteopathias* 2013;(2):32–40. (In Russ.)].
6. Гребенникова Т. А., Беляя Ж. Е., Мельниченко Г. А. Гипопаратиреоз: современное представление о заболевании и новые методы лечения. *Эндокринная хирургия* 2017;11(2):70–80. [Grebennikova T. A., Belaya Zh. E., Melnichenko G. A. Hypoparathyroidism: current view on the disease and new treatments. *Endokrinnaya hirurgiya* = *Endocrine Surgery* 2017;11(2):70–80. (In Russ.)].
7. Marie P.J. Signaling pathways affecting skeletal health. *Curr Osteoporosis Rep* 2012;10(3):190–8. DOI: 10.1007/S11914-012-0109-0.
8. Body J. J., Gaich G. A., Scheele W. H. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4528–35. DOI: 10.1210/jc.2002-020334.
9. Hadji P., Zanchetta J. R., Russo L. et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2012;23(8):2141–50. DOI: 10.1007/s00198-011-1856-y.
10. Miller P.D., Shergy W.J., Body J.J. et al. Long-term reduction of back pain risk in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005;32(8):1556–62. PMID: 16078334.
11. Winer K.K., Yanovski J.A., Sarani B., Cutler G. B. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(10):3480–6. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5185. PMID: 9768650.
12. Winer K.K., Ko C.W., Reynolds J.C. et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88 (9):4214–20. DOI: 10.1210/jc.2002-021736. PMID: 12970289.
13. Winer K.K., Sinaii N., Reynolds J. et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1–34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2680–8. DOI: 10.1210/jc.2009-2464. PMID: 20392870.
14. Vahle J.L., Sato M., Long G.G. et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34)

- for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol 2002;30(3):312–21. DOI: 10.1080/01926230252929882. PMID: 12051548.
15. Cusano N.E., Rubin M.R., McMahon D. J. et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1–84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab 2013;98 (1):137–44. DOI: 10.1210/jc. 2012–2984.
16. Díaz-Soto G., Mora-Porta M., Nicolau J. et al. Efficacy and safety of long term treatment of unresponsive hypoparathyroidism using multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. Horm Metab Res 2012;44(9):708–10. DOI: 10.1055/s-0032-308971. PMID: 23162103.
17. Anon A.O., Porta M.M., Lopez C.Q. et al. Treatment of unresponsive hypoparathyroidism when the oral route administration is not possible. Endocrinol Nutr 2015;62(7):361–2. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.03.006. PMID: 25959089.

Соблюдение прав больного и конфиденциальность

Пациент дал добровольное письменное информированное согласие на распространение информации. Материал, позволяющий установить личность больного, в публикации отсутствует.

Patient's rights and confidentiality

The patient gave voluntary written informed consent to the dissemination of information. Material that allows to identify the patient in the publication is missing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Батрак/Batrak G.A.: <https://orcid.org/0000-0001-7874-2176>

А.Н. Бродовская/A.N. Brodovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-0268-3696>

С.Е. Мясоедова/S.E. Myasoedova: <https://orcid.org/0000-0001-9500-1011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

СЛУЧАЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОЦИТОМЫ

И.С. Курепина¹, Р.А. Зорин¹, А.И. Прокудин²

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9;

²ГБУ РО «Областная клиническая больница»; Россия, 390039 Рязань, ул. Интернациональная, 3а

Контакты: Инна Сергеевна Курепина innakurepina90@mail.ru

Цель исследования — описать клинический случай выявления центральной нейроцитомы.

Материалы и методы. Пациентка С., 33 года, поступила в нейрохирургическое отделение с жалобами на головную боль и нарушение сна, беспокоящие ее в течение 2 мес. Хронических заболеваний не выявлено. За время нахождения в стационаре проведен ряд обследований: оценка лабораторных показателей в динамике, магнитно-резонансная томография головного мозга, осмотр специалистами (неврологом, нейроофтальмологом).

Результаты. При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружено объемное кистозно-солидное образование левой лобной доли. Выполнены костно-пластическая трепанация в левой лобной области и микрохирургическое удаление внутри-мозговой кистозной опухоли. Выявленная нейрорентгенологическая и гистологическая картина позволила дифференцировать нейроцитому от других гистологических вариантов. Через 5 мес после операции по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга роста опухоли не наблюдали. Был проведен курс лучевой терапии.

Заключение. В данном клиническом случае отображены особенности течения, диагностики, оперативного вмешательства у пациентки с центральной нейроцитомой, а также особенности иммуногистохимического анализа.

Ключевые слова: нейроонкология, нейроцитомы, центральная нейроцитомы, гистопатология, иммуногистохимический анализ, оперативное лечение, индекс Ki-67, нейроспецифические белки, белок GFAP, белок NSE

Для цитирования: Курепина И.С., Зорин Р.А., Прокудин А.И. Случай центральной нейроцитомы. Клиницист 2018;12(2):56–60

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-56-60

CASE OF CENTRAL NEUROCYTOMA

I.S. Kurepina¹, R.A. Zorin¹, A.I. Prokudin²

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

²Regional Clinical Hospital; 3a Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia

The aim of study was to describe a clinical case of central neurocytoma formation and course.

Materials and methods. Patient C., 33 years old, admitted to the neurosurgical department of Regional Clinical Hospital with complaints of headache and sleep disturbance that troubled her for 2 months. No chronic diseases were detected. During the stay in the hospital, the patient was carried out a number of examinations: assessment of laboratory parameters in dynamics, magnetic resonance imaging of the brain, examination by specialists (neurologist, neuroophthalmologist).

Results. Magnetic resonance imaging of the brain revealed a solid volume cystic formation of the left frontal lobe. Bone plastic trepanation and microsurgical removal of the intracerebral cystic tumor in the left frontal area were performed. Revealed neuroradiological and histological characteristics allowed differentiation of neurocytoma from other histological variants. According to magnetic resonance imaging no tumor growth was observed 5 months after surgery. A course of radiation therapy was conducted.

Conclusion. This clinical case presented the peculiarities of the course, diagnosis, surgery and immunohistochemical analysis of patient with central neurocytoma.

Key words: neurooncology, neurocytoma, central neurocytoma, histopathology, immunohistochemical analysis, surgical treatment, Ki-67 index, neurospecific proteins, GFAP protein, NSE protein

For citation: Kurepina I.S., Zorin R.A., Prokudin A.I. Case of central neurocytoma. Klinitsist = The Clinician 2018;12(2):56–60

Введение

Термин «центральная нейроцитомы» обозначает смешанные опухоли со свойствами как глиальной, так и нейрональной дифференцировки. Большинство

нейроцитом возникает в боковых желудочках рядом с отверстиями Монро [1]. Нейроцитомы головного мозга была выделена как самостоятельная разновидность опухолей центральной нервной системы (ЦНС)

в 1982 г., когда J. Hassoun при электронно-микроскопическом изучении 2 опухолей боковых желудочков головного мозга обнаружил в их структуре наравне с глиальными клетками клеточные структуры с нейрональной дифференциацией и наличием аксонов, микротрубочек, нейросекреторных гранул и синаптических везикул [2–4]. Ранее эти опухоли относили к олигодендроглиомам или эпендимомам, так как они схожи гистологически.

В течение последнего десятилетия несколько докладов, направленных на изучение нейрональных опухолей, показали, что новообразования происходят в паренхиме мозга вне вентрикулярной системы с подобной гистопатологической характеристикой, хотя проявляются различными морфологическими картинками в связи с неоднородностью данной группы. Для этих новообразований в 2007 г. в классификации опухолей Всемирная организация здравоохранения рекомендовала термин «экстравентрикулярная нейроцитома» и предложила код, согласно Международной классификации болезней, идентичный центральной нейроцитоме [5]. Согласно международной классификации опухолей ЦНС центральная нейроцитома в 2016 г. была отнесена Всемирной организацией здравоохранения к рубрике «нейрональные опухоли» [6].

Нейроцитомы расценивают как биологически доброкачественные новообразования, состоящие из «митотически неактивных клеток», обладающих медленным темпом роста с благоприятным прогнозом. Высказывается предположение о том, что источником возникновения этих опухолей являются персистирующие нейроциты субэпендимарной пластинки боковых желудочков мозга [7].

В связи с наличием в опухоли в отдельных случаях гистологических признаков анаплазии (фигур митоза, очагов некроза и пролиферации эндотелия сосудов) некоторыми авторами допускается возможность существования среди нейроцитом злокачественных форм.

Нейроцитомы встречаются редко, менее чем в 0,1–0,5 % всех опухолей ЦНС [8–10]; в то же время они составляют около половины всех внутрижелудочковых опухолей у взрослых и, как правило, возникают чаще у молодых людей [9]. Информации о половой предрасположенности нет.

Клинический случай

Пациентка С., 33 года, обратилась в октябре 2017 г. в нейрохирургическое отделение областной клинической больницы с жалобами на головную боль и нарушение сна, беспокоящие ее в течение 2 мес.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное. Гиперстенический тип телосложения. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамика стабильная. Частота сердечных сокращений — 71 уд/мин. Артериальное давление — 130/90 мм рт. ст.

В неврологическом статусе: общемозговая симптоматика проявлялась головной болью, усиливающейся в утренние часы, локализующейся преимущественно в левой лобной области, головокружением, тошнотой. Болевая, тактильная, температурная чувствительность сохранена. Двигательных нарушений нет. Поражения черепных нервов не обнаружено. Хронические заболевания отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Семейный и социальный анамнез благополучный. Аллергических реакций не выявлено.

При обследовании в биохимическом анализе крови и мочи значимых изменений не установлено. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз до $18,3 \times 10^9/\text{л}$. Осмотрена офтальмологом: обнаружены выраженные застойные явления дисков зрительных нервов обоих глаз, ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу, отмечено концентрическое сужение периферических границ полей зрения (табл. 1).

При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлено объемное кистозно-солидное образование с четкими неровными контурами, размерами $5,8 \times 7,2 \times 4,9$ см ($5,0 \times 4,4$ см — приблизительные размеры солидной части) в медиобазальных отделах левой лобной доли, без перифокального отека. Данное образование компримирует передние рога боковых желудочков, смещая срединные структуры вправо до 0,5–0,6 см.

Предварительный диагноз: объемное образование левой лобной доли.

Выполнены костно-пластическая трепанация в левой лобной области и микрохирургическое удаление внутри-мозговой кистозной опухоли. Опухоль удалена тотально. По данным патоморфологического исследования с использованием иммуногистохимического анализа был установлен окончательный диагноз: центральная нейроцитома.

В послеоперационном периоде проводили гормонотерапию — дексаметазон 4 мг 2 раза в день. Пациентка удовлетворительно перенесла хирургическое вмешательство, неврологический дефицит регрессировал, выписана на 10-е сутки.

В течение последующих 2 мес был проведен курс лучевой терапии. Суммарная общая доза облучения на область удаленной опухоли составила 60 Гр.

Таблица 1. Границы полей зрения больной С.

Table 1. Limits of visual fields in patient C.

Oculus dexter (OD)	Вверх 40° Up 40°	Вниз 50° Down 50°	Кнутри 50° Inward 50°	Кнаружи 65° Outward 65°
Oculus sinister (OS)	Вверх 40° Up 40°	Вниз 50° Down 50°	Кнутри 50° Inward 50°	Кнаружи 65° Outward 65°

Примечание. Visus OD без коррекции — 0,7; Visus OS без коррекции — 0,7.

Note. Visus OD without correction — 0,7; Visus OS without correction — 0,7.

Таблица 2. Случаи нейроцитомы с метастазированием

Table 2. Cases of a neurocytoma with metastasis

Автор, год Author, year	Локализация первичной опухоли Localization of the primary tumor	Ki-67/MIB-1 LI	Локализация распространения Localization of expansion
Sharma S. et al., 2005 [14]	5-й шейный — 1-й грудной сегмент 5 cervical — 1 thoracic segment	9 %	Мозжечок Cerebellum
Takao H. et al., 2003 [15]	Боковые желудочки Lateral ventricles	4,6 %	Спинальная диссеминация Spinal dissemination
Brandes A.A. et al., 2000 [16]	Прозрачная перегородка Transparent septum	Неизвестно Unknown	Внутрижелудочковая и спинальная диссеминация Intraventricular and spinal dissemination
Elek G. et al., 1999 [17]	Боковые желудочки Lateral ventricles	4,4 %	Желудочковая и лептоменингеальная Ventricular and leptomeningeal
Eng D.Y. et al., 1997 [18]	Прозрачная перегородка Transparent septum	3,3 %	Желудочковая и спинальная Ventricular and spinal

При контрольном осмотре через 5 мес: пациентка в удовлетворительном состоянии, неврологического дефицита нет, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга роста опухоли не наблюдается.

При патоморфологическом исследовании с использованием иммуногистохимического анализа гистологическое исследование продемонстрировало преимущественно мономорфную, высококлеточную опухоль, состоящую из базофильных униформных круглых клеток, местами формирующих розеткоподобные структуры, округлых структур из клеток опухоли, ядра расположены атипично, отростки клеток погружены в просвет розеток. Отсутствовали атипичные митозы. Иммуногистохимическое исследование: положительная реакция антител к S100, GFAP, NSE.

При оценке клеточного звена иммунитета обнаружена положительная реакция у части клеток с антителами к CD96, CD56. NK-лейкоциты с данным фенотипом способны лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внеклеточными агентами, опухолевые клетки. Реакция с антителами к общему лейкоцитарному антигену, виментину, синаптофизину, хромогранину А отрицательная. Индекс Ki-67 — 15 %.

Таким образом, данная опухоль является доброкачественной нейроцитомой.

Обсуждение

По данным литературы, центральные нейроцитомы редко прослеживаются и практически не описаны. Клинические симптомы обычно зависят от локализации и размера опухоли. Фокальные судороги и головная боль представляют собой наиболее частые клинические проявления центральной нейроцитомы. Могут появляться и другие симптомы, такие как головная боль, головокружение, концентрическое сужение полей зрения, снижение остроты зрения, кратковременная потеря памяти, тошнота и рвота, отек диска зрительного нерва [9].

Иммуногистохимическое исследование показало положительную реакцию к белкам S100, GFAP, NSE в клетках опухоли. Белок S100, способный связывать кальций, является специфическим белком астроцитарной глии [11]. В первую очередь белок S100 является маркером повреждения головного мозга.

GFAP (глиальный фибриллярный кислый протеин) является белком цитоскелета и промежуточным филаментом в зрелых астроцитах, обнаруживается при повышенном астроглиозе [12].

Белок NSE (нейроспецифическая енолаза) является неспецифическим маркером постишемических повреждений мозга, а также нейробластомы.

Индекс Ki-67/MIB-1 (Ki-67/MIB-1 LI) — отношение Ki-67-позитивных клеток, то есть находящихся в стадии пролиферации, ко всем клеткам опухоли [13]. Этот показатель является наиболее достоверным и самым распространенным методом оценки митотической активности, коррелирует с клиническим течением опухоли мозга. При Ki-67 менее 15 % опухоль считается менее агрессивной и в большей мере реагирует на гормонотерапию, что и было использовано для послеоперационной терапии. Иммуногистохимическое исследование выявило положительную реакцию всех клеток к NSE, что может предполагать нейробластому, но пролиферативная активность данной опухоли соответствует в большей степени нейроцитоме.

Несмотря на обычно доброкачественную природу этой опухоли, в литературе описаны случаи с продолженным ростом и метастазированием (табл. 2).

Центральная нейроцитома — доброкачественная опухоль ЦНС, имеющая благоприятный прогноз. Наиболее предпочтительной является операция с тотальной резекцией опухоли, коррелирующая с лучшими показателями долгосрочной выживаемости и контролем опухоли.

Адьювантная лучевая терапия может быть рассмотрена для большого размера центральной нейроцитомы

или участка нейроцитомы около неоперабельных зон [1]. Лучевая терапия или химиотерапия как метод первичного лечения данной опухоли недостаточно исследованы.

Заключение

Нейроцитома — редкий вид опухоли ЦНС, имеющий преимущественно доброкачественное течение. Многие гистохимические маркеры подтверждают данный диагноз, хотя они не являются специфичны-

ми только для этого вида опухолей. В настоящее время отношение Ki-67/MIB-1 LI является самым точным индексом для определения прогноза, вероятности рецидива опухоли и степени злокачественности. Лучевая и химиотерапия недостаточно изучены при данном виде опухолей головного мозга. Дальнейшие молекулярные и генетические исследования могут дать представление о других иммуногистохимических методах для повышения точности диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee S.J., Bui T.T., Chen C.H. et al. Central neurocytoma: a review of clinical management and histopathologic features. *Brain Tumor Res Treat* 2016;4(2):49–57. DOI: 10.14791/btrt.2016.4.2.49.
2. Hassoun J., Gambarelli D., Grisoli F. et al. Central neurocytoma. An electron microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 1982;56(2):151–6. DOI: 10.1007/bf00690587.
3. Ishiuchi S., Tamura M. Central neurocytoma: an immuno histochemical, ultrastructural and cell culture study. *Acta Neuropathol* 1997;94(4):425–35. DOI: 10.1007/s004010050729.
4. Пронин И.Н., Коновалов А.Н., Маряшев С.А. и др. Нейрорентгенологическая характеристика нейроцитом головного мозга. Медицинская нейровизуализация 2002;(1):6–15. [Pronin I.N., Konovalov A.N., Maryashev S.A. et al. Neuroradiological characteristics of cerebral neurocytomas. *Medicinskaya neirovizualizaciya* = Medical Brain Imaging 2002;(1):6–16. (In Russ.)].
5. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler W.K. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0278-6.
6. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
7. Галанов А.В., Маряшев С.А., Коршунов А.Г., Пронин И.Н. Центральные нейроцитомы головного мозга. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2001;(4):36–9. [Galanov V.A., Maryashev S.A., Korshunov A.G., Pronin I.N. Central neurocytomas of brain. *Voprosy neirohirurgii imeni N.N. Burdenko* = Problems of Neurosurgery named after N.N. Burdenko 2001;(4):36–9. (In Russ.)].
8. Matsunaga S., Shuto T., Suenaga J. et al. Gamma knife radiosurgery for central neurocytomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(2):107–12; discussion 112–3. DOI: 10.2176/nmc.50.107.
9. Yen P.S., Wong M.C., Wai Y.Y. et al. MR imaging of intraventricular neurocytoma. *Chin J Radiol* 2000;25:197–201.
10. Назарова А.А., Градыкина Ю.С. Использование показателей активности каталазы для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований головного мозга. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2017;5(2):192–8. [Nazarova A.A., Gradykina Yu.S. Use of catalase activity parameters for differential diagnosis of malignant and benign neoplasms of brain tumors. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2017;5(2):192–8. (In Russ.)].
11. Рытикова Н.С., Смирнова М.А., Угольников Н.В. Маркеры нарушений нервной системы. В кн.: Каталог БиохимМак. 2007. С. 72–84. [Rytikova N.S., Smirnova M.A., Ugol'nikova N.V. Markers of nervous system disorders. In: *Katalog BioHimMak* = Catalog BioChimMak, 2007. P. 72–84. (In Russ.)].
12. Шпонька И.С., Шинкаренко Т.В. Диагностическое значение особенностей строения микрососудов глиальных опухолей головного мозга. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2017;25(3):350–61. [Shpon'ka I. S., Shinkarenko T.V. Diagnostic significance of the structural characteristics of microvascular brain glial tumors. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2017;25(3):350–61. (In Russ.)].
13. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И. и др. Корреляция диффузионно-куртозисной МРТ с пролиферативной активностью глиом головного мозга. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко 2015;79(6):5–14. DOI: 10.17116/neiro20157965–14. [Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri D.I. et al. Correlation of diffusion-kurtosis MRI with proliferative activity of brain gliomas. *Voprosy neirohirurgii imeni N.N. Burdenko* 2015;79(6):5–14. (In Russ.)].
14. Sharma S., Sarkar C., Gaikwad S. et al. Primary neurocytoma of the spinal cord: a case report and review of literature. *J Neurooncol* 2005;74(1):47–52. DOI: 10.1007/s11060-004-3348-9.
15. Takao H., Nakagawa K., Ohtomo K. Central neurocytoma with craniospinal dissemination. *J Neurooncol* 2003;61(3):255–9.
16. Brandes A.A., Amista P., Gardiman M. et al. Chemotherapy in patients with recurrent and progressive central neurocytoma. *Cancer* 2000;88:169–74.
17. Elek G., Slowik F., Eross L. et al. Central neurocytoma with malignant course: neuronal and glial differentiation and craniospinal dissemination. *Pathol Oncol Res* 1999;5(2):155–9.
18. Eng D.Y., De Monte F., Ginsberg L. et al. Craniospinal dissemination of central neurocytoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):547–52.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.С. Курепина/I.S. Kurepina: <https://orcid.org/0000-0001-9207-2447>

Р.А. Зорин/R.A. Zorin: <https://orcid.org/0000-0003-4310-8786>

А.И. Прокудин/A.I. Prokudin: <https://orcid.org/0000-0001-7332-3263>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.05.2018. **Принята в печать:** 31.08.2018.

Article received: 14.05.2018. **Accepted for publication:** 31.08.2018.