

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

ТОМ 13

№

3-4

2019

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ



СПОНДИЛОАРТРИТЫ: ПАТОГЕНЕЗ И ДИАГНОСТИКА

ПИТАНИЕ ПРИ ПОДАГРЕ

САРКОПЕНИЯ И РИСК ПАДЕНИЙ

КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ

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

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

№ 3-4 '19 ^{ТОМ 13}

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2019.
Том 13. № 3–4. 1–84.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2019

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 10000 экз.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «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 ФГАОУ 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, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

№ 3-4 '19 vol 13

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

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

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

FOUNDED IN 2006

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

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

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

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

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

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

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

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

The Clinician. 2019. Vol. 13.
№ 3-4, 1-84.

© PH «ABV-Press», 2019

Printed at the Mediicolor LLC
10,000 copies

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTIES Editors

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

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

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

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

Alesya A. Klimentenko, 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

- Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк*
Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики 10

ОБЗОР

- М.А. Громова, В.В. Цурко, А.С. Мелехина*
Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой 15

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Ю.А. Сафонова*
Саркопения как фактор риска падений и переломов 22
- Н.А. Дмитриева, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич от имени рабочей группы регистра «ПРОФИЛЬ»*
Новые подходы к оценке безопасности фармакотерапии на основании информации регистра «ПРОФИЛЬ», предоставленной врачами и пациентами 29
- О.В. Арсеничева, Н.Н. Шапова*
Контрастиндуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: факторы риска и прогноз 36

ЛЕКЦИЯ

- А.Р. Артеменко, О.А. Шавловская, Э.Р. Мхитарян*
Актуальные вопросы применения ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма 43

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- М.А. Колчина, О.В. Косматова, В.Е. Новиков, И.А. Скрипникова*
Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопоротических переломов у женщины в постменопаузе (клинический случай) 53
- А.М. Шульман, О.М. Лесняк, И.З. Гайдукова, Л.П. Сурмина, Е.Н. Ушакова, Т.В. Поликарпова, Е.В. Васильева, О.В. Инамова*
Остеомалация под маской спондилоартрита 59
- Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова*
Анкилозирующий спондилит: описание клинического случая с позиции международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья 67
- П.Н. Барламов, Э.Р. Васильева, М.Е. Голубева, В.Г. Желобов, А.А. Шутылев, Т.Ю. Кравцова*
Описание случая приобретенной гемофилии 74
- М.Н. Гусейнова, Л.Г. Заславский, Е.А. Скорнякова*
Паранеопластический миелит у пациентки с неходжкинской лимфомой 78

CONTENTS

EDITORIAL

- N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk*
Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics 10

REVIEW

- M.A. Gromova, V.V. Tsurko, A.S. Melekhina*
Rational approach to nutrition for patients with gout 15

ORIGINAL INVESTIGATION

- Yu.A. Safonova*
Sarcopenia risk factor for falls and fractures 22
- N.A. Dmitrieva, Yu.V. Lukina, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich on behalf of the "PROFILE" register working group*
New approaches in drug safety assessment based on information provided by doctors and patients
in the register "PROFILE" 29
- O.V. Arsenicheva, N.N. Shchapova*
Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome
with ST-segment elevation: risk factors and prognosis 36

LECTION

- A.R. Artemenko, O.A. Shavlovskaya, E.R. Mkhitarian*
Specificity of using botulinic toxin type A for blepharospasm treatment 43

CASE REPORT

- M.A. Kolchina, O.V. Kosmatova, V.E. Novikov, I.A. Skripnikova*
Early markers of atherosclerotic cardiovascular diseases and osteoporotic fractures in a postmenopausal woman
(clinical case). 53
- A.M. Shulman, O.M. Lesnyak, I.Z. Gaidukova, L.P. Surmina, E.N. Ushakova,
T.V. Polikarpova, E.V. Vasilyeva, O.V. Inamova*
Osteomalation under the mask of spondyloarthritis 59
- R.R. Akhunova, G.R. Akhunova*
Ankylosing spondylitis: description of the clinical case from the position of the international classification
of functioning, life and health limitations 67
- P.N. Barlamov, E.R. Vasilyeva, M.E. Golubeva, V.G. Zhelobov, A.A. Shutylev, T.Yu. Kravtsova*
Clinical case of an acquired hemophilia 74
- M.N. Guseynova, L.G. Zaslavskii, E.A. Skornyakova*
Paraneoplastic myelitis in a patient with non-hodgkin lymphoma 78

СПОНДИЛОАРТРИТЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк

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

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк pravda547@yandex.ru

Социальная значимость спондилоартритов (СпА) крайне велика из-за высокой вероятности ранней инвалидизации и стойкого снижения качества жизни. Последнее десятилетие привнесло важные знания в понимание генетических механизмов, патофизиологических аспектов, а также диагностики и лечения СпА. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) — заболевание, характеризующееся патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные суставы), в структуре которого выделяют анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА. Доказано влияние механического стресса на специфическую локализацию воспаления и повреждения тканей при СпА. Зоны воспаления и эрозий ограничиваются теми участками, которые имеют повышенную восприимчивость и уникальную микроанатомию. Доказано, что существенное влияние на предрасположенность к АС имеет ряд генов, расположенных вне главного комплекса гистосовместимости. Исследования генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявили разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировали новое понимание патогенеза и лечения АС. Семейный анамнез АС или переднего увеита полезен для выявления случаев аксСпА, поскольку это связано с носителем генетического маркера HLA-B27. Внимание исследователей привлечено к изучению аутоантител у больных АС, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Дисбаланс в микробиоме может выступать в качестве пускового фактора развития СпА. Примерно у 50 % всех пациентов со СпА имеются микроскопические признаки воспаления кишечника. Разработка и использование высокочувствительных методов визуализации в будущем может привести к улучшению подходов классификации аксСпА и повышению точности прогнозов течения заболевания и терапевтических решений. Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой — чувствительный метод определения синдесмофитов и поражения крестцово-подвздошных сочленений у пациентов с аксСпА.

Ключевые слова: спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, механический стресс, HLA-B27, IL23R, ARTS1, витамин D, микробиом кишечника, *Dialister spp.*, анти-CD74 антитела, склеростин, *Ruminococcus gnavus*, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой.

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики. Клиницист 2019; 13(3–4):10–4.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-10-14

SPONDYLOARTHRITIS: ASPECTS OF PATHOGENESIS AND DIAGNOSTICS

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk

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

Spondyloarthritis (SpA) has extremely high social importance due to patient's risk of early disability and a persistent decline in the quality of life. The last decade has brought important knowledge on its genetic mechanisms and pathophysiological aspects, as well as diagnosis and treatment. Axial spondyloarthritis (axSpA) is characterized by a pathological tissue response to immune and mechanical triggers, predominant lesion of the axial skeleton (spine, sacroiliac joints). It is divided into ankylosing spondylitis (AS) and non-radiological axSpA. Mechanical stress is proven to affect specific localization of inflammation and tissue damage in SpA. Areas of inflammation and erosion are limited to those having increased susceptibility and unique microanatomy. It is shown that a number of genes located outside the main histocompatibility complex significantly affect susceptibility to AS. A study of genes and polymorphisms not related to HLA-B27 revealed different pathogenesis mechanisms in various ethnic groups and formed a new understanding of AS pathogenesis and treatment. A family history of AS or anterior uveitis is useful to detect axSpA, as it is associated with the carrier of genetic marker HLA-B27. Researchers are strongly focused on studying AS patients' autoantibodies, where antibodies to CD74 are of the greatest diagnostic value. An imbalanced microbiome can trigger SpA development. Approximately 50 % of all SpA patients have microscopic signs of intestinal inflammation. The development and use of highly sensitive imaging methods in the future will lead to improved approaches for axSpA classification and more precise disease prognosis and therapeutic decisions. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is a sensitive method to determine syndesmo-phytes and sacroiliac joints in axSpA patients.

Key words: spondylitis, axial spondylitis, mechanical stress, HLA-B27, IL23R, ARTS1, vitamin D, intestinal microbiome, *Dialister spp.*, anti-CD74 antibodies, sclerostin, *Ruminococcus gnavus*, magnetic resonance imaging, 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Spondyloarthritis: aspects of pathogenesis and diagnostics. *Klinitsist = The Clinician* 2019; 13(3–4):10–4. (In Russ.).

Введение

Последнее десятилетие привнесло важные знания в понимание генетических, патофизиологических механизмов, а также диагностики и лечения спондилоартритов (СПА) — группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит, реактивный артрит (РеА), артриты, ассоциированные с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, — язвенный колит и болезнь Крона, а также недифференцированный СПА. Особое внимание уделено изучению аксиального СПА (аксСПА), характеризующегося преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, крестцово-подвздошные суставы), в структуре которого, в свою очередь, выделяют АС и нерентгенологический аксСПА [1]. По современным представлениям, аксСПА — заболевание, проявляющееся патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры [2].

Влияние механического стресса на воспалительный процесс при спондилоартрите

В развитии специфической локализации воспаления и повреждения тканей при СПА доказано влияние механического стресса. Зоны воспаления и эрозий ограничиваются теми участками, которые имеют повышенную восприимчивость и уникальную микроанатомию. Любопытно, что механический стресс инициирует активность стромальных клеток. Хемокины (CCL1 (от англ. CL chemokine ligand) и CCL2) высвобождаются мезенхимальными клетками после механического стресса и вызывают хемотаксис моноцитов, часть из которых дифференцируется в остеобласты, что приводит к резорбции костной ткани и формированию эрозий. Установлено, что блокада рецептора CCL2 способствует регрессу клинических проявлений артрита [2, 3].

Роль генетической предрасположенности в развитии СПА

В ряде исследований показано, что семейный анамнез АС или переднего увеита полезен для выявления случаев аксСПА, поскольку это связано с носительством генетического маркера HLA-B27. Пациентов с хронической болью в спине (ХБС), подозреваемых на наличие аксСПА из когорты SPACE ($n = 438$) и когорты DESIR ($n = 647$), опрашивали о наличии СПА у родственников 1-й или 2-й линии родства. Была оценена связь между семейным анамнезом, наличием HLA-B27, сакроилиитом при визуализации (магнитно-резонансная томография (МРТ) или рентгенография),

диагностикой аксСПА и критериями Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) у пациентов с ХБС. Семейный анамнез РеА, воспалительных заболеваний кишечника или псориаза не способствует выявлению аксСПА у пациентов с ХБС. Эти данные свидетельствуют о том, что широко используемое в ASAS определение «семейный анамнез» СПА требует пересмотра [4].

Известно, что АС связан с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-B27, расположенного на коротком плече хромосомы 6p. HLA-B27 обнаруживается не менее чем у 90 % больных АС, но его клиническая роль неоднозначна. Вклад HLA-B27 в наследуемость АС составляет всего ~20 % [5]. В связи с прогрессом в исследованиях ассоциаций всего генома (GWAS) и других технологий в последние годы были идентифицированы гены *ne-HLA-B27* и даже *ne-HLA*. В настоящее время доказано, что существенное влияние на предрасположенность к АС имеет ряд генов, расположенных вне главного комплекса гистосовместимости, а особо значимое влияние выявлено у генов *IL23R* и *ARTS1* (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1) [6]. Исследование генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявило разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировало новое понимание патогенеза и лечения АС.

Дефицит витамина D и анкилозирующий спондилит

Результаты метаанализа показали, что дефицит витамина D может быть связан с развитием АС. Выводы о протекторной роли витамина D основаны на данных о положительной корреляции между сывороточным уровнем концентрации 25(OH)D и тяжестью заболевания [7]. Однако имеются данные об отрицательной корреляции между уровнем витамина D и активностью заболевания (BASDAI), скоростью оседания эритроцитов и уровнем С-реактивного белка. В обзоре 8 исследований типа «случай—контроль» средний уровень 25-гидроксивитамина D₃ составлял $22,8 \pm 14,1$ нг/мл у 555 пациентов с АС в сравнении с $26,6 \pm 12,5$ нг/мл у 557 здоровых людей [8].

Роль аутоантител и индукторов активации остеобластов в развитии анкилозирующего спондилита

В последнее время внимание исследователей привлечено к изучению аутоантител у больных АС, среди которых наибольшее диагностическое значение имеют антитела к CD74. Анти-CD74-антитела (направленные

против пептида инвариантной цепи, ассоциированной с HLA класса II (CLIP)), могут играть роль в диагностике аксСпА. Чувствительность анти-CD74-антител у пациентов с длительностью заболевания до 1 года составляет 97 %, при большей длительности отмечается снижение до 69–85 % [9]. В популяции с низкой распространенностью HLA-B27 IgG4-антитела к CD74 в сочетании с носительством HLA-B27 показали более высокую диагностическую ценность, чем изолированное носительство HLA-B27. Хотя анти-CD74-IgA повышены у пациентов с ранним аксСпА, это повышение не является достаточно специфичным у пациентов в возрасте до 45 лет с болью в спине (в течение ≥ 3 мес, но ≤ 2 лет) [10].

Низкие уровни склеростина (ингибитора сигнальных молекул Wnt, негативного регулятора функции остеобластов, подавляющего формирование костной ткани) в сыворотке у пациентов с АС ассоциированы с образованием новых синдесмофитов. У пациентов с АС экспрессия склеростина остеокитами нарушена, что свидетельствует о специфическом изменении функции остеокитов при этом заболевании [11]. Высокий уровень DKK-1 (ингибитор сигнальных молекул Wnt, индуцирующих активацию остеобластов и формирование костной ткани) в сыворотках больных АС имеет положительное значение, так как препятствует формированию новых синдесмофитов [12].

Дисбаланс в микробиоме как пусковой фактор развития спондилоартрита и фактор поддержания активности заболевания

Дисбаланс в микробиоме может выступать в качестве пускового фактора развития СпА. R. E. Hammer и соавт. провели исследование на трансгенных линиях мышей, позитивных по HLA-B27 [13]. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилиитом, увеитом и псориазом. Эти результаты подтверждают идею о том, что воспаления кишечника и суставов тесно связаны между собой и что комменсальная кишечная флора играет важную роль в патогенезе их воспаления, связанного с HLA-B27. Микробиом кишечника, включая *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, отличается у пациентов с АС по сравнению с таковым у здоровых лиц [14]. Некоторые ученые предполагают, что *Klebsiella pneumoniae* косвенно влияет на развитие АС посредством взаимодействия с HLA-B27 [15]. Примерно у 50 % всех пациентов со СпА имеются микроскопические признаки воспаления кишечника. На основании гистоморфологических характеристик можно выделить 2 типа воспаления: острое, напоминающее инфекционный энтероколит,

и хроническое, которое напоминает раннюю стадию болезни Крона [16]. Показано, что ремиссия СпА связана с исчезновением воспаления кишечника и наоборот. Интересно, что численность *Dialister spp.* положительно коррелирует с показателем активности болезни. Это открытие было также подтверждено высокой контаминацией *Dialister spp.*, наблюдаемой при биопсии подвздошной и толстой кишки у пациентов со СпА. Для сравнения микробного состава в биоптатах подвздошной и ободочной кишки был использован анализ генов с помощью секвенирования рибосомной РНК 16S у 27 пациентов с СпА (14 с микроскопическим воспалением кишечника, 13 — без воспаления) и у 15 здоровых лиц. Полученные результаты демонстрируют существенное различие в составе микробиоты кишечника у пациентов со СпА, у которых есть микроскопическое воспаление кишечника. Кроме того, *Dialister spp.* может являться потенциальным маркером активности заболевания у пациентов со СпА [17].

При СпА, ассоциированном с воспалительными заболеваниями кишечника, отмечено существенное (в 3 раза) преобладание *Ruminococcus gnavus*, которое, по-видимому, может служить маркером активности заболевания. Разница в составе микробиоты была также обнаружена между HLA-B27(+) и HLA-B27(–) братьев и сестер, что может свидетельствовать о влиянии генетического фона на состав кишечной микробиоты [18].

Методы визуализации в диагностике спондилоартрита

Магнитно-резонансная томография — «золотой стандарт» диагностики поражения аксиального скелета. Однако в настоящее время отмечается гипердиагностика аксСпА на основании изменений в крестцово-подвздошных сочленениях (КПС), обусловленная недооценкой процессов естественного реактивного воспалительного ответа, который развивается у бегунов, беременных женщин и у пациентов с «механической» болью в спине. Значительная часть здоровых и не имеющих воспалительных симптомов людей могут иметь МРТ-признаки сакроилиита, которые являются весьма убедительными, но не отражают изменения при аксСпА. Так, в исследовании J. J. de Winter и соавт. показано, что у 1/4 здоровых лиц с бессимптомным течением и более 50 % женщин с послеродовой болью в спине без аксСпА может быть диагностирован сакроилиит при МРТ. В соответствии с Канадским методом счета, предложенным The Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (счет SPARCC), оценивают 6 последовательных коронарных срезов (от 4 до 9, считая «сзади») синовиальной (нижнедорсальной) части КПС. Оценивают все изменения (в режиме STIR) подвздошной кости и крестца, характеризующиеся сигналом повышенной интенсивности. Изменения сигнала от полости сустава и связок не учитывают. Каждый сустав разделяют на 4 квадранта (одну условную линию проводят

вдоль суставной щели, другую — перпендикулярно ей, посередине); сигнал от каждого квадранта оценивают как повышенный (1 балл) или нормальный (0 баллов). Таким образом, величина изменений, наблюдающихся в 2 суставах на 1 срезе, может достигать 8 баллов [19]. Высокие показатели SPARCC (≥ 5 баллов) редко встречаются у здоровых людей, пациентов с хронической болью в спине без аксСпА или бегунов. Глубокие (обширные) поражения КПС специфичны для аксиального СпА (повышение МРТ-сигнала на расстоянии не менее 1 см от края сустава), а поражение КПС у здоровых может располагаться в нижних отделах подвздошной кости [20]. МРТ в T1-ВИ превосходит рентгенографию в выявлении структурного поражения КПС у пациентов с аксСпА, однако уступает только в отношении диагностики остеосклеротических изменений (чувствительность 30 % против 70 % соответственно) [21].

Возможное влияние возраста на возникновение структурных повреждений КПС было изучено в ретроспективном немецком исследовании с участием 450 пациентов. Показано, что склероз, остеофиты и жировая метаплазия диагностируются при МРТ илеосакральных сочленений у людей без СпА, в то время как эрозии практически не наблюдаются. Интересно, что степень жировой метаплазии явно увеличивается с возрастом,

присутствуя более чем у 75 % пациентов старше 75 лет [22].

Разработка и использование высокочувствительных методов визуализации в будущем может привести к улучшению подходов к классификации аксСпА и повышению точности прогнозов течения заболевания и терапевтических решений.

Позитронно-эмиссионная томография с 18-фтор-дезоксиглюкозой — чувствительный метод определения синдесмофитов и поражения КПС у пациентов с аксСпА. Очаги формирования синдесмофитов определяются за 2 года до рентгеноположительных изменений. Метод может использоваться в оценке активности проводимой терапии уже через 12 нед лечения [23].

Заключение

Таким образом, анализ научных достижений, проведенных за последние годы в отношении понимания патофизиологических механизмов СпА, демонстрирует многокомпонентный каскад взаимодействий генетических и эпигенетических факторов, реализующихся через широкий спектр клинических проявлений различных фенотипов СпА, а использование высокочувствительных методов визуализации является важным шагом в преодолении поздней диагностики СпА и контроле над проводимой терапией в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(4):375–80. DOI: 10.1097/bor.0b013e32833ac5cc.
- Cambré I., Gaublumme D., Burssens A. et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun* 2018;9(1):4613. DOI: 10.1038/s41467-018-06933-4.
- Klein-Nulend J., Bacabac R.G., Mullender M.G. Mechanobiology of bone tissue. *Pathol Biol* 2005;53(10):576–80. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.12.005.
- Ez-Zaitouni Z., Hilkens A., Gossec L. et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):118. DOI: 10.1186/s13075-017-1335-8.
- Breban M., Said-Nahal R., Hugot J.P., Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(3):575–94. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00029-2.
- Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC). Burton P.R., Clayton D.G., Cardon L.R. et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;39(11):1329–37. DOI: 10.1038/ng.2007.17.
- Cai G., Wang L., Fan D. et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015;438:316–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.040.
- Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? *Rev Bras Reumatol* 2014;54(4):330–4. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.
- Ziade N.R., Mallak I., Merheb G. et al. Added value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence. *Front Immunol* 2019;10:574. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00574.
- De Winter J.J., van de Sande M.G., Baerlecken N. et al. Anti-CD74 antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):38. DOI: 10.1186/s13075-018-1535-x.
- Sakellariou G.T., Iliopoulos A., Konsta M. et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine* 2017;84(3):309–15. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.05.008.
- Heiland G.R., Appel H., Poddubnyy D. et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):572–4. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200216.
- Hammer R.E., Maika S.D., Richardson J.A. et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63(5):1099–112. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90512-D.
- Costello M.E., Ciccio F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(3):686–91. DOI: 10.1002/art.38967.

15. Gomez-Simmonds A., Uhlemann A.C. Clinical implications of genomic adaptation and evolution of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis* 2017;215(Suppl. 1):18–27. DOI: 10.1093/infdis/jiw378.
16. Jacques P., Elewaut D. Joint expedition: linking gut inflammation to arthritis. *Mucosal Immunol* 2008;1(5):364–71. DOI: 10.1038/mi.2008.24.
17. Tito R.Y., Cypers H., Joossens M. Brief Report: *Dialistera* as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):114–21. DOI: 10.1002/art.39802.
18. Breban M., Tap J., Leboime A. et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1614–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.
19. Бочкова А.Г., Левшакова А.В. Критерии достоверного диагноза сакроилиита по данным магнитно-резонансной томографии (рекомендации ASAS/OMERACT и собственные данные). Современная ревматология 2010;4(1):12–7. DOI: 10.14412/1996-7012-2010-580. [Bochkova A.G., Levshakova A.V. MRI criteria for a reliable sacroiliitis diagnosis (ASAS/OMERACT recommendations and own data). *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal* 2010;4(1):12–7. (In Russ.)].
20. De Winter J., de Hooge M., van de Sande M. et al. Magnetic Resonance Imaging of the Sacroiliac Joints Indicating Sacroiliitis According to the Assessment of SpondyloArthritis international Society Definition in Healthy Individuals, Runners, and Women With Postpartum Back Pain. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(7):1042–8. DOI: 10.1002/art.40475.
21. Diekhoff T., Hermann K.G., Greese J. et al. Comparison of MRI with radiography for detecting structural lesions of the sacroiliac joint using CT as standard of reference: results from the SIMACT study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1502–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210640.
22. Ziegeler K., Eshkal H., Schorr C. et al. Age- and sex-dependent frequency of fat metaplasia and other structural changes of the sacroiliac joints in patients without axial spondyloarthritis: a retrospective, cross-sectional MRI study. *J Rheumatol* 2018;45(7):915–21. DOI: 10.3899/jrheum.170904.
23. Toussiot E., Caoduro C., Ungureanu C. et al. 18F-fluoride PET/CT assessment in patients fulfilling the clinical arm of the ASAS criteria for axial spondyloarthritis. A comparative study with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4):588.

ORCID авторов/ORCID of authorsН.А. Шостак/N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>Н.Г. Правдюк/N.G. Pravdyuk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

РАЦИОНАЛЬНО-ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ПИТАНИЮ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

М.А. Громова¹, В.В. Цурко^{1,2}, А.С. Мелехина³

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

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

³НОЧУ ВО «Московский институт психоанализа», Россия, 121170 Москва, Кутузовский проспект, 34, стр. 14

Контакты: Маргарита Александровна Громова margarita-gromov@mail.ru

Подагра — сложное многофакторное заболевание, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях организма и возникновением в связи с этим хронической гиперурикемии, что клинически проявляется острым рецидивирующим артритом и образованием подагрических узлов — тофусов. Способы лечения подагры можно разделить на 2 группы: модификация образа жизни/изменение пищевых привычек и фармакотерапия. Но до появления лекарственных препаратов диета являлась единственным способом лечения заболевания. С древних времен возникновение подагры связывали с чрезмерным питанием и избыточным употреблением алкогольных напитков. Во времена средневековья подагру часто называли «болезнью королей», объясняя это, во-первых, постоянными обильными трапезами безо всякой меры, в связи с чем почки у «злоупотребляющих» не справлялись с выведением огромной концентрации мочевой кислоты, и, во-вторых, большой распространенностью этого заболевания среди мужчин-аристократов. Простые же люди питались ограниченно и не могли себе позволить пищу, богатую пуринами, поэтому заболевали реже. В последнее десятилетие получены более широкие знания о диетических факторах, ассоциированных с гиперурикемией и подагрой. Ожирение, чрезмерное потребление красного мяса и избыток алкоголя были признаны причинными факторами гиперурикемии. После многочисленных исследований разрешено употребление бобовых и богатых пуринами овощей. В последние годы описаны новые факторы риска гиперурикемии, такие как фруктоза и подслащенные напитки. Наконец, изучены защитные факторы — молочные продукты низкой жирности. Больные подагрой вынуждены соблюдать диету на протяжении всей жизни, а не только в периоды обострений, но сейчас придерживаться ее стало проще, так как список разрешенных к употреблению продуктов питания значительно расширился. Хотя большинству предпосылок для диетологических рекомендаций были присвоены рейтинги среднего/низкого или очень низкого качества, в данной статье будут предоставлены основания для изменений пищевых привычек у пациентов с гиперурикемией и подагрой в соответствии с крупными международными исследованиями.

Ключевые слова: подагра, моноурат натрия, мочевая кислота, гиперурикемия, рекомендации, диета, образ жизни, продукты питания, ограничения, лечение

Для цитирования: Громова М.А., Цурко В.В., Мелехина А.С. Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой. Клиницист 2019;13(3–4):15–21.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21

RATIONAL APPROACH TO NUTRITION FOR PATIENTS WITH GOUT

M.A. Gromova^{1*}, V.V. Tsurko^{1,2}, A.S. Melekhina³

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

²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Build 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Moscow Institute of Psychoanalysis; 34 Build 14, Kutuzovskiy Prospekt, Moscow 121170, Russia

Gout is a complex multifactorial disease associated with the deposition of crystals of sodium monourate in various tissues of the body and the emergence, in this regard, of chronic hyperuricemia, which is clinically manifested by acute recurrent arthritis and the formation of gouty nodes — tofus. Methods of treating gout can be divided into two groups: lifestyle modification/change in eating habits and pharmacotherapy. But, before drugs appeared, diet was the only way to treat the disease. Since ancient times, gout has been associated with excessive nutrition and excessive consumption of alcoholic beverages. In the Middle Ages, gout was often called the “disease of the kings”, explaining this, firstly, by constant plentiful meals without any measure, and therefore the kidneys of the “abusers” could not cope with the removal of a huge concentration of uric acid. And secondly, the high prevalence of this disease among male aristocrats. Ordinary people ate on a limited basis and could not afford food rich in purines, so they fell ill less often. However, in the last decade, wider knowledge has been gained about dietary factors associated with hyperuricemia and gout. Obesity, excessive consumption of red meat and excess alcohol have already been recognized as causative factors. Legumes and purine-rich vegetables have been justified after numerous studies. New risk factors have been described, such as fructose and sweetened drinks. Finally, protective factors such as low fat dairy products have been studied. Patients with

gout are forced to follow a diet throughout their lives, and not only during periods of exacerbation, but now it has become easier to adhere to it, since the diet allowed for food has expanded significantly. Although most of the prerequisites for dietary recommendations have been assigned ratings of medium/low or very low quality, this article will provide the basis for changes in eating habits in patients with hyperuricemia and gout in accordance with large international studies.

Key words: *gout, sodium monourate, uric acid, hyperuricemia, recommendations, diet, lifestyle, food, restrictions, treatment*

For citation: *Gromova M.A., Tsurko V.V., Melekhina A.S. Rational approach to nutrition for patients with gout. Klinitsist = The Clinician 2019;13(3–4):15–21. (In Russ.).*

Введение

Подагра — хроническая системная тофусная болезнь с отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия у лиц с хронической гиперурикемией и развитием воспаления, обусловленного факторами внешней среды и/или генетическими причинами. В основе возникновения подагры лежит накопление мочевой кислоты (МК) и уменьшение ее выведения. Запасы МК в организме составляют в норме 1000 мг при скорости их обновления в пределах 650 мг/сут. Из эндогенных нуклеозидов в организме человека формируется 2/3 общего пула МК, т.е. ~500 мг/сут, в то время как 1/3 поступает от пуринов, потребляемых с пищей, т.е. ~200 мг. Следовательно, ежедневно из запасов организма убывает 650 мг кислоты и столько же пополняется. Большая часть, ~75 % образовавшихся уратов, выводится через почки, клиренс составляет 9 мл/мин, в то время как остальные экскретируются с калом. Таким образом, уменьшение элиминации МК и/или увеличение ее продукции могут вызвать гиперурикемию. В клинической практике причинами в 90 % случаев первичной подагры, по-видимому, являются генетический полиморфизм переносчиков урата в почках и несоблюдение диеты [1].

На протяжении тысячелетней истории подагра обычно ассоциировалась с обильной едой и чрезмерным потреблением алкоголя. Рекомендации по питанию при подагре просуществовали в течение столетий [2]. В 1854 г. А.Б. Геррод одним из первых предложил сократить потребление продуктов, богатых пурином, таких как мясо и морепродукты [2, 3]. Чуть позже профессор Эбштейн советовал умеренное питание, употреблять больше воды, фруктов, например вишню и клубнику, и избегать употребления алкоголя [4, 5].

С тех пор принципы доказательной медицины получили широкое применение и влияние на исследовательскую практику, а также на разработку методических рекомендаций по лечению [6]. Однако при создании клинических руководств принимаются во внимание как качество достоверных данных, подтверждающих потенциальные рекомендации, так и другие факторы: затраты, разные системы здравоохранения, а также мнения экспертов [7]. Это означает, что, хотя во многих руководствах предлагается изменить образ жизни или уменьшить массу тела при подагре, качество доказательств, подтверждающих рекомендации, не обязательно может быть высоким.

Цель исследования — представить рационально-обоснованный подход к питанию, модификации образа жизни для пациентов с подагрой.

Чтобы получить общее представление о фактических данных, S.M. Nielsen и соавт. произвели поиск текущих руководящих принципов, в которых была предпринята попытка дать рекомендации по питанию. Систематический обзор данных литературы включал 171 публикацию и 17 руководств, где были сформулированы основные принципы изменений пищевых привычек и рекомендации по модификации образа жизни при гиперурикемии и подагре [8–26]. Коротко о каждом пункте:

1. Снизить избыточную массу тела. Нормализация массы должна проводиться медленно, так как увеличение кетонных тел, связанное со строгим голоданием, вызывает гиперурикемию [27].
2. Ограничить потребление алкогольных напитков. Избегать употребления пива; 1 или 2 бокала вина у мужчин и бокал вина у женщин не увеличивают риск гиперурикемии и подагры и могут снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее не рекомендуется советовать принимать алкоголь тем, кто этого не делает, а для пациентов, страдающих алкоголизмом, потребление алкоголя неприемлемо [28, 29].
3. Избегать сладких безалкогольных напитков (лимонады, соки, энергетики).
4. Уменьшить потребление красного мяса (говядина, свинина, баранина).
5. Употреблять рыбу в адекватном количестве. Потребление рыбы имеет очевидные сердечно-сосудистые преимущества, особенно глубоководной, которая богата омега-3 жирными кислотами, поэтому, беря во внимание только риск подагры, исключение рыбы не является оправданным.
6. Увеличить потребление обезжиренных молочных продуктов. Данная рекомендация связана с уменьшением риска ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии или сахарного диабета [30].
7. Увеличить потребление растительных белков, овощей, бобовых и фруктов. Некоторые фрукты, богатые фруктозой, увеличивают риск развития гиперурикемии и подагры [31]. Тем не менее полезные эффекты от употребления фруктов для общего здоровья, по-видимому, превосходят этот риск. Однако рекомендуется ограничить прием фруктовых соков [28].

8. Добавить в ежедневный рацион витамин С в дозе 200–300 мг/сут. Он является ингибитором ксантиноксидазы и может быть эффективен для лечения и профилактики подагры.
9. Пить >2 л воды в день пациентам с подагрой и мочекаменной болезнью в анамнезе [32].
10. Влиять на другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: не курить, уменьшить потребление соли, ввести физическую активность.

В большинстве руководств рекомендуется избегать или минимизировать употребление алкоголя (данное утверждение встречается в 15 из 17 публикаций, т.е. в 88 % работ), при необходимости снизить массу тела (12 публикаций; 71 %), уменьшить потребление фруктозы, включая напитки, такие как фруктовые соки (11 публикаций; 65 %), ограничить пурины в рационе, например мясо, субпродукты и морепродукты (11 публикаций; 65 %), не употреблять сахар, подслащенные напитки (8 публикаций; 47 %), включать в меню обезжиренные молочные продукты (8 публикаций; 47 %) и добавки витамина С (4 публикаций; 24 %).

Но в большинстве руководств качество доказательств рекомендаций по питанию было оценено как «умеренное/низкое» или «очень низкое» (помечено как «С» или «В»). Сообщалось, что только рекомендации, касающиеся молочных продуктов с низким содержанием жира и добавления витамина С, подтверждены высококачественными данными в соответствии с британскими и австрийскими рекомендациями [12, 14]. Кроме того, следует отметить, что руководства Американского колледжа врачей (АСР) и Голландского колледжа врачей общей практики (NHG) не содержат никаких рекомендаций по питанию. Они объясняют это недостаточными доказательствами [10, 24].

Систематический обзор данных о пользе снижения массы тела для пациентов с избыточной массой и ожирением первоначально привел к почти 4000 публикациям, из которых 10 исследований, включая только 1 рандомизированное клиническое исследование, чья основная цель не требовала оценки уменьшения массы тела, были пригодны для анализа. По результатам обзора, средняя потеря массы тела колебалась от 3 до 34 кг, уменьшение массы наблюдалось при соблюдении диеты с физической нагрузкой и без нее, при бариатрической операции, а также при непреднамеренном приеме лекарств или отсутствии вмешательства. Почти во всех исследованиях сообщалось о положительном влиянии на результаты (достижении целевого уровня уратов в сыворотке (уровень МК в сыворотке <360 мкмоль/л) и отсутствии приступов подагры), а также о зависимости «доза — ответ». Тем не менее вскоре в ходе 2 исследований стало известно о временном увеличении количества уратов и приступах подагры после бариатрической операции. Качество доказательств было оценено как среднее и низкое соответственно [8]. Таким образом, имеющиеся данные

указывают на положительные эффекты снижения массы тела для пациентов с избыточной массой и страдающих ожирением и подагрой, но сведения эти имеют качество доказательности от низкого до умеренного, а это означает, что необходимы строгие проспективные рандомизированные исследования.

В литературе обнаружено множество руководств, предлагавших изменить питание при подагре, однако подобные рекомендации, как правило, не были основаны на фактических данных высокого качества. Это относится к наиболее распространенным пожеланиям, таким как избегать/уменьшить потребление алкоголя, фруктозы, пурина и снизить массу тела. Кроме того, многие из рекомендаций существовали в течение очень долгого времени, например, почти 150 лет назад предлагалось исключить из пищи продукты, богатые пурином, и ограничить употребление алкоголя, поэтому может показаться удивительным, что не было представлено никаких качественных доказательств. Следовательно, наш обзор указывает на потенциально важный пробел в фактических данных, подтверждающих рекомендации по изменению питания при подагре.

Диетические факторы, связанные с гиперурикемией и подагрой

Хотя диета составляет только 1/3 суточной нагрузки пуринов и в большинстве случаев гиперурикемия вызвана дефектом почечной экскреции, некоторые продукты способствуют увеличению МК из-за экзогенного вклада пуринов, другие увеличивают эндогенный синтез пуринов, а третьи изменяют почечную экскрецию МК (см. таблицу).

Продукты, богатые пуринами. Мясо, рыба и овощи

К продуктам, богатым пуринами, относятся все виды мяса и субпродукты, вся рыба и морепродукты, некоторые овощи, такие как бобовые, шпинат, спаржа, грибы, и дрожжевые экстракты. С другой стороны, молочные продукты (молоко, сыр, йогурт, кефир), яйца, крупы и продукты из них (хлеб, макаронные изделия), овощи (кроме ранее упомянутых) содержат мало пуринов.

Подозрение на существование ассоциации между рационами, богатыми пуринами, и подагрой было основано на экспериментах на животных и людях, в которых изучалось влияние на уровень МК кратковременных искусственных перегрузок очищенными пуринами [33, 34]. Исследования с реальной диетой показали, что более высокое потребление мяса и рыбы связано с более высоким уровнем МК и повышением риска подагры [35]. Среди мяса только потребление говядины, свинины и баранины было связано с повышенным риском подагры, при этом не было найдено связи с употреблением птицы [36]. Каждый дополнительный суточный рацион, содержащий мясо, был связан с повышением риска подагры на 21 %, в то время

Пищевые факторы, повышающие и снижающие риск развития гиперурикемии и подагры

Dietary factors, increasing and reducing the risk of hyperuricemia and gout development

Факторы, увеличивающие риск Factors increasing the risk			
Ожирение Obesity	↑ПП ↑PI	↑ОП ↑PS	↓ВП ↓RE
Мясо Meat	↑ПП ↑PI		↓ВП ↓RE
Рыба Fish	↑ПП ↑PI		
Алкоголь Alcohol	↑ПП ↑PI	↑ОП ↑PS	↓ВП ↓RE
Сладкие напитки Sweet drinks		↑ОП ↑PS	↓ВП ↓RE
Сладкие фрукты и фруктовые соки Sweet fruit and fruit juices		↑ОП ↑PS	
Факторы, уменьшающие риск Factors reducing the risk			
Снижение массы тела Body weight loss	↓ПП ↓PI	↓ОП ↓PS	↑ВП ↑RE
Овощи Vegetables		↓ОП ↓PS	↑ВП ↑RE
Обезжиренные молочные продукты Low-fat milk products			↑ВП + ПВД ↑RE + AIE
Кофе Coffee		↓ОП ↓PS	
Витамин С Vitamin C			↑ВП ↑RE
Вишня Cherry			↑ВП + ПВД ↑RE + AIE

Примечание: ПП – поступление пуринов, ОП – образование пуринов, ВП – выделение почками, ПВД – противовоспалительное действие.

Note: PI – purine intake, PS – purine synthesis, RE – renal excretion, AIE – anti-inflammatory effect.

как каждый еженедельный рацион, содержащий рыбу, ассоциировался с увеличением риска лишь на 7 % [35].

Причина повышенного риска, связанного с мясом и рыбой, является многофакторной (см. таблицу). С одной стороны, продемонстрировано влияние перегрузки экзогенных пуринов животного происхождения на увеличение МК. С другой – красное мясо является основным источником насыщенных жиров, которые снижают почечную экскрецию уратов [29].

Некоторые сырые овощи, такие как шпинат, имеют более высокую концентрацию пуринов, чем сырое мясное филе (70 мг/100 г против 58 мг/100 г). Однако было отмечено, что потребление овощей и бобовых, богатых пуринами, не увеличивает риск гиперурике-

мии и подагры. Флавоноидные гликозиды, присутствующие в бобовых и овощах, обладают ингибирующим действием на ксантиноксидазу, которая катализирует окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в МК [35, 37].

Алкоголь

Точная частота подагрического артрита, связанного с употреблением алкоголя, неизвестна, но, по оценкам, 50 % пациентов, страдающих подагрой, употребляют спиртное в избытке [38]. Несколько исследований показали, что потребление алкоголя как у мужчин, так и у женщин связано с более высоким уровнем МК и подагрой [39, 40]. Риск развития подагры в 2,5 раза выше среди мужчин, которые потребляют ≥ 50 г алкоголя в день, по сравнению с теми, кто не употребляет спиртное. Величина ассоциации варьирует в зависимости от количества и типа алкогольного напитка: ≥ 2 бокалов по 300 мл пива в день дают более высокий риск, чем ≥ 2 рюмок по 50 мл 20 % ликера в день. Умеренное потребление вина (2 бокала в день), по-видимому, не увеличивает риск подагры. Следовательно, риск развития этого заболевания зависит от типа и количества потребляемых алкогольных напитков, причем самый высокий риск связан с пивом. Кроме того, риск при употреблении алкоголя выше у женщин, чем у мужчин [41, 42].

Алкоголь вызывает гиперурикемию. Во время чрезмерного употребления алкоголь превращается в молочную кислоту, которая уменьшает почечную экскрецию МК, конкурентно ингибируя секрецию МК проксимальными канальцами. Хроническое потребление алкоголя увеличивает производство пуринов и МК, ускоряя разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника уратов. Более выраженный гиперурикемический эффект пива по сравнению с другими алкогольными напитками объясняется высоким содержанием пурина, преимущественно гуанозина.

Большинство модификаций в системе питания и образе жизни недороги и безопасны, однако во многих случаях могут быть проблематичными, без достаточных доказательств, подтверждающих клинический эффект. Внесение и поддержание изменений в образе жизни часто требуют значительных усилий и оказывают большое влияние на человека, включая социальную адаптацию отдельного пациента, а также потенциально демотивируют, если эффекта от действий нет. В качественном исследовании пациенты сообщили об отсутствии удовольствия от ранее посещаемых занятий, связанных с крайне ограниченным диетическим образом жизни [43]. Другим аспектом, который следует учитывать, является то, что некоторые из исключаемых продуктов питания могут улучшить общее состояние здоровья, включая риск общих сопутствующих заболеваний при подагре, таких как артериальная гипертензия, заболевания почек, ожирение, диабет, сердечно-сосудистые заболевания [44]. Например,

стоит избегать употребления многих видов рыбы из-за высокого содержания пуринов (высокого содержания омега-3 жирных кислот), однако Американская коллегия кардиологов/Американская кардиологическая ассоциация рекомендует рацион питания, включающий жирную рыбу, для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46]. С другой стороны, 9 остальных рекомендаций по питанию при подагре могут улучшить общее самочувствие и снизить риск общих сопутствующих заболеваний [47]. Однако сделанные умозаключения о роли диеты в контроле заболевания могут вводить в заблуждение. Лишь в 2 из 17 руководств было признано, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для вынесения рекомендаций относительно изменений в рационе питания [10, 24].

Несмотря на то что систематический обзор включал тщательный поиск данных, его авторы пришли к выводу, что пока недостаточно доказательств о пользе потери массы тела. Помимо того, включенные исследования не смогли подтвердить многие результаты, рекомендованные OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology), и, следовательно, выгода и вред от похудения не были изучены в полной мере. Будущие исследования должны быть направлены на устранение этих пробелов [48].

В целом степень соответствия приверженности пациента с подагрой рекомендациям по лечению, полученным от врача, низка, а приверженность соблюдению диеты, как правило, еще ниже [47, 49]. Это важная проблема, которую необходимо учитывать при попытках изменить привычки питания. Поскольку на данный момент отсутствуют исследования приверженности больных диетическим рекомендациям при подагре, это также должно стать частью передовых мировых направлений для исследований [50]. Знание того, что доказательство в настоящее время отсутствует, стремление предоставить научно обоснованные аргументы является современной практикой в рамках медицинских исследований. Этот принцип следует применять ко всем рекомендациям по питанию при подагре, и приоритетным должно быть получение высококачественных данных в этой области.

Заключение

Подагра с давних времен воспринимается как «болезнь изобилия». Каждый пациент с подагрой должен получить информацию относительно образа жизни, о наличии результативных мероприятий для получения максимального эффекта от диетотерапии. Текущие рекомендации по питанию при подагре:

- избегать или минимизировать употребление алкоголя;
- похудеть, если необходимо;
- сократить потребление фруктозы, включая фруктовые соки;
- ограничить пурины в рационе, включая мясо, субпродукты и морепродукты;
- уменьшить потребление сахара;
- включать в меню обезжиренные молочные продукты;
- увеличить потребление растительных белков, овощей, бобовых культур;
- употреблять дополнительно витамин С;
- соблюдать питьевой режим, не курить;
- уменьшить потребление соли;
- вести физическую активность.

Большинство руководств оценивает качество доказательств как «умеренное/низкое», что дает приоритет для исследований в этой области. Понимание того, какие аргументы на сегодняшний день отсутствуют, стремление найти высококачественные сведения и убедительные доказательства должны применяться ко всем рекомендациям по питанию при подагре. Имеются данные в пользу снижения массы тела для пациентов с избыточной массой при подагре. Но слишком жесткие ограничения в питании уменьшают приверженность диете. Именно поэтому врачу важно доносить только достоверную информацию по необходимой модификации образа жизни. Это требует времени и регулярного консультирования, что может делать в рамках поведенческой терапии врач-диетолог при наличии такой возможности в лечебно-профилактическом учреждении или у пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375(9711):318–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
2. Nuki G., Simkin P.A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl. 1). DOI: 10.1186/ar1906.
3. Garrod A.B. On gout and rheumatism. The differential diagnosis, and the nature of the so-called rheumatic gout. *Med Chir Trans* 1854;37(1):181–220. DOI: 10.1177/095952875403700114.
4. Ebstein W. On the Regimen to be adopted in Gout. *J Ment Sci* 1886;32(138):255–6. DOI: 10.1192/bjp.32.138.255.
5. Ebstein W. The nature and treatment of gout. *BMJ* 1846;Suppl. 1–10:114. DOI: 10.1136/bmj.s1-10.10.114.
6. Guyatt G., Cairns J., Churchill D. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420–5. DOI: 10.1001/jama.1992.03490170092032.
7. Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshaw J. Developing guidelines. *BMJ* 1999;318(7183):593–6. DOI: 10.1136/bmj.318.7183.593.
8. Nielsen S.M., Zobbe K., Kristensen L.E., Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmun Rev* 2018;17(11):1090–6. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.05.008.
9. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based

- recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
10. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(1):58–68. DOI: 10.7326/m16-0570.
 11. Multidisciplinary expert task force on hyperuricemia and related diseases. Chinese multidisciplinary expert consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130(20):2473–88. DOI: 10.4103/0366-6999.216416.
 12. Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(7):1–20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156.
 13. Kiltz U., Alten R., Fleck M. et al. Full version of the S2e guidelines on gouty arthritis: Evidence-based guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh). *Z Rheumatol* 2016;75(Suppl. 2):11–60. DOI: 10.1007/s00393-016-0147-6.
 14. Sautner J., Eichbauer-Sturm G., Gruber J. et al. Austrian nutrition and lifestyle recommendations for gout and hyperuricemia. *Z Rheumatol* 2015;74(7):631–6. DOI: 10.1007/s00393-015-1580-7.
 15. Graf S.W., Whittle S.L., Wechalekar M.D. et al. Australian and New Zealand recommendations for the diagnosis and management of gout integrating systematic literature review and expert opinion in the 3e Initiative. *Int J Rheum Dis* 2015;18(3):341–51. DOI: 10.1111/1756-185x.12557.
 16. Sivera F., Andres M., Carmona L. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73(2):328–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
 17. Sautner J., Gruber J., Herold M. et al. Austrian 3e-recommendations for diagnosis and management of gout 2013. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126(3–4):79–89. DOI: 10.1007/s00508-013-0469-1.
 18. Araújo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port* 2014;39(2):158–71.
 19. SER. Clinical practice guidelines for management of gout. Madrid. Spain: Spanish Society of Rheumatology SER 2013. Available at: <http://content.guidelinecentral.com/guideline/get/pdf/2948>.
 20. Manara M., Bortoluzzi A., Favero M. et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo* 2013;65(1):4–21. DOI: 10.4081/reumatismo.2013.4.
 21. Engel B., Prautzsch H. Häufige gichtanfälle und chronische Gicht in der hausärztlichen Versorgung. DEGAM www.degam-leitlinien.de: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin 2013. Available at: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>.
 22. Bliddal H., Leeds A.R., Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev* 2014;15(7): 578–86. DOI: 10.1111/obr.12173.
 23. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2011;30(12):1018–29. DOI: 10.1080/15257770.2011.596496.
 24. Woutersen-Koch H., Wiersma T., Janssens HJEM en and. Samenvatting van de standaard “Artritis” van het nederlandse huisartsen genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153.
 25. Ministry of Health Malaysia. Management of Gout. CPG Secretariat, Health Technology Assessment Section, Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia, Putrajaya. 2008. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1010539509359535>.
 26. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264–9. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
 27. Цурко В.В., Громова М.А. Общие принципы и основные рекомендации по ведению и лечению пациентов с подагрой по материалам обновленных европейских рекомендаций. *Consilium Medicum* 2017;19(12):20–4. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.20-24. [Tsurko V.V., Gromova M.A. General principles and guidelines for the management and treatment of patients with gout on the basis of updated European recommendations. *Consilium Medicum* 2017;19(12):20–4. (In Russ.)].
 28. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(10): 1431–46. DOI: 10.1002/acr.21772.
 29. Choi H.K. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(2):165–72. DOI: 10.1097/bor.0b013e328335ef38.
 30. Kalergis M., Leung Yinko S.S., Nedelcu R. Dairy products and prevention of type 2 diabetes: implications for research and practice. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:90. DOI: 10.3389/fendo.2013.00090.
 31. Choi H.K., Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336(7639):309–12. DOI: 10.1136/bmj.39449.819271.be.
 32. Jordan K.M., Cameron J.S., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1372–4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem056a.
 33. Clifford A.J., Riumallo J.A., Young V.R., Scrimshaw N.S. Effect of oral purines on serum and urinary uric acid of normal, hyperuricemic and gouty humans. *J Nutr* 1976;106:428–34. DOI: 10.1093/jn/106.3.428.
 34. Zöllner N., Griesch A. Diet and gout. *Adv Exp Med Biol* 1974;41:435–42. DOI: 10.1007/978-1-4757-1433-3_8.
 35. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350(11):1093–103. DOI: 10.1056/nejmoa035700.
 36. Choi H.K., Liu S., Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):283–9. DOI: 10.1002/art.20761.
 37. Zgaga L., Theodoratou E., Kyle J. et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One* 2012;7(6):38123. DOI: 10.1371/journal.pone.0038123.
 38. Fam A.G. Strategies and controversies in the treatment of gout and hyperuricaemia. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1990;4(2):177–92. DOI: 10.1016/s0950-3579(05)80016-0.
 39. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363(9417):1277–81. DOI: 10.1016/s0140-6736(04)16000-5.
 40. Zhang Y., Woods R., Chaisson C.E. et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med* 2006;119(9):800.e13–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.01.020.
 41. Choi H.K., Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and

- Nutrition Examination Survey. Arthritis Care Res 2004;51(6):1023–9. DOI: 10.1002/art.20821.
42. Bhole V., de Vera M., Rahman M.M. et al. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. Arthritis Rheum 2010;62(4):1069–76. DOI: 10.1002/art.27338.
43. Chandratne P., Mallen C.D., Roddy E. et al. “You want to get on with the rest of your life”: a qualitative study of health-related quality of life in gout. Clin Rheumatol 2016;35(5):1197–205. DOI: 10.1007/s10067-015-3039-2.
44. Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout. Lancet 2016;388(10055):2039–52. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)00346-9.
45. Kaneko K., Aoyagi Y., Fukuuchi T. et al. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. Biol Pharm Bull 2014;37(5):709–21. DOI: 10.1248/bpb.b13-00967.
46. Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practice guidelines. Circulation 2014; 129(25 Suppl. 2):76–99. DOI: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
47. De Vera M.A., Marcotte G., Rai S. et al. Medication adherence in gout: a systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(10):1551–9. DOI: 10.1002/acr.22336.
48. Schumacher H.R., Taylor W., Edwards L. et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. J Rheumatol 2009;36(10):2342–5. DOI: 10.3899/jrheum.090370.
49. Yin R., Li L., Zhang G. et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2018;8(4):017542. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017542.
50. Sheng F., Fang W., Zhang B. et al. Adherence to gout management recommendations of Chinese patients. Medicine (Baltimore) 2017;96(45):8532. DOI: 10.1097/md.0000000000008532.

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

ORCID авторов:

М.А. Громова/M.A. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-3757-058X>
В.В. Цурко/V.V. Tsurko: <https://orcid.org/0000-0001-8040-3704>
А.С. Мелехина/A.S. Melekhina: <https://orcid.org/0000-0001-7577-5933>

САРКОПЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПАДЕНИЙ И ПЕРЕЛОМОВ

Ю.А. Сафонова

Кафедра гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Россия, 190068 Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30

Контакты: Юлия Александровна Сафонова jula_safonova@mail.ru

Цель исследования — провести анализ случаев падений и переломов у пациентов старших возрастных групп, выявить связь с саркопенией в зависимости от пола и возраста в изучаемой выборке пациентов.

Материалы и методы. 230 пациентов 65 лет и старше (средний возраст $74,0 \pm 6,5$ года), наблюдавшихся амбулаторно, включены в исследование. Пациенты были распределены на 3 возрастные группы: 65–74 года, 75–84 года, 85 лет и старше. Диагностику саркопении проводили в соответствии с рекомендациями EWGSOP (2010). Мышечную массу измеряли с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) на основании расчета индекса аппендикулярной мышечной массы ($\text{кг}/\text{рост}^2$). Оценку мышечной силы проводили с помощью кистевого динамометра, мышечной функции — по результатам краткого комплекса тестов физической активности SPPB-тестов (short physical performance battery). Случаи падений и переломов анализировали на основании опроса и медицинской документации.

Результаты. 45,2 % пациентов имели случаи падений в течение 12 мес до начала исследования. У пациентов в возрастной группе 85 лет и старше риск падений в 1,50 раза выше (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,83, $p < 0,001$) по сравнению с возрастной группой моложе 75 лет. Пациенты со случаями падений и без них имели низкие значения мышечной силы и мышечной функции ($p < 0,001$). Саркопения выявлена в 30 % случаев в изучаемой выборке. Пациенты с саркопенией достоверно чаще падали, чем больные без саркопении: в 89,9 % (95 % ДИ 81,5–95,9) и 26,1 % (95 % ДИ 19,6–33,2) случаев соответственно ($p < 0,0001$). Частота случаев падений увеличивалась с возрастом, преимущественно в группе пациентов с саркопенией ($p < 0,0001$). У 30 % пациентов в изучаемой выборке зафиксированы переломы различной локализации, из них у 37,7 % больных с саркопенией и 26,7 % пациентов без саркопении ($p > 0,05$). Не было выявлено различий в частоте переломов разной локализации у больных с саркопенией и без саркопении как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$). Риск саркопении в 3,02 (95 % ДИ 1,79–5,11) раза выше у пациентов, испытывающих страх падений ($p < 0,0001$).

Заключение. Наличие саркопении значимо повышает риск падений. Не было выявлено различий в количестве переломов и их локализации как у пациентов с диагностированной саркопенией, так и у тех, у кого саркопения не была выявлена. Чувство страха падений существенно выше у лиц с диагностированной саркопенией.

Ключевые слова: саркопения, пожилой возраст, мышечная масса, мышечная сила, динамометрия, функция скелетных мышц, функциональные тесты, падения, переломы, страх падений

Для цитирования: Сафонова Ю.А. Саркопения как фактор риска падений и переломов. Клиницист 2019;13(3–4):22–8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-22-28

SARCOPENIA RISK FACTOR FOR FALLS AND FRACTURES

Yu.A. Safonova

The department of Geriatrics, Propaedeutics and Management in Nursing Activities North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya St., St.-Petersburg, 191015, Russia;

Rheumatologist Clinical Rheumatology Hospital No. 25, 30 Bolshaya Podyacheskaya St., St.-Petersburg 190068, Russia

Objective: to analyze the incidence of falls and fractures in patients of older age groups, to identify a relationship with sarcopenia depending on gender and age in the study.

Materials and methods. 230 patients 65 years and older (average age 74.0 ± 6.5 years) who were observed at home were included in the study. Patients were divided into three age groups: 65–74 years old, 75–84 years old, 85 years old and older. Diagnosis of sarcopenia was consistent with the recommendations of EWGSOP (2010). Muscle mass was measured using dual-energy absorptiometry (DXA) based on the calculation of the AMM index (kg/m^2). Muscle strength was measured using a grip strength, and physical performance was measured according to the results of a short set of tests of physical activity SPPB tests (short physical performance battery). Cases of falls and fractures were analyzed using a survey and medical documentation.

Results. 45.2 % of patients had falls within 12 months before the start of the study, in patients in the age group of 85 years and older the risk of falls is 1.50 higher (95 % confidence limit (CL) 1.24–1.83, $p < 0.001$), compared with the age group younger than 75 years. Falling and non-falling patients had low values of muscle strength and physical performance ($p < 0.001$). Sarcopenia was detected in 30 % of patients.

Sarcopenic patients fell significantly more often than non-sarcopenic patients: 89.9 % (95 % CL: 81.5–95.9) and 26.1 % (95 % CL: 19.6–33.2), respectively ($p < 0.0001$). The frequency of falls increased with age mainly in the group of sarcopenic patients ($p < 0.0001$). 30 % of patients had fractures of any localization, 37.7 % of sarcopenic and 26.7 % of non-sarcopenic patients ($p > 0.05$). There were no significant differences in the frequency of fractures in sarcopenic and non-sarcopenic patients in men and women ($p > 0.05$). Fear of falls increased the risk of sarcopenia 3.02 (95 % CL: 1.79–5.11) times ($p < 0.0001$).

Conclusion. Sarcopenia significantly increases the risk of falling. There were no differences in the number of fractures and their localization in sarcopenic and non-sarcopenic. Fear of falls is significantly higher in sarcopenic patients.

Key words: sarcopenia, elderly people, muscle mass, muscle strength, dynamometry, physical performance, SPPB-tests, falls, fractures, fear of falls

For citation: Safonova Yu.A. Sarcopenia risk factor for falls and fractures. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):22–8. (In Russ.).

Введение

Падения являются частой проблемой среди пожилого населения. Около 1/3 пожилых людей, живущих в обществе, и 3/4 жителей домов престарелых падают каждый год [1, 2]. Проведенное нами исследование среди пожилого населения в Санкт-Петербурге показало, что 57 % людей имели случаи падений в течение 12 мес наблюдений, из них 83 % — лица старше 85 лет [3]. У пациентов, имевших хотя бы 1 падение в течение года, повышается риск повторных падений на 50 %. Кроме этого, около 10 % всех вызовов неотложной помощи в течение года обусловлено травмами, которые развиваются на фоне падений [4]. В нашем исследовании, опубликованном ранее, у 38 % лиц старше 65 лет случаи падений завершились периферическими или аксиальными переломами [5]. В исследовании S.D. Berry и соавт. (2007) показано, что у 15 % пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости вследствие падений происходили повторные переломы бедренной кости в последующие 4,2 года [6]. Медицинские расходы, связанные с лечением травм вследствие падений, только в 2009 г. составили 0,85–1,5 % общего объема расходов на здравоохранение в США, Австралии, странах Европейского союза и Великобритании [7].

В результате изменений, происходящих в мышечной ткани пожилого человека, и факторов риска снижается физическая активность, замедляется скорость ходьбы, нарушается способность балансировки тела, повышается склонность к падениям [8]. Исследования стран с высоким уровнем дохода населения показали, что слабые мышечная сила и функции скелетных мышц связаны с повышенным риском падений в стареющей популяции. В исследовании A. Zengin и соавт. (2018) продемонстрировано, что, существенно повышая риск падений, мышечная сила уменьшается с большей скоростью у мужчин, чем у женщин [9]. Накопленный опыт позволил выделить самостоятельное заболевание мышечной ткани, определение и диагностические критерии которого сформулированы Европейской рабочей группой по изучению саркопении (EWGSOP) [10]. Саркопения способствует развитию неблагоприятных последствий для здоровья пожилого населения, включая падения, переломы, госпитализацию, низкое качество жизни и смертность от общих причин [11].

Другая серьезная потенциальная угроза независимого функционирования в пожилом возрасте — это постоянное чувство страха, связанное с риском упасть, которому не обязательно предшествует падение. В поперечных исследованиях выявлены нарушения подвижности людей как фактор, способствующий развитию страха падений, но в настоящее время остается в значительной степени неизвестным, способствуют ли связанные с возрастом изменения в мышечной ткани при саркопении развитию страха падений [12].

Таким образом, возникла потребность изучения влияния саркопении на риск развития падений и переломов у людей старше 65 лет.

Цель исследования — провести анализ случаев падений и переломов у пациентов старших возрастных групп, выявить связь с саркопенией в зависимости от пола и возраста в изучаемой выборке пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 230 пациентов 65 лет и старше (средний возраст $74,0 \pm 6,5$ года), наблюдавшиеся в амбулаторных условиях. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании после ознакомления с планом. Протокол клинических исследований № 45 от 22.12.2015 г. был одобрен местным этическим комитетом. Пациенты были распределены на 3 возрастные группы: 65–74, 75–84, 85 лет и старше. Характеристика исследуемых участников представлена в табл. 1.

В исследование включены 112 (48,7 %) человек в возрасте 65–74 лет, 101 (43,9 %) пациент в возрасте 75–84 лет и 17 (7,4 %) — в возрасте 85 лет и старше. Из них 222 (95,6 %) человека были женщины. Высшее образование было у 51,7 % обследованных, 43,3 % составили одиноко проживающие, 96,5 % человек не имели вредной привычки курения. Часто встречаемые сопутствующие заболевания: кардиоваскулярные и заболевания опорно-двигательного аппарата были у 74,3 и 81,3 % соответственно, ожирение — у 29,1 % обследованных, сахарный диабет 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких выявлены у 8,7 и 7,4 % соответственно, онкопатология в анамнезе — у 7,4 % обследованных, хроническая анемия — у 3,0 % пациентов.

Таблица 1. Демографическая и социальная характеристика обследованных пациентов

Table 1. Demographic and social characteristic of examined patients

Параметр Parameter	Абс., n Abs., n	%
Возраст, лет Age, years		
65–74	112	48,7
75–84	101	43,9
85 и старше 85 and over	17	7,4
Пол Gender		
Женщины Female	222	96,5
Мужчины Male	8	3,5
Образование Education		
Начальное Primary	13	5,7
Среднее Secondary	98	42,6
Высшее Higher	119	51,7
Вид проживания Living		
В семье In a family	128	55,7
Одинокое Alone	102	43,3
Статус курения Smoking status		
Никогда не курил Never have smoked	222	96,5
Бывший курильщик Former smoker	8	3,5
Хронические сопутствующие заболевания Chronic concomitant diseases		
Кардиоваскулярные заболевания Cardiovascular	171	74,3
Сахарный диабет Diabetes	20	8,7
Ожирение Obesity	67	29,1
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic obstructive pulmonary disease	17	7,4
Заболевания опорно-двигательного аппарата Musculoskeletal	187	81,3
Онкопатология в анамнезе Oncology in anamnesis	17	7,4
Хроническая анемия Chronic anemia	7	3,0

В исследование не включали больных, имевших переломы нижних конечностей в течение 6 мес до начала исследования с сохраняющимся негативным воздействием на функции нижних конечностей, любые значительные нарушения или заболевания, отрицательно влияющие на передвижение, пациенты с подтвержденным диагнозом значимого психиатрического заболевания, неврологических нарушений/заболеваний со значительным и стойким функциональным дефицитом, с подтвержденной сердечной недостаточностью III или IV стадии по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, с инфарктом миокарда, коронарным шунтированием, чрескожным коронарным вмешательством (ангиопластика или стентирование), тромбозом глубоких вен/тромбоэмболией легочных артерий в течение 12 нед до начала исследования. Не включались в исследование пациенты с активным онкологическим заболеванием, а также лица, нуждающиеся в ежедневной помощи других людей для совершения одного или более основных повседневных действий. Допускались пациенты, использовавшие вспомогательные средства передвижения (трости).

Диагностика саркопении основывалась на измерении мышечной массы, силы и функции скелетных мышц в соответствии с рекомендациями Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP) (2010). Для подтверждения саркопении необходимо наличие низких значений 2 из 3 критериев: индекса аппендикулярной мышечной массы, мышечной силы и/или результатов функциональных тестов. Аппендикулярную тощую мышечную массу измеряли с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA) на аппарате HOLOGIC QDR Explorer, а индекс аппендикулярной мышечной массы ($\text{кг/рост} (\text{м}^2)$) рассчитывали путем сложения суммарной мышечной массы скелетных мышц верхних и нижних конечностей в кг, деленной на рост пациента в квадрате. Низкий индекс аппендикулярной мышечной массы у женщин соответствовал значениям $<5,5 \text{ кг/м}^2$, у мужчин — $<7,26 \text{ кг/м}^2$. Индекс массы тела рассчитывали путем деления массы тела в кг на рост пациента в квадрате (кг/м^2). Индекс массы тела в норме — $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, дефицит массы — при индексе массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$, избыточная масса тела — $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, при ожирении — $>30 \text{ кг/м}^2$.

Оценку мышечной силы проводили с помощью кистевого динамометра Jamar (Sammons Preston Inc., Боллингтон, США). Ширина захвата динамометра была индивидуально отрегулирована до размера руки участника. Испытания проводили в вертикальном положении сидя, руки — с опорой на горизонтальной поверхности. Было проведено 2 испытания как для левой, так и для правой руки, наилучший результат включили в анализ. Для подтверждения саркопении служили показатели мышечной силы $<20 \text{ кг}$ для женщин и $<30 \text{ кг}$ для мужчин.

Мышечную функцию изучали по результатам краткого комплекса SPPB-тестов физической активности

(short physical performance battery): удержания равновесия, скорости ходьбы, силы и эффективности работы нижних конечностей. Соответствующие задания включали 3 статичных положения с уменьшением степени поддержки для проверки способности сохранять равновесие, подняться со стула без использования рук, а также ходьбу с обычной скоростью на расстояние 4 м. Итоговый балл вычисляли путем сложения всех 3 заданий, при этом была использована стандартизированная шкала от 0 до 12. Более высокий балл соответствовал более сохранной функции, нарушение мышечной функции определяли при снижении общего балла <9. Диагноз саркопении в нашем исследовании подтверждался при наличии низких значений всех 3 критериев: мышечной массы, мышечной силы и ее функции. Случаи падений и переломов анализировали с помощью опроса и медицинской документации.

Полученные в процессе выполнения работы результаты были обработаны с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10, лицензия BXXR310F964808FA-V). Критерием статистической значимости полученных выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий формулировали, когда имелись одинаковые по сути результаты всего комплекса применявшихся критериев.

Результаты

В изучаемой выборке пациентов проведен анализ частоты случаев падений (табл. 2). Результаты иссле-

дования показали, что 104 (45,2 %) человека имели случаи падений в течение 12 мес до начала исследования. Выявлена значимая сопряженность между возрастом и наличием падений у пациентов в изучаемой выборке ($\chi^2 = 19,99$; $p < 0,001$). У пациентов в возрастной группе 85 лет и старше риск падений в 1,50 раза выше (95 %ДИ 1,24–1,83; $p < 0,001$), чем в возрастной группе моложе 75 лет. Не было выявлено гендерных различий как у пациентов, которые имели случаи падений, так и у тех, кто не падал ($p > 0,05$). Пациенты обеих групп имели низкие значения мышечной силы по результатам кистевой динамометрии, однако у падающих пациентов средние значения мышечной силы ниже, чем у непадающих лиц (16 ± 6 и 18 ± 5 соответственно; $p < 0,001$). Мышечная функция, оцененная по результатам SPPB-тестов, была снижена как у падающих, так и у непадающих пациентов, в то же время у лиц со случаями падений средний балл достоверно ниже, чем у пациентов без падений (7 ± 3 и 8 ± 3 балла соответственно; $p < 0,001$).

В ходе обследования саркопении была выявлена у 30 % лиц изучаемой выборки. Проведен анализ частоты падений и переломов среди пациентов с саркопенией по сравнению с группой пациентов без саркопении (табл. 3). Пациенты с саркопенией статистически значимо чаще падали, чем пациенты без саркопении: в 89,9 % (95 % ДИ 81,5–95,9) и 26,1 % (95 % ДИ 19,6–33,2) случаев соответственно ($p < 0,0001$). Статистический анализ показал высокую сопряженность между падениями и наличием саркопении ($\chi^2 = 79,29$; $p < 0,0001$).

В изучаемой выборке 69 (30,0 %) человек получили переломы различной локализации, из них 26 (37,7 %) – пациенты с саркопенией и 43 (26,7 %) – без саркопении ($p > 0,05$).

С учетом снижения с возрастом функциональных возможностей нами проведен анализ падений у пациентов с саркопенией в разных возрастных группах (рис. 1). Анализ результатов показал, что частота случаев падений увеличивалась по мере старения пожилых людей, преимущественно в группе пациентов с саркопенией ($p < 0,0001$). Однако в возрасте после 85 лет падения встречались с одинаковой частотой как у пациентов с саркопенией, так и без нее.

Поскольку случаи переломов встречались с одинаковой частотой у пациентов с саркопенией и без саркопении, был проведен анализ переломов в зависимости от локализации (табл. 4). Результаты исследования показали, что не было выявлено различий в частоте переломов различной локализации у пациентов с саркопенией и ее отсутствием как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$).

Нами была предпринята попытка изучения наличия страха падений у исследуемых пациентов (рис. 2). Выявлено, что чувство страха падений отмечено у 79,7 % (95 % ДИ 69,3–88,4) пациентов с диагностированной саркопенией и у 46,6 % (95 % ДИ 38,9–54,4) без саркопении ($p < 0,0001$). Статистический анализ

Таблица 2. Показатели мышечной силы и функциональных тестов у пациентов в зависимости от наличия падений

Table 2. Parameters of muscle strength and functional tests in patients, depending on falls presence

Показатель Parameter	Падения Falls		Всего Total	Значение <i>p</i> Value <i>p</i>
	Нет No	Есть Yes		
Возраст, лет Age, years				
M ± s	74,2 ± 6,4	76,1 ± 6,7	75,1 ± 6,6	<0,001
Me [Q1; Q3]	75 [68; 78]	76 [70; 81]	76 [69; 79]	<0,001
Динамометрия, кг Dynamometry, kg				
M ± s	18 ± 5	16 ± 6	17 ± 6	<0,001
Me [Q1; Q3]	18 [15; 20]	15 [12; 18]	16 [13; 20]	<0,001
SPPB-тест, баллы SPPB test, scores				
M ± s	8 ± 3	7 ± 3	7 ± 3	<0,001
Me [Q1; Q3]	8 [7; 10]	7 [4; 9]	8 [6; 9]	<0,001

Таблица 3. Сравнительная оценка наличия падений и переломов у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Table 3. Sarcopenia as a risk factor for falls and fractures

Показатель Falls	Саркопения Sarcopenia				Всего (n = 230) Total (n = 230)		χ^2	Значение p Value p
	Есть (n = 69) Yes (n = 69)		Нет (n = 161) No (n = 161)					
	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI		
Есть падения Falls	62 (89,9)	81,5–95,9	42 (26,1)	19,6–33,2	104 (45,2)	38,8–51,7	79,29	<0,0001
Нет падений No falls	7 (10,1)	4,1–18,5	119 (73,9)	66,8–80,4	126 (54,8)	48,3–61,2		
Есть переломы Fractures	26 (37,7)	26,5–49,6	43 (26,7)	20,1–33,8	69 (30,0)	24,2–36,1	2,7	0,096
Нет переломов No fractures	43 (62,3)	50,4–73,5	118 (73,3)	66,2–79,9	161 (70,0)	63,9–75,8		

Таблица 4. Сравнительная оценка локализации переломов у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Table 4. Comparing patients' fracture location depending on sarcopenia presence

Локализация переломов Fracture location	Саркопения Sarcopenia				Всего (n = 230) Total (n = 230)		Значение p Value p
	Есть (n = 69) Yes (n = 69)		Нет (n = 161) No (n = 161)				
	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI	Абс. (%) Abs. (%)	95 % ДИ 95 % CI	
Вертебральные Vertebral	10 (14,5)	7,1–23,9	19 (11,8)	7,3–17,3	29 (12,6)	8,6–17,2	0,57
Проксимальный отдел бедра Proximal femur	1 (1,4)	0,0–5,7	3 (1,9)	0,3–4,5	4 (1,7)	0,5–3,8	1,0*
Дистальный отдел предплечья Distal forearm	11 (15,9)	8,2–25,6	14 (8,7)	4,8–13,6	25 (10,9)	7,2–15,2	0,11
Другие локализации Other	4 (5,8)	1,5–12,6	7 (4,3)	1,7–8,1	11 (4,8)	2,4–7,9	0,74*

*Значимость точного критерия Фишера.

*Significance of Fisher exact test.

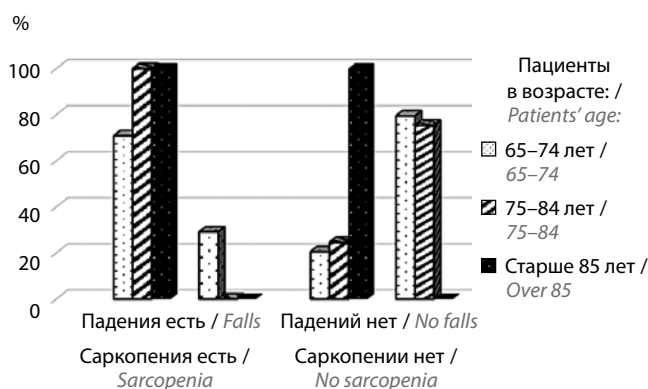


Рис. 1. Частота падений у пациентов с саркопенией и без саркопении в разных возрастных группах

Fig. 1. Falls incidence in patients with and without sarcopenia in different age groups

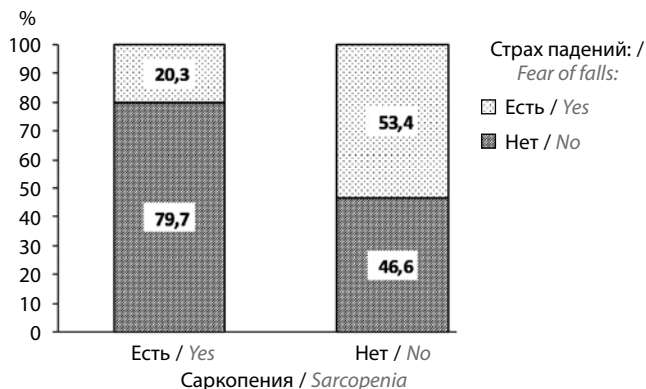


Рис. 2. Число случаев страха падений у пациентов в зависимости от наличия саркопении

Fig. 2. Number of patients' fear of falls depending on sarcopenia presence

показал высокую сопряженность между страхом падений и наличием заболевания ($\chi^2 = 21,67$; $p < 0,0001$). Страх падений повышает риск развития саркопении в 3,02 (95 % ДИ 1,79–5,11) раза по сравнению с пациентами, которые не испытывают это чувство ($p < 0,0001$).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило высокую частоту падений у людей пожилого и старческого возраста, число которых увеличивалось по мере старения населения, что не противоречит результатам международных исследований. Наличие саркопении повышало риск падений в 10,73 (95 % ДИ 5,13–22,43) раза ($p < 0,0001$). Это существенно выше, чем в проведенном метаанализе S.S.Y. Yeung и соавт. (2019), в котором пациенты с саркопенией имели риск падений (в перекрестных исследованиях: относительный риск (ОР) 1,60; 95 % ДИ 1,37–1,86; $p < 0,001$; и в проспективных исследованиях: ОР 1,89; 95 % ДИ 1,33–2,68; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без саркопении [13]. В нашем исследовании 37,7 % пациентов с саркопенией имели переломы различной локализации. Из них было только двое мужчин, у одного имелись вертебральные переломы и перелом плечевой кости, у другого – перелом костей голени. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте переломов у пациентов с саркопенией и без саркопении, а также в их локализации. Метаанализ S.S.Y. Yeung и соавт. (2019 г.) показал, что пациенты с саркопенией имели более высокий риск переломов (перекрестные исследования: ОР 1,84; 95 % ДИ 1,30–2,62; $p = 0,001$; проспективные исследования: ОР 1,71; 95 % ДИ 1,44–2,03; $p = 0,011$) по сравнению с пациентами без саркопении [13]. В то же время в исследовании D. Chalhoub и соавт. (2015) сообщалось, что у мужчин с саркопенией риск переломов в 4 раза выше по сравнению с теми, у которых это заболевание не выявлено [14]. Другое исследование

показало, что и у женщин при наличии саркопении более высокий риск переломов в сравнении с пациентами, у которых саркопении не выявили. Однако не было обнаружено, что только саркопения является независимым фактором риска переломов у женщин [15]. Р.М. Sawthorn и соавт. (2015) сообщили, что у 5934 мужчин, наблюдавшихся амбулаторно, не выявлена никакая-либо связь между саркопенией и частотой переломов шейки бедренной кости (ОР 1,17; 95 % ДИ 0,71–1,93) [16]. А исследование В.Н. Yoon и соавт. (2018), показало, что у пациентов с саркопенией переломы встречаются в 35,8 % случаев, из них у 41,9 % больных был перелом шейки бедренной кости, у 33,9 % – вертебральные переломы, у 24,5 % – перелом дистального отдела предплечья [17].

В нашем исследовании чувство страха повышало риск падений в 3,02 раза (95 % ДИ 1,79–5,11; $p < 0,0001$). Систематический обзор R. Sazedur (2018) показал, что чувство страха падений по результатам эпидемиологических исследований выявлялось от 3 до 85 % случаев [18]. В то же время систематический обзор и метаанализ S.B. Pena и соавт. (2019) на основании 5 исследований показал, что риск падений в 12–15 раз выше для группы пожилых людей, которые боялись упасть [19]. Однако исследования по изучению чувства страха падений у пациентов с саркопенией не проводились.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте падений в общей популяции пациентов. Наличие саркопении значимо повышает риск падений. Не было выявлено различий в количестве переломов и их локализации как у пациентов с диагностированной саркопенией, так и у тех, у кого это заболевание не было выявлено. Чувство страха падений существенно выше у больных с диагностированной саркопенией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jeon M.Y., Jeong H.C., Petrofsky J. et al. Effects of a randomized controlled recurrent fall prevention program on risk factors for falls in frail elderly living at home in rural communities. *Med Sci Monit* 2014;20:2283–91. DOI: 10.12659/msm.890611.
2. Wu S., Keeler E.B., Rubenstein L.Z. et al. A cost-effectiveness analysis of a proposed national falls prevention program. *Clin Geriatr Med* 2010;26(4):751–66. DOI: 10.1016/j.cger.2010.07.005.
3. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г. Синдром падений в пожилом и старческом возрасте. *Успехи геронтологии* 2016;29(2):342–6. [Safonova Yu. A., Zotkin E.G. The syndrome of falls in the elderly. *Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology* 2016;29(2):342–6. (In Russ.)].
4. Rubenstein L.Z. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 2006;35(Suppl. 2):37–41. DOI: 10.1093/ageing/af084.
5. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Клищенко О.А. Прогнозирование риска падений и переломов с помощью стабилметрического исследования у людей старше 65 лет. *Успехи геронтологии* 2018;31(4):517–24. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Klitschenko O.A. Prediction of the risk of falls and fractures using stabilometric studies in the elderly. *Uspekhi gerontologii = Advances in gerontology* 2018;31(4):517–24. (In Russ.)].
6. Berry S.D., Samelson E.J., Hannan M.T. et al. Second hip fracture in older men and women: the Framingham study. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1971–6. DOI: 10.1001/archinte.167.18.1971.
7. Heinrich S., Rapp K., Rissmann U. et al. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21(6):891–902. DOI: 10.1007/s00198-009-1100-1.
8. Burton L.A., Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv*

- Aging 2010;5:217–28.
DOI: 10.2147/cia.s11473.
9. Zengin A., Jarjou L.M., Prentice A. et al. The prevalence of sarcopenia and relationships between muscle and bone in ageing West-African Gambian men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(5):920–8.
DOI: 10.1002/jcsm.12341.
 10. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412–23.
DOI: 10.1093/ageing/afq034.
 11. Beaudart C., Rizzoli R., Bruyère O. et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health* 2014;72(1):45.
DOI: 10.1186/2049-3258-72-45.
 12. Trombetti A., Reid K.F., Hars M. et al. Age-associated declines in muscle mass, strength, power, and physical performance: impact on fear of falling and quality of life. *Osteoporos Int* 2016;27(2):463–71.
DOI: 10.1007/s00198-015-3236-5.
 13. Yeung S.S.Y., Reijnierse E.M., Pham V.K. et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019;10(3):485–500.
DOI: 10.1002/jcsm.12411.
 14. Chalhoub D., Cawthon P.M., Ensrud K.E. et al. Risk of nonspine fractures in older adults with sarcopenia, low bone mass, or both. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(9):1733–40.
DOI: 10.1111/jgs.13605.
 15. Harris R., Chang Y., Beavers K. et al. Risk of Fracture in Women with Sarcopenia, Low Bone Mass or Both. *J Am Geriatr Soc* 2017;65(12):2673–8.
DOI: 10.1111/jgs.15050.
 16. Cawthon P.M., Blackwell T.L., Cauley J. et al. Evaluation of the usefulness of consensus definitions of sarcopenia in older men: results from the observational osteoporotic fractures in men cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2247–59.
DOI: 10.1111/jgs.13788.
 17. Yoon B.H., Lee J.K., Choi D.S., Han S.H. Prevalence and Associated Risk Factors of Sarcopenia in Female Patients with Osteoporotic Fracture. *J Bone Metab* 2018;25(1):59–62.
DOI: 10.11005/jbm.2018.25.1.59.
 18. Sazedur R. Prevalence and Risk Factors of Fear of Falling among Elderly: A Review. *Med J Clin Trials Case Stud* 2018;2(6):000185.
DOI: 10.23880/mjccs-16000185.
 19. Pena S.B., Guimarães H.C., Lopes J.L. et al. Fear of falling and risk of falling: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paul Enferm* 2019;32(4):456–63.
DOI: 10.1590/1982-0194201900062.

ORCID авторов/ORCID of authors

Ю.А. Сафонова/Yu.A. Safonova: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>

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.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья поступила: 16.10.2019. Принята к публикации: 09.12.2019.

Article submitted: 16.10.2019. Accepted for publication: 09.12.2019.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ИНФОРМАЦИИ РЕГИСТРА «ПРОФИЛЬ», ПРЕДОСТАВЛЕННОЙ ВРАЧАМИ И ПАЦИЕНТАМИ

Н.А. Дмитриева, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич
от имени рабочей группы регистра «ПРОФИЛЬ»*

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России;
Россия, 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Контакты: Надежда Анатольевна Дмитриева seva2013ndmitrieva@gmail.com

Цель исследования — оценить сопоставимость различных источников информации о нежелательных явлениях (НЯ) лекарственной терапии на основании сведений, полученных из индивидуальных регистрационных карт и анкетирования пациентов ретроспективно-проспективного амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ».

Материалы и методы. В исследование были включены 162 пациента регистра «ПРОФИЛЬ»: 80 женщин и 82 мужчины, пришедшие на визит в специализированное кардиологическое подразделение научного центра за период с 01.09.2017 г. по 31.05.2018 г. Пациенты заполняли оригинальный опросник по оценке знаний о побочных эффектах (ПЭ) назначаемых им препаратов, частоте ознакомления с инструкцией к препаратам, обычных решениях в отношении приема препарата после прочтения инструкции, о случаях ПЭ в анамнезе. Сопоставлена информация о ПЭ лекарственных препаратов, отмеченных самими пациентами, и предоставленная врачами при заполнении индивидуальных регистрационных карт за период с 01.09.2017 г. по 31.05.2018 г.

Результаты. 112 пациентов наблюдались у врачей регулярно (не реже 1 раза в год), 16 человек посещали врачей 1 раз в 1–2 года, 14 были у врача более 2 лет назад, у 18 пациентов сведения о регулярности наблюдения у врачей указаны не были. По данным анкетирования большинство больных (145 (89,5 %)) были знакомы с информацией о возможности развития ПЭ лекарственных препаратов, причем 125 (86,2 %) человек получили эти сведения от лечащего врача, 19 (13,1 %) отметили, что врач не информировал их об этом. Только 6 человек ничего не знали о НЯ фармакотерапии. Согласно анкетированию большинство больных знакомятся с инструкцией к назначенным лекарственным препаратам. Сопоставление данных индивидуальных регистрационных карт и опросников выявило более частую регистрацию НЯ врачами, однако имелось неполное совпадение информации о наличии НЯ из разных источников.

Заключение. Использование данных ретроспективно-проспективного регистра с получением информации о нежелательных явлениях от врачей в сочетании с одновременным анкетированием пациентов позволяет получить более полные сведения о безопасности фармакотерапии. При этом в значительной степени решение проблемы безопасности фармакотерапии лежит в оптимизации отношений «врач—пациент».

Ключевые слова: регистр, анкетирование, безопасность фармакотерапии, нежелательные явления, побочные эффекты, нежелательные межлекарственные взаимодействия, нежелательные лекарственные реакции, клинические исследования, индивидуальные регистрационные карты, опросник

Для цитирования: Дмитриева Н.А., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Новые подходы к оценке безопасности фармакотерапии на основании информации регистра «ПРОФИЛЬ», предоставленной врачами и пациентами. Клиницист 2019;13(3–4): 29–35.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-29-35

NEW APPROACHES IN DRUG SAFETY ASSESSMENT BASED ON INFORMATION PROVIDED BY DOCTORS AND PATIENTS IN THE REGISTER “PROFILE”

N.A. Dmitrieva, Yu. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. Yu. Martsevich on behalf of the “PROFILE” register working group*

National Medical Research for Preventive Medicine Ministry of Health of Russia;
10 Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

*Рабочая группа регистра «ПРОФИЛЬ»: С.В. Благодатских, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, А.В. Загребельный, Н.А. Комкова, Н.П. Кутишенко, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина, Е.С. Некошнова, И.В. Будаева.

*Working group of the register “PROFILE”: S.V. Blagodatikh, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, A.V. Zagrebelny, N.A. Komkova, N.P. Kutishenko, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina, E.S. Nekoshnova, I.V. Budaeva.

The aim to compare various sources of the pharmacotherapy safety information in the outpatient register.

Materials and methods. The original questionnaire included several questions for assessing information about patients' knowledge of the concept of AEs of drug therapy, awareness of the possibility of drugs' AEs, how often patients read the instructions for drugs and actions of patients in cases of AEs occurrence. Adverse events appearance were noted by the patients themselves in questionnaire and by doctors when completing the IRCs for the period from September 1. 2017 to May 31. 2018 are compared.

Results. Of the 162 patients who answered the questions in the original questionnaire, there were 80 women and 82 men. 112 patients were observed by doctors regularly (at least 1 time per year), 16 people visited doctors 1 time in 1–2 years, 14 people were with a doctor more than 2 years ago, in 18 patients information on the regularity of observation by doctors is not indicated were. According to the questionnaire, the majority of patients (145 (89.5 %)) were familiar with information about the possibility of developing side effects of drugs, and 125 (86.2 %) people received this information from their doctor, 19 (13.1 %) noted that the doctor did not inform them about this. Only 6 patients did not know anything about AE pharmacotherapy. As the questionnaire showed, most patients get acquainted with the instructions for the prescribed medications. Comparison of data from the IRCs and questionnaires revealed more frequent registration of AE by doctors; however, there was an incomplete coincidence of information about the presence of AE from different sources

Conclusion. Using data from the retrospective-prospective registry with obtaining information about adverse events from doctors in combination with simultaneous patients questionnaire could get more complete information about safety of pharmacotherapy. At the same time solution to the problem of pharmacotherapy safety lies in optimizing the doctor–patient relationship.

Key words: register, questionnaire, safety of pharmacotherapy, adverse events, side effects, adverse drug interactions, adverse drug reactions, clinical trials, individual registration cards, questionnaire

For citation: Dmitrieva N.A., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu. New approaches in drug safety assessment based on information provided by doctors and patients in the register "PROFILE". *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):29–35. (In Russ.).

Введение

За последние десятилетия прослеживается значительный рост публикационной активности в отношении безопасности фармакотерапии. По данным ряда исследователей, лекарственные осложнения занимают ведущие позиции среди причин смертности взрослого населения, ежегодно значительно увеличивая затраты на здравоохранение и нанося серьезный ущерб экономике разных стран [1, 2].

В Российской Федерации действия врачей при выявлении побочных эффектов (ПЭ) лекарственных препаратов регламентированы Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств» [3]. Согласно положениям этого документа в Росфармаконадзор необходимо предоставлять сведения обо всех непредвиденных случаях побочных действий фармпрепаратов, не заявленных в официальных инструкциях серьезных ПЭ и нежелательных лекарственных реакциях, а также обо всех случаях нежелательного межлекарственного взаимодействия, которые были зарегистрированы при применении лекарственных препаратов в рамках клинических исследований (КИ) и в обычной клинической практике [4].

Несмотря на перечисленные требования, в России крайне низка активность врачей по спонтанному репортированию о случаях ПЭ лекарственных препаратов. Однако необходимо отметить, что даже в развитых странах с хорошо отлаженными системами фармаконадзора (например, FDA в США или ЕМЕА в европейских странах) врачи информируют менее чем о 10 % случаев ПЭ фармпрепаратов, зарегистрированных ими в своей клинической практике [5].

Источниками получения информации о безопасности фармакотерапии являются как исследования

дорегистрационных фаз, так и данные пострегистрационного изучения препаратов, периодические отчеты о безопасности лекарственных средств, данные активного мониторинга [6]. Важное значение имеют базы спонтанных сообщений. Преимущества и недостатки многочисленных источников информации неоднократно обсуждались в различных статьях [7]. При этом менее всего отражена значимость сведений о безопасности фармакотерапии, получаемая непосредственно от самих пациентов [8]. В связи с этим исследование способов получения надежной информации о побочных действиях лекарственных препаратов, в том числе от пациентов, признается важным фактором решения проблемы повышения безопасности фармакотерапии.

Цель исследования — оценка сопоставимости различных источников информации о нежелательных явлениях (НЯ) лекарственной терапии на основании сведений, полученных из индивидуальных регистрационных карт (ИРК), и анкетирования пациентов ретроспективно-проспективного амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ».

Материалы и методы

Исследование было выполнено в рамках регистра «ПРОФИЛЬ». В предыдущих публикациях подробно изложен метод формирования ретроспективно-проспективного амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра, представлены терминология и классификация НЯ. В настоящей статье мы используем как термин НЯ, так и термины «нежелательные лекарственные реакции» (НЛР) и ПЭ, которые входят в общее понятие НЯ. Термин НЛР отражает действие препаратов, не связанное

непосредственно с их фармакологическими свойствами, в отличие от термина ПЭ [9, 10].

Включение пациентов и сбор данных о НЯ осуществляли с 2011 г. по мере обращения пациентов в специализированное кардиологическое подразделение научно-исследовательского центра. С целью сбора информации разработаны ИРК регистра «ПРОФИЛЬ» для первичных и повторных визитов пациентов, создана электронная база для хранения, обработки и возможности дальнейшего анализа информации. На I этапе были изучены структура НЯ и факторы, влияющие на переносимость лекарственной терапии. В последующей публикации рассмотрены взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности и приверженности медикаментозной терапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [10].

В этом исследовании разработан оригинальный опросник (см. Приложение), позволяющий оценить знание пациентами понятия «НЯ лекарственной терапии», информированность о возможности развития ПЭ назначаемых им препаратов, получить информацию о том, как часто пациенты знакомятся с инструкцией к препаратам и как они поступают после ее прочтения. Сопоставлена информация о НЯ, получаемая из разных источников: по результатам анкетирования и сведениям из ИРК за анализируемый период.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Результаты анкетирования и данные ИРК, анализируемые в данной работе, представлены в виде качественных переменных, поэтому для описательной статистики были использованы доли (проценты).

Сравнение независимых групп проводили с помощью критерия χ^2 , точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности 2×2), Z-критерия для сравнения долей в столбцах таблиц сопряженности. Статистическая значимость была определена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

С помощью оригинального опросника проведено анкетирование пациентов, последовательно приходивших на визит с 01.09.2017 г. по 31.05.2018 г. в рамках регистра «ПРОФИЛЬ».

Гендерно-возрастные, антропометрические и клинические показатели больных на момент проведения анкетирования представлены ранее [9]. Средний возраст пациентов составил $67,2 \pm 11,1$ года. В исследование были включены 82 мужчины и 80 женщин.

Участие в КИ, проводимых в специализированном кардиологическом подразделении, принимали менее четверти пациентов, а большинство (124 (80 %)) никогда не были участниками исследований (рис. 1).

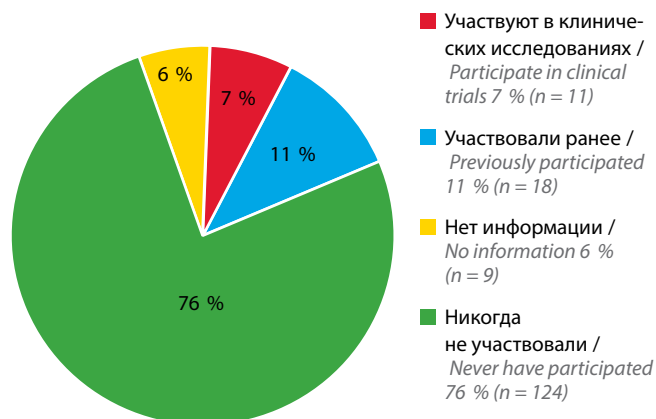


Рис. 1. Участие пациентов в клинических исследованиях

Fig. 1. Patients' participation in clinical trials

Из прошедших опрос 112 человек наблюдались регулярно и последний раз посещали врача менее 1 года назад, 16 пациентов посещали врачей 1 раз в 1–2 года, 14 были у врача более чем 2 года назад, у 18 лиц сведения о регулярности наблюдения у врачей указаны не были.

По данным анкетирования большинство больных (145 (89,5 %)) были знакомы с информацией о возможных ПЭ лекарственных препаратов, причем 125 (86,2 %) из 145 человек получили эту информацию от лечащего врача, 19 (13,1 %) пациентов отметили, что врач не информировал их об этом. Только 6 человек ничего не знали о НЯ фармакотерапии. Остальные затруднились ответить на данный вопрос анкеты.

Результаты анкетирования демонстрируют, что большинство пациентов изучают инструкцию к назначенным лекарственным препаратам (рис. 2).

Мужчины интересуются инструкциями к лекарственным препаратам значимо реже: всегда описание читают большинство женщин (80,3 %) ($p = 0,01$) и только каждый 2-й мужчина (44 (53,7 %)). Ассоциации между возрастом пациентов и частотой ознакомления с инструкциями к лекарствам не выявлено. Из включенных в данную работу пациентов принимали или в настоящее время принимают участие в КИ только каждый 5-й (19,0 %) больной. Тем не менее выявлено, что только 50 % бывших или настоящих участников КИ (15 (51,7 %)) читают инструкцию к лекарственным препаратам, остальные либо делают это изредка, либо не читают ее вовсе. Пациенты, никогда не принимавшие участие в КИ, значимо чаще (33 (71,3 %)) знакомятся с положениями официальной инструкции, чем участники исследований ($p = 0,02$).

Сведения о НЯ в анамнезе в анкетах указали 160 пациентов: у 46 НЯ в анамнезе отмечены, у 88 — нет, 26 затруднились ответить на данный вопрос. Тем не менее препараты, возможно обусловившие наличие НЯ, указали 59 человек (в том числе те, кто затруднился ответить на вопрос о наличии НЯ): 39 пациентов

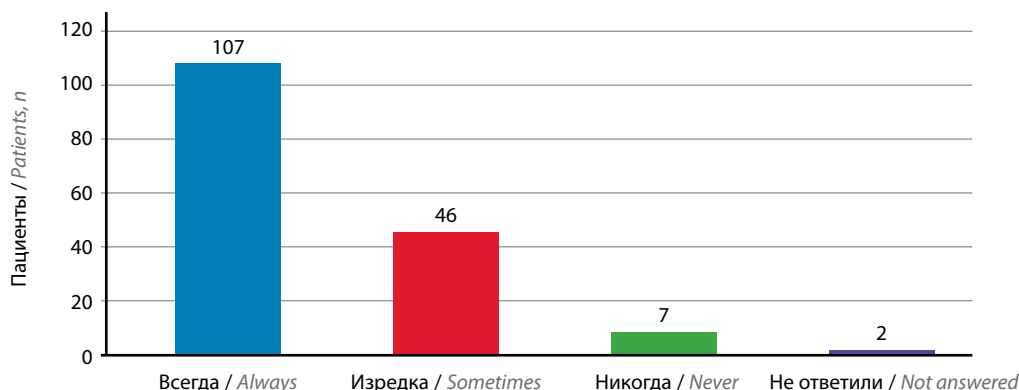


Рис. 2. Как часто пациенты знакомятся с инструкцией к препарату

Fig. 2. How often patients read package leaflet

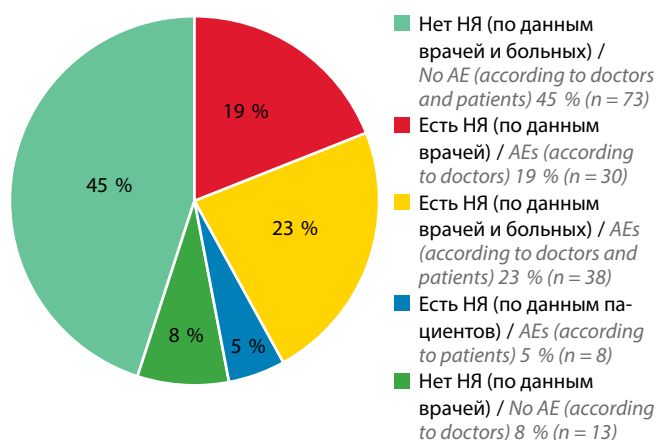


Рис. 3. Сопоставление сведений о нежелательных явлениях (НЯ) фармакотерапии по данным пациентов (оригинального опросника) и врачей (индивидуальной регистрационной карты регистра)

Fig. 3. Comparison of pharmacotherapy adverse events (AE) according to patients and doctors (original questionnaire and individual registration card, respectively)

отметили 1 НЛР в анамнезе, 19 человек — 2 НЛР, 1 пациент — 3 НЛР.

При сопоставлении данных ИРК амбулаторного регистра и оригинальных анкет было выявлено расхождение в информации по оценке показателей безопасности терапии: врачи отмечали наличие НЯ фармакотерапии чаще, чем больные. Тем не менее в 8 случаях о наличии НЯ сообщили пациенты, а в регистрационных картах эта информация отсутствовала (рис. 3). Сведения о наличии НЯ совпали в 38 (23 %) случаях, об их отсутствии — в 73 (45 %), еще в 13 (8 %) случаях врачи сообщили об отсутствии НЯ, а пациенты затруднились с ответом, из чего можно предположить, что НЯ фармакотерапии у половины пациентов (53 %) не было. Из 30 случаев, в которых наличие НЯ в анамнезе отметили только врачи, 19 пациентов отрицали эти сведения, а 11 затруднились с ответом.

По данным анкетирования о наличии НЯ лекарственной терапии чаще сообщали женщины (60,9 % vs

39,1 %), однако выявленные различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,069$). По-видимому, этим объясняется и большая частота НЯ у некурящих больных по сравнению с бросившими курить (71,7 % vs 13,0 %, $p = 0,014$) и с курильщиками (71,7 % vs 15,2 %, $p > 0,05$).

При оценке действий пациента по отношению к назначенной лекарственной терапии после получения информации о НЯ и/или прочтения инструкций к лекарственным препаратам было выявлено, что значимо чаще уменьшают дозу или вовсе отменяют назначенные лекарственные препараты те пациенты, у которых в анамнезе уже были НЯ фармакотерапии: 99 пациентов доверяли рекомендациям врача и ничего не меняли в лечении, 48 повторно согласовывали возможность продолжения терапии, 13 пациентов были склонны самостоятельно менять дозы препаратов или совсем прекращать лечение (2 пациента на данный вопрос анкеты не ответили). Различия в НЯ в указанных группах были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Обсуждение

В представленном исследовании информация о НЯ фармакотерапии, полученная из карт регистра «ПРО-ФИЛЬ» и включавшая как сведения анамнестического характера о наличии у пациента НЯ, так и информацию о новых случаях НЯ, сопоставлялась с данными анкетирования больных обо всех НЯ, когда-либо отмечавшихся у пациентов при приеме лекарственных препаратов. Сбор данных врачами о НЯ был более полным, однако следует подчеркнуть, что условия получения информации в данном случае (прием врача-сотрудника научного подразделения) отличались от условий реальной амбулаторной клинической практики. В частности, отсутствовал значительный дефицит времени, выделяемого на прием пациента в обычной поликлинике. Именно недостаток времени считается ведущей причиной низкого уровня информирования о НЯ в условиях реальной клинической практики [5, 11, 12]. Кроме того, большинство сотрудников

участвовали в проведении РКИ в течение многих лет, что, несомненно, приводило к высокой мотивированности и их повышенному интересу к проблеме безопасности фармакотерапии. Тем не менее по результатам данного исследования отмечено неполное соответствие сведений, полученных из разных источников — от врачей и от самих пациентов: в 8 случаях о наличии НЯ сообщили пациенты, и эти случаи не были отражены в картах регистра. Расхождение сведений о наличии НЯ, по данным некоторых авторов, может достигать 45 % [13]. В работе Y.K. Loke и соавт. проведен сравнительный анализ частоты НЯ на амиодарон из 3 источников: данных медицинских журналов, отчетов о КИ и информации из базы данных VigiBase центра Всемирной организации здравоохранения по международному мониторингу лекарственных средств в Уппсале [14]. Установлено, что распределение рангового порядка и относительных частот НЛР достоверно различаются между этими тремя источниками данных, поскольку каждый набор компилирует информацию по-разному.

За последнее время также отмечается повышение роли самих пациентов в качестве дополнительного источника информирования о НЯ как основной заинтересованной стороны в вопросах безопасности лекарственных средств [7, 15]. Нами проведен анализ осведомленности пациентов регистра «ПРОФИЛЬ» о самом понятии НЯ. Высокий уровень знаний и получение информации о возможном развитии НЯ фармакотерапии от лечащих врачей, ознакомление с ин-

струкцией к препарату свидетельствуют о важности оптимизации отношений «врач — пациент», что ведет к повышению приверженности пациентов лечению и рациональному использованию лекарственных препаратов [10]. В противном случае опыт наличия у пациента НЯ может приводить к отказу от лечения без взвешенного сопоставления риска и пользы назначенной фармакотерапии. Таким образом, очевидна необходимость информирования пациентов о возможных реакциях на фоне приема лекарственных препаратов и выработки мотивации к согласованию с врачом дальнейших действий по отношению к проводимой терапии.

Заключение

Использование данных ретроспективно-проспективного регистра с получением информации о НЯ от врачей в сочетании с одновременным анкетированием пациентов позволяет получить более полные сведения о безопасности фармакотерапии. При этом в значительной степени решение проблемы безопасности фармакотерапии лежит в оптимизации отношений «врач—пациент».

Ограничения исследования. Несмотря на преимущества регистра (последовательное включение пациентов, проспективный характер наблюдения), в опросе приняли участие не очень много больных. Используемый оригинальный опросник не был валидизирован, однако он был преимущественно описательного содержания, что снимает необходимость во внешней валидации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saedder E.A., Lisby M., Nielsen L.P. et al. Number of drugs most frequently found to be independent risk factors for serious adverse reactions: a systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(4):808–17. DOI: 10.1111/bcp.12600.
2. Makary M.A., Daniel M. Medical error — the third leading cause of death in the US. *BMJ* 2016;353:2139. DOI: 10.1136/bmj.i2139.
3. Федеральный закон от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 27.07.2010 №192-ФЗ, от 11.10.2010 №271-ФЗ, от 29.11.2010 №313-ФЗ). [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.2010 “On the Circulation of Medicines”. As amended by Federal Laws No. 192-FZ of 27.07.2010, No. 271-FZ of 11.10.2010, No. 313-FZ of 11.29.2010. (In Russ.)].
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26.08.2010 г. №757н «Об утверждении порядка мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения». [The Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 757n of August 26, 2010 “Approving the procedure for monitoring the safety of drugs for medical use, recording side effects, serious adverse reactions, unforeseen adverse reactions when using drugs for medical use”. (In Russ.)].
5. Лепяхин В.К., Переверзев А.П., Романов Б.К. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Безопасность и риск фармакотерапии 2015;(1):30–6. [Lepakhin V.K., Pereverzev A.P., Romanov B.K. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2015;(1):30–6. (In Russ.)].
6. Лепяхин В.К., Стуров Н.В., Астахова А.В. Методы выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в период их широкого применения. Трудный пациент 2008;(9):42–6. [Lepakhin V.K., Sturov N.V., Astakhova A.V. Methods of identification and registration of adverse drug reactions during their widespread use. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient* 2008;(9):42–6. (In Russ.)].
7. Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Клиницист 2012;6(3–4):4–9. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-4-9. [Drozdova L.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. Using Registers to Study Effectiveness and Safety

- of Drugs. The Clinician 2012;6(3–4): 4–9. (In Russ.)).
8. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. N Engl J Med 2010;362(10):865–9. DOI: 10.1056/NEJMp0911494.
 9. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):306–13. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313. [Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V. et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(3):306–13. (In Russ.)].
 10. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018;17(5):72–8. [Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P. et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry “PROFILE”). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention 2018;17(5):72–8. (In Russ.)].
 11. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(6):776–86. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786. [Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. Rational'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(6):776–86. (In Russ.)].
 12. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ — регулярное лечение и профилактика — ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. Кардиология 2007;47(5):58–66. [Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH — regular treatment and prevention — the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. Kardiologiya = Cardiology (In Russ.)].
 13. Zolnieriek K.B., Dimatteo M.R. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. Med Care 2009;47(8):826–34. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
 14. Loke Y.K., Derry S., Aronson J.K. A comparison of three different sources of data in assessing the frequencies of adverse reactions to amiodarone. Br J Clin Pharmacol 2004;57(5):616–21. DOI: 10.1111/j.0306-5251.2003.02055.x
 15. Trotti A., Colevas A.D., Setser A., Basch E. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in oncology. J Clin Oncol 2007;25(32):5121–7. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4784.

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.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.А. Дмитриева/N.A. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0001-8119-9645>
 Ю.В. Лукина/Yu.V. Lukina: <https://orcid.org/0000-0001-8252-3099>
 Н.П. Кутишенко/N.P. Kutishenko: <https://orcid.org/0000-0001-6395-2584>
 С.Ю. Марцевич/S.Yu. Martsevich: <https://orcid.org/0000-0002-7717-4362>

ОПРОСНИК
(Для пациента регистра «ПРОФИЛЬ»)

Дата заполнения _____ Ф.И.О. _____

Пожалуйста, отметьте выбранный Вами ответ:

Образование: ☐ высшее ☐ среднее ☐ среднее специальное

1. Знаете ли Вы, что такое побочные действия лекарственных препаратов?

☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить

2. Информирует ли Вас врач о возможных побочных действиях лекарственных препаратов, назначаемых Вам?

☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить

3. Как часто Вы изучаете инструкцию к назначенному Вам препарату?

☐ Всегда ☐ Изредка ☐ Никогда

4. Сколько разных лекарственных препаратов Вы сейчас принимаете в сутки?

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ ≥5

5. Каковы Ваши действия после прочтения инструкции?

- ☐ Доверяю рекомендациям, данным врачом
☐ Прекращаю прием препарата из-за боязни побочных эффектов
☐ Уменьшаю дозу препарата
☐ Согласовываю действия с врачом
☐ Другое _____

6. Были ли у Вас побочные эффекты и на какие препараты?

☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить

Если «Нет» или «Затрудняюсь ответить», далее опросник не заполняется.

7. Перечислите препараты или отметьте, что не знаете, на какой препарат были реакции

8. Перечислите симптомы: ☐ сыпь; ☐ обострение язвенной болезни/гастрита, отеки ног/отек Квинке;

- ☐ кашель; ☐ кровотечение носовое/из десен; ☐ головная боль, снижение или повышение артериального давления; ☐ тошнота/рвота; ☐ изменения в анализах крови; ☐ удушье;
☐ боли в суставах; ☐ нарушение зрения; ☐ головокружение; ☐ редкий пульс; ☐ боли в мышцах;
☐ приступ сердцебиения; ☐ резкая слабость; ☐ обморок; ☐ судороги в мышцах;
☐ приступы за грудиной болей. ☐ Другое: _____

9. Лекарства, вызвавшие побочные реакции, Вы принимали:

- ☐ По рекомендации врача ☐ По совету знакомых ☐ Самостоятельное решение
☐ Узнав информацию из средств массового вещания (телевидение, радио, интернет)
☐ Другое _____

10. Кем были выявлены побочные действия лекарства?

- ☐ Вы сами предположили ☐ Выявлены врачом
☐ Другое _____

11. Ваши действия при развитии побочных реакций:

- ☐ Обратился к врачу ☐ Сам заменил/отменил препарат/уменьшил дозу
☐ Другое _____

12. Рекомендации Вашего врача при развитии побочных реакций:

- ☐ Заменил/отменил препарат/уменьшил дозу ☐ Назначил дообследование
☐ Решил, что нет необходимости что-либо менять
☐ Другое _____

КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ

О. В. Арсеничева, Н. Н. Щапова

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России; Россия, 153012 Иваново, Шереметевский проспект, 8

Контакты: Ольга Владимировна Арсеничева olgaars@yandex.ru

Цель исследования — изучить факторы риска острого почечного повреждения, динамику показателей функции почек и прогноз у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСнST) с развившейся контрастиндуцированной нефропатией (КИН) после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 больных с ОКСнST, у которых развилась КИН после проведения ЧКВ (группа наблюдения), и 98 пациентов с ОКСнST без КИН (группа сравнения). Всем больным определяли уровень креатинина плазмы и скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI до и через 48 ч после ЧКВ. КИН выявляли при повышении уровня креатинина в крови более чем на 26,5 мкмоль/л от исходного через 48 ч после введения рентгеноконтрастного препарата. Оценивали конечные точки на госпитальном этапе и в течение 12 мес после ЧКВ.

Результаты. КИН после ЧКВ развилась у 16,9 % пациентов с ОКСнST. КИН значимо чаще наблюдалась у лиц в возрасте старше 75 лет (60 %), с сахарным диабетом (45 %), хронической болезнью почек (75 %), постинфарктным кардиосклерозом (50 %), хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (80 %), развившейся острой сердечной недостаточностью по классификации Т. Killip III–IV стадии (90 %). Фракция выброса левого желудочка была ниже у больных КИН ($p < 0,05$). Средний прирост креатинина плазмы через 48 ч после ЧКВ был выше в группе наблюдения ($p < 0,05$). У пациентов с КИН чаще, чем при ее отсутствии, выявлялось трехсосудистое поражение венечного русла (65 и 25,5 % соответственно, $p < 0,001$). Такая же тенденция была при оценке среднего числа стенозов коронарных артерий, количества имплантированных стентов и объема использованного рентгеноконтрастного препарата. Больные КИН дольше, чем пациенты без КИН, находились в стационаре ($12,1 \pm 0,96$ и $10,2 \pm 1,11$ дня соответственно, $p < 0,05$) и чаще нуждались в повторной госпитализации в течение 12 мес после ЧКВ (34 и 4,1 % соответственно, $p < 0,05$).

Заключение. КИН у больных с ОКСнST после первичного ЧКВ значимо чаще развивалась при наличии следующих признаков: возраст старше 75 лет, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, хроническая болезнь почек, низкая фракция выброса левого желудочка, исходно высокий уровень креатинина, развитие острой сердечной недостаточности, трехсосудистое поражение венечного русла и множественное коронарное стентирование. У пациентов в группе КИН увеличивались длительность пребывания в стационаре и частота повторных госпитализаций в течение года после ЧКВ.

Ключевые слова: контрастиндуцированная нефропатия, острое повреждение почек, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, коронароангиография, первичное чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, рентгеноконтрастный препарат, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска, прогноз

Для цитирования: Арсеничева О. В., Щапова Н. Н. Контрастиндуцированная нефропатия у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST: факторы риска и прогноз. Клиницист 2019;13(3–4):36–42.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-36-42

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION: RISK FACTORS AND PROGNOSIS

O. V. Arsenicheva, N. N. Shchapova

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevsky Prospekt, Ivanovo 153012, Russia

Objective: to study the risk factors for acute renal injury, the dynamics of renal function and prognosis in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation (STEACS) with contrast-induced nephropathy (CIN) after primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and methods. We studied 20 patients with STEACS, who developed CIN after PCI (follow-up group), and 98 patients with STEACS without CIN (comparison group). All patients were measured plasma creatinine level and glomerular filtration rate by the formula CKD-EPI before and 48 hours after PCI. CIN was detected with an increase in creatinine levels in the blood by more than 26.5 $\mu\text{mol/l}$ from the baseline 48 hours after administration of radiopaque drug (RCP). Endpoints were evaluated at the hospital stage and within 12 months after PCI.

Results. CIN after PCI occurred in 16.9 % of patients with STEACS. Among patients with CIN, persons aged over 75 years (60 %), with diabetes mellitus (45 %), chronic kidney disease (75 %), postinfarction cardiosclerosis (50 %), chronic heart failure of functional class III–IV (80 %), developed acute heart failure T. Killip III–IV (90 %) were significantly more often observed. The left ventricular ejection fraction was lower in patients with CIN ($p < 0.05$). The average increase in plasma creatinine 48 hours after PCI was higher in the follow-up group ($p < 0.05$). In patients with CIN more often, than without CIN, three-vascular lesions of the coronary bed were detected (65 and 25.5 % respectively, $p < 0.001$). The same trend was observed, when assessing the average number of coronary artery stenoses, the number of implanted stents and the volume of RCP used. Patients with CIN, than without CIN, were longer in hospital (12.1 ± 0.96 and 10.2 ± 1.11 days respectively, $p < 0.05$) and more often needed re-hospitalization within 12 months after PCI (34 and 4.1 % respectively, $p < 0.05$).

Summary. CIN in patients with STEACS after primary PCI was more likely to develop, if the following symptoms were present: age over 75 years, diabetes mellitus, chronic heart failure, post-infarction cardiosclerosis, chronic kidney disease, low ejection fraction of the left ventricle, initially high creatinine level, development of acute heart failure, trisovascular coronary lesion and multiple coronary stenting. The duration of hospital stay and the frequency of re-hospitalizations within a year after PCI significantly increased in patients in the CIN group.

Key words: contrast-induced nephropathy, acute kidney injury, acute coronary syndrome with ST-segment elevation, coronary angiography, primary percutaneous coronary intervention, coronary artery stenting, radiopaque drug, glomerular filtration rate, risk factors, prognosis

For citation: Arsenicheva O. V., Shchapova N. N. Contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation: risk factors and prognosis. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):36–42. (In Russ.).

Введение

Коронароангиография и интервенционные вмешательства на сосудах венечного русла в настоящее время являются неотъемлемой частью диагностики и лечения больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [1]. Эти малоинвазивные процедуры требуют использования йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (РКП), которые не только оказывают прямое токсическое действие на эпителий почечных канальцев, но и нарушают почечную гемодинамику с медуллярной ишемией, вызывая развитие контрастиндуцированной нефропатии (КИН) [2]. Согласно рекомендациям KDIGO (2012) клинически значимое острое повреждение почек определяется при фиксировании уровня креатинина сыворотки более чем на $26,5 \text{ мкмоль/л}$ выше базового значения в течение 48 ч после проведения процедуры в отсутствие других причин [3]. По данным различных исследований, частота развития КИН варьирует от 3 до 19 % [4]. Развитие острого повреждения почек на фоне введения РКП приводит к увеличению частоты почечной недостаточности с необходимостью в кратковременном или продолжительном курсе гемодиализа, увеличению сроков госпитализации, повышению госпитальной летальности, а также смертности в отдаленном периоде [5]. Для больных с ОКСпST проблема развития КИН после первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) наиболее актуальна в связи с потребностью в больших объемах РКП [1], высоким риском развития острой сердечной недостаточности и ограниченными возможностями профилактики повреждения почек.

Цель исследования — изучение факторов риска острого почечного повреждения, оценка динамики показателей функции почек и прогноза у больных с ОКСпST с развившейся КИН после первичного ЧКВ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 118 больных с ОКСпST, поступивших на лечение в кардиологическое отделение сосудистого центра Ивановской областной клинической больницы в 2018 г., которым выполнялось первичное ЧКВ. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. КИН после экстренного интервенционного вмешательства развилась у 20 пациентов с ОКСпST, что составило 16,9 %. Острое повреждение почек контрастным веществом диагностировали при повышении уровня креатинина сыворотки крови более чем на $26,5 \text{ мкмоль/л}$ от исходного уровня в течение 48 ч после введения РКП. Больные были разделены на 2 группы. В группу наблюдения вошли 20 пациентов с ОКСпST, у которых развилась КИН после первичного ЧКВ (15 мужчин и 5 женщин, средний возраст $69,8 \pm 9,31$ года). Группу сравнения составили 98 больных с ОКСпST без острого повреждения почек после интервенционного вмешательства (72 мужчины и 26 женщин, средний возраст $58,4 \pm 6,18$ года).

Всем больным с ОКСпST провели общеклинические исследования, в которых было определено содержание тропонинов, липидов, глюкозы, креатинина в крови, выявлена скорость клубочковой фильтрации (СКФ), выполнены электрокардиография и эхокардиография. Уровень креатинина плазмы и СКФ по формуле CKD-EPI определяли до и через 48 ч после вмешательства. Экстренно проводили коронароангиографию и стентирование коронарных артерий с использованием РКП йоверсола или йогексола.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0. Результаты представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$). Анализ статистической значимости различий между количественными показателями проводили с помощью параметрического t-критерия

Стьюдента, между долями — критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов с ОКСпСТ, у которых развилась КИН, был достоверно выше, чем у больных без острого нарушения функции почек после ЧКВ ($69,8 \pm 9,31$ и $58,4 \pm 6,18$ года соответственно, $p < 0,05$) (табл. 1). Число пациентов старше 75 лет в группе наблюдения составило 60 %, что значимо выше данного показателя в группе сравнения (9,2 %). Среди больных с ОКСпСТ с развившейся КИН было больше женщин, чем среди пациентов без КИН, но достоверных различий не выявлено. Статистически значимых различий по полу, числу курящих пациентов, частоте артериальной ги-

пертензии между группами не получено. Сахарный диабет наблюдался чаще у больных с ОКСпСТ с острым почечным повреждением после ЧКВ по сравнению с группой пациентов без КИН (45 и 17,3 % соответственно, $p < 0,01$). Постинфарктный кардиосклероз отмечен у 50 % больных КИН и у 20,4 % пациентов без острого нарушения функции почек ($p < 0,01$). Ранее диагностированная хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась чаще в группе наблюдения, чем в группе сравнения (75 и 16,3 % соответственно, $p < 0,001$). Хроническая сердечная недостаточность высокого (III–IV) функционального класса исходно была у 80 % больных КИН и у 32,7 % пациентов без острого нарушения функции почек ($p < 0,001$). Течение ОКСпСТ осложнилось развитием острой сердечной недостаточности

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Table 1. Comparative characteristics of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation

Признак Sign	ОКСпСТ с КИН ($n = 20$) STEACS with CIN ($n = 20$)	ОКСпСТ без КИН ($n = 98$) STEACS without CIN ($n = 98$)	p p
Возраст, лет ($M \pm SD$) Age, years ($M \pm SD$)	$69,8 \pm 9,31$	$58,4 \pm 6,18$	0,024
Возраст >75 лет, n (%) Age >75 years, n (%)	12 (60)	9 (9,2)	0,0001
Женский пол, n (%) Female, n (%)	9 (45)	26 (26,5)	0,101
Мужской пол, n (%) Male, n (%)	11 (55)	72 (73,5)	0,101
Курение, n (%) Smoking, n (%)	11 (55)	74 (75,5)	0,063
АГ, n (%) AH, n (%)	16 (80)	72 (73,4)	0,545
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	9 (45)	17 (17,3)	0,006
ПИКС, n (%) PICS, n (%)	10 (50)	19 (20,4)	0,003
ХБП, n (%) CKD, n (%)	15 (75)	16 (16,3)	0,000
ХСН III–IV ФК, n (%) CHF III–IV FC, n (%)	16 (80)	32 (32,7)	0,0001
ОСН (Killip III–IV), n (%) AHF (Killip III–IV), n (%)	18 (90)	10 (10,2)	0,0001
ФВ ЛЖ, % ($M \pm SD$) LVEF, % ($M \pm SD$)	$33,4 \pm 6,11$	$47,6 \pm 5,36$	0,039
ВАБК, n (%) IABC, n (%)	3 (15)	0	0,0001

Примечание. ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; КИН — контрастиндуцированная нефропатия; АГ — артериальная гипертензия; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ОСН — острая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Note. STEACS — acute coronary syndrome with ST-segment elevation; CIN — contrast-induced nephropathy; AH — arterial hypertension; PICS — postinfarction cardiosclerosis; CKD — chronic kidney disease; CHF — chronic heart failure; FC — functional class; AHF — acute heart failure; LVEF — left ventricular ejection fraction; IABC — intraaortic balloon counterpulsation.

Таблица 2. Показатели функции почек у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике после интервенционного вмешательства

Table 2. Indicators of renal function in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation in the dynamics after surgical intervention

Признак Sign		ОКСпST с КИН (n = 20) STEACS with CIN (n = 20)	ОКСпST без КИН (n = 98) STEACS without CIN (n = 98)	p' p'
Креатинин плазмы, мкмоль/л (M ± SD) Creatinine plasma, μmol/l (M ± SD)	Исходно At baseline	118,2 ± 12,12	97,8 ± 10,32	0,003
	Через 48 ч после ЧКВ 48 hours after PCI	152,2 ± 13,71	109,1 ± 11,42	0,001
	p ² p ²	0,001	0,003	
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (M ± SD) GFR, ml/min/1,73 m ² (M ± SD)	Исходно At baseline	52,2 ± 13,41	71,8 ± 12,53	0,001
	Через 48 ч после ЧКВ 48 hours after PCI	35,4 ± 14,11	66,3 ± 12,61	0,001
	p ² p ²	0,001	0,001	

Примечание. ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; КИН — контрастиндуцированная нефропатия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; p' в вертикальной строке — уровень различий показателей между группами ОКС с КИН и ОКС без КИН; p² в горизонтальных строках — различия показателей исходно и через 48 ч после чрескожного коронарного вмешательства в каждой из этих групп.

Note. STEACS — acute coronary syndrome with ST-segment elevation; CIN — contrast-induced nephropathy; GFR — glomerular filtration rate; PCI — percutaneous coronary intervention. The p' value shows the level of differences between the groups of ACS with CIN and ACS without CIN; the p² value shows the differences in the indicators initially and 48 hours after percutaneous coronary intervention in each of these groups.

(III–IV стадии по классификации Т. Killip) намного чаще у больных с острым почечным повреждением, нежели в группе без КИН (90 и 10,2 % соответственно, $p < 0,001$). В связи с этим 15 % пациентов из группы наблюдения для поддержания гемодинамики потребовалось проведение внутриаортальной баллонной контрпульсации перед началом ЧКВ. Фракция выброса левого желудочка в 1-е сутки заболевания была статистически значимо ниже у больных КИН, чем в группе сравнения ($33,4 \pm 6,11$ и $47,6 \pm 5,36$ % соответственно, $p < 0,05$).

Исходно до ЧКВ в группе больных с КИН по сравнению с пациентами без острого почечного повреждения уровень креатинина плазмы был значимо выше ($118,2 \pm 12,12$ и $97,8 \pm 10,32$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$), а СКФ — ниже ($52,2 \pm 13,41$ и $71,8 \pm 12,53$ мл/мин/1,73 м² соответственно, $p < 0,001$) (табл. 2). Причем число больных с ОКСпST с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группе с острой нефропатией составило 45 %, а среди пациентов без КИН — 15 % ($p < 0,001$). Изучив динамику плазменного креатинина и СКФ после экстренного интервенционного вмешательства у пациентов с ОКСпST, мы выявили, что оба показателя и в группе наблюдения, и в группе сравнения статистически значимо ухудшались через 48 ч после первичного ЧКВ, но у больных КИН эти изменения оказались более выраженными. Средний прирост креатинина в крови через 2 сут после интервенционного вмешательства у пациентов с КИН и без острого поврежде-

ния почек составил $34 \pm 5,51$ и $11,3 \pm 4,42$ мкмоль/л соответственно ($p < 0,001$). При этом 1 пациенту с острой нефропатией потребовалось проведение сеанса ультраплазмофильтрации с целью коррекции нарушения функции почек.

По результатам коронарографии у пациентов с ОКСпST с развившейся КИН после первичного ЧКВ достоверно чаще, чем у больных без острого почечного повреждения, наблюдалось трехсосудистое поражение коронарного русла (65 и 25,5 % соответственно, $p < 0,001$) (табл. 3). Частота однососудистого поражения в группе наблюдения составила 5 %, что значимо ниже, чем в группе сравнения (59,2 %). Кроме того, у больных КИН по сравнению с пациентами без острого нарушения функции почек отмечалось достоверно большее число стенозов ($3,1 \pm 1,11$ и $1,5 \pm 0,58$ соответственно, $p < 0,05$) и окклюзий ($1,13 \pm 0,48$ и $0,8 \pm 0,43$ соответственно, $p < 0,05$) коронарных артерий. Среднее количество стентов, имплантированных в симптомсвязанную коронарную артерию при первичном ЧКВ у больных с ОКСпST, в группе наблюдения составило $1,52 \pm 0,78$, а в группе сравнения — $1,1 \pm 0,62$ ($p < 0,05$). У пациентов с КИН был использован больший средний объем РКП, чем у больных без острого почечного повреждения ($282,3 \pm 7,21$ и $234,5 \pm 6,71$ мл соответственно, $p < 0,001$, различия были статистически значимы).

За время госпитализации скончался 1 пациент с ОКСпST из группы наблюдения из-за нарастающей острой левожелудочковой и острой почечной

Таблица 3. Характеристика морфологии поражения коронарного русла и первичного ЧКВ у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

Table 3. Characteristics of the morphology of coronary lesions and primary PCI in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation

Признак Sign	ОКСпST с КИН (n = 20) STEACS with CIN (n = 20)	ОКСпST без КИН (n = 98) STEACS without CIN (n = 98)	p
Однососудистое поражение, n (%) Single-vessel lesion, n (%)	1 (5)	58 (59,2)	0,0001
Двухсосудистое поражение, n (%) Two-vessel lesion, n (%)	6 (30)	15 (15,3)	0,119
Трехсосудистое поражение, n (%) Three-vessel lesion, n (%)	13 (65)	25 (25,5)	0,0005
Среднее число стенозов КА (M ± SD) Average number of stenoses CA (M ± SD)	3,1 ± 1,11	1,5 ± 0,58	0,035
Среднее число окклюзий КА (M ± SD) Average number of occlusions CA (M ± SD)	1,13 ± 0,48	0,8 ± 0,43	0,008
Количество имплантированных стентов (M ± SD) Number of stents implanted (M ± SD)	1,52 ± 0,78	1,1 ± 0,62	0,045
Объем используемого РКП, мл (M ± SD) The amount used of the RCP, ml (M ± SD)	282,3 ± 7,21	234,5 ± 6,71	0,0001

Примечание. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; КИН – контрастирующая нефропатия; КА – коронарная артерия; РКП – рентгеноконтрастный препарат.

Note. PCI – percutaneous coronary intervention; STEACS – acute coronary syndrome with ST-segment elevation; CIN – contrast-induced nephropathy; CA – coronary artery; RCP – radiopaque drug.

недостаточности, обусловленной в том числе КИН. Продолжительность пребывания в стационаре больных с ОКСпST с развившейся острой нефропатией и без нарушения функции почек после первичного ЧКВ составила $12,1 \pm 0,96$ и $10,2 \pm 1,11$ дня соответственно ($p < 0,05$). В течение 12 мес после экстренного интракоронарного вмешательства повторная госпитализация наблюдалась у 35 % пациентов с КИН и 4,1 % лиц группы сравнения ($p < 0,05$) и была связана с прогрессированием клиники ишемической болезни сердца.

Обсуждение

КИН – острое нарушение функции почек, возникающее в течение 48–72 ч после внутрисосудистого введения РКП. Больные с ОКСпST имеют более высокий риск развития КИН. Согласно данным различных авторов частота развития острого повреждения почек у больных с инфарктом миокарда достигает 50 % и в значительной степени зависит от критериев диагностики, контингента больных [6]. В нашем исследовании для диагностики КИН у больных с ОКСпST использовали рекомендации KDIGO, частота нефропатии составила 16,9 %.

Оценка степени риска развития КИН производится по шкале R. Mehran. Факторы риска развития острого повреждения почек могут быть связаны как с клинико-анамнестическими данными самого пациента, так и со свойствами РКП [1–4, 7]. ХБП – главный predisposing фактор КИН. Риск острого по-

вредного повреждения при ЧКВ увеличивается экспоненциально с ростом концентрации сывороточного креатинина и обратно пропорционален СКФ [8]. Кроме того, у пациентов с ОКСпST существует риск снижения фильтрационной функции почек. Даже среди больных, не получавших РКП, в 23,8 % случаев отмечается увеличение содержания креатинина в сыворотке крови [9]. В проанализированных нами группах больных с ОКСпST наблюдали, что КИН чаще развивалась у пациентов с наличием исходно ХБП, а также более высокого уровня креатинина в крови и низкой СКФ. Через 48 ч после ЧКВ в обеих группах значительно ухудшались показатели функции почек, однако у больных КИН эта динамика была наиболее выражена и соответствовала критериям острого почечного повреждения.

У пациентов с ОКСпST с развившейся острой нефропатией после первичного интервенционного вмешательства чаще встречались такие клинические признаки, как возраст старше 75 лет, наличие сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, постинфарктного кардиосклероза, ХБП, низкой фракции выброса левого желудочка, развитие острой сердечной недостаточности и потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсацией. Полученные результаты позволяют предположить их роль в развитии КИН у данной категории пациентов после первичного ЧКВ.

По результатам коронарографии у больных с ОКСпST с КИН чаще наблюдалось множественное, трехсосудистое поражение коронарного русла. Существует ряд

исследований, которые оценивают морфологию поражения венечных артерий как фактор риска развития острой нефропатии у пациентов с инфарктом миокарда после введения РКП [10]. Трехсосудистое поражение коронарного русла у больных с ОКСпСТ, по-видимому, может способствовать усугублению ишемии миокарда и тем самым — развитию нестабильной гемодинамики, которая, в свою очередь, сопровождается риском острого почечного повреждения.

К факторам риска КИН, связанным со свойствами РКП, относят высокую осмолярность, ионность, вязкость, объем и повторное введение в течение 24 ч контрастного вещества [5, 8]. В нашем исследовании были использованы контрастные средства одного класса — неионные низкоосмолярные мономеры (йоверсол и йогексол), которые характеризуются меньшим процентом развития нефропатии по сравнению с таковым при использовании высокоосмолярных контрастных средств. Вместе с тем в рандомизированном клиническом исследовании CARE не удалось выявить различий частоты развития КИН у больных группы высокого сердечно-сосудистого риска при проведении ЧКВ с использованием РКП с различной осмолярностью [11].

Объем вводимого контраста при ЧКВ рассчитывается по формуле:

$$5 \text{ мл} \times [\text{масса тела (кг)} / \text{Сг сыворотки (mg/dl)}],$$

где Сг — креатинин сыворотки (mg/dl), $\text{mg/dl} = \text{мкмоль/л} \times 0,0113$. По данным некоторых авторов, при использовании данной формулы КИН развивалась лишь в 2 % случаев, а при бесконтрольном введении РКП — у 26 % больных [12]. У исследуемых нами пациентов с ОКСпСТ в группе с острым почечным повреждением при первичном ЧКВ использовался значимо больший средний объем РКП.

На основании полученных результатов отмечено, что больным с ОКСпСТ, у которых развилась КИН, чаще, чем в группе сравнения, выполнялось множественное стентирование коронарных артерий. Развитие острого почечного повреждения при имплантации в венечные артерии 2 и более стентов, вероятно, можно объяснить в том числе и использованием при вмешательстве большего количества РКП.

Результаты ряда исследований подтверждают неблагоприятное прогностическое значение КИН. Острое повреждение почек после ЧКВ ассоциируется с более

продолжительным пребыванием в стационаре и большей частотой повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием ХБП, необходимостью проведения гемодиализа и высокой смертностью как в течение госпитализации, так и после выписки больного из стационара [8–10]. Изучаемые нами пациенты с КИН имели более продолжительные сроки стационарного лечения по сравнению с больными без острого нарушения функции почек. Динамическое наблюдение в течение 12 мес после ЧКВ показало, что пациенты с развившейся острой нефропатией чаще были повторно госпитализированы в связи с прогрессированием клинической картины ишемической болезни сердца. Можно предположить, что полученные результаты обусловлены не только влиянием КИН, но и клинико-морфологическими особенностями больных из группы наблюдения, описанными выше, в том числе сопутствующим сахарным диабетом и множественным поражением венечного русла.

Заключение

Контрастиндуцированная нефропатия у пациентов с ОКСпСТ после первичного ЧКВ чаще наблюдалась при наличии следующих клинико-анамнестических признаков: возраст старше 75 лет, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, ХБП, низкая фракция выброса левого желудочка и СКФ, исходно высокий уровень плазменного креатинина, развитие острой сердечной недостаточности и потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации. Кроме того, показатели, ассоциированные с интервенционным вмешательством, такие как объем используемого РКП, частота трехсосудистого поражения венечного русла и количество имплантированных стентов, были значимо выше у больных с острым повреждением почек. У пациентов с ОКСпСТ с развившейся КИН увеличивались длительность пребывания в стационаре и частота повторных госпитализаций в течение 12 мес после ЧКВ, обусловленных прогрессированием ишемической болезни сердца. Таким образом, выявление наиболее ранних и независимых предикторов развития острого почечного повреждения, усовершенствование алгоритма диагностики и решение вопроса профилактики КИН у больных с ОКСпСТ, подвергнутых первичному ЧКВ, остаются актуальными в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Туренко О.И., Лебедева А.Ю., Гордеев И.Г., Волон Н.А. Проблема контрастиндуцированной нефропатии в кардиологии. Российский кардиологический журнал 2011;89(30):78–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2011-3-78-86. [Turenko O.I., Lebedeva A.Yu., Gordeev I.G., Volon N.A. The Problem of contrast-induced nephropathy in cardiology. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2011;89(30):78–86. (In Russ.)].
2. Калаева В.В., Каретникова В.Н., Осокина А.В. и др. Факторы риска контрастиндуцированной нефропатии у больных с инфарктом миокарда. Клиническая медицина 2014;(9):39–45. [Kalaeva V.V., Karetnikova V.N., Osokina A.V. et al. Risk factors of contrast-induced nephropathy in patients with myocardial infarction. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2014;(9):39–45. (In Russ.)].
3. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2(1):6. DOI: 10.1038/kisup.2012.6.
4. Watabe H., Sato A., Hoshi T. et al. Association of contrast-induced acute kidney injury with long-term cardiovascular events in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease undergoing emergent percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2014;174(1):57–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.03.146.
5. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. Russian Electronic Journal of Radiology 2011;1(4):27–32. [Domaradskaya A.I. Contrast-induced nephropathy: risk factors. REJR 2011;1(4):27–32. (In Russ.)].
6. Мензоров М.В., Шутон А.М., Серов В.А. и др. Острое повреждение почек у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Нефрология 2012;16(1):40–4. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-40-44. [Menzorov M.V., Shutov A.M., Serov V.A. et al. Acute kidney injury et patients with ST-elevated myocardial infarction. Nephrologiya = Nephrology 2012;16(1):40–4. (In Russ.)].
7. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E.A. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. Development and Initial Validation. J Am Coll Cardiol 2004;44(7):1393–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
8. Marenzi G., Assaneli E., Campodonico J. et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. Ann Intern Med 2009;150(3):170–7. DOI: 10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00006.
9. Ватутин Н.Т., Зинкович М.И., Шевелек А.Н. Распространенность нарушения функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом. Архив внутренней медицины 2015;23(3):30–2. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-3-30-32. [Vatutin N.T., Zinkevich M.I., Shevelek A.N. Prevalence of renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome. Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of internal medicine 2015;23(3):30–2. (In Russ.)].
10. Shacham Y., Steinvil A., Arbel Y. Acute kidney injury among ST elevation myocardial infarction patients treated by primary percutaneous coronary intervention: a multifactorial entity. J Nephrol 2016;29(2):169–74. DOI: 10.1007/s40620-015-0255-4.
11. Tepel M., Aspelin P., Lameire N. Contrast-induced nephropathy. A clinical and evidence-based approach. Circulation 2006;113(14):1799–806. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595090.
12. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 2006;354(4):1853–5. DOI: 10.1056/NEJMc060405.

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.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ORCID of authors:

О.В. Арсеничева/O.V. Arsenicheva: <https://orcid.org/0000-0001-6980-7943>

Н.Н. Шапова/N.N. Shchapova: <https://orcid.org/0000-0002-4698-5955>

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЛЕФАРСПАЗМА

А.Р. Артеменко^{1,2}, О.А. Шавловская¹, Э.Р. Мхитарян²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 129226 Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Контакты: Ада Равильевна Артеменко aartemenko@gmail.com

Блефароспазм (БС) является одним из заболеваний, которые проявляются исключительно непроизвольными движениями в лице (лицевыми гиперкинезами). Типичные клинические проявления БС — зажмуривание или усиленное моргание. В дебюте заболевания пациенты нередко жалуются на неприятные ощущения раздражения, инородного тела, зуда, сухости в глазах, а также на частое моргание. Характерной чертой БС считается его динамичность: 1) усиление при эмоциональном напряжении, в стрессовых ситуациях, при усталости, зрительном напряжении (чтении), при ярком свете; 2) исчезновение во сне; 3) уменьшение после пробуждения; 4) влияние «корректирующих жестов» — прикосновения к коже век, параорбитальных областей и межбровья, ношение очков, жевание или рассасывание конфеты, другие произвольные движения. «Золотым стандартом» в лечении БС принято считать ботулинотерапию — инъекции ботулинического токсина типа А (БТА), в частности препарата Релатокс, эффективность которого продемонстрирована в клинических исследованиях. Инъекции БТА выполняют в основном в круговую мышцу глаза, поверхностно, в верхнее, нижнее веко и у наружного угла глаза. Клинический эффект проявляется быстро, уже в первую неделю после инъекции, и длится 3 мес и более. Случаи неэффективности ботулинотерапии при лечении БС и других лицевых гиперкинезов отмечаются крайне редко.

В статье описываются основные клинические проявления БС, схемы проведения инъекций БТА, нежелательные явления при использовании БТА. Электромиографическая оценка не является обязательным критерием эффективности БТА при лечении БС, но необходима при экспертизе в случаях неэффективности, нежелательных явлений или осложнений ботулинотерапии. Особый акцент сделан на строгое соблюдение рекомендованных доз инъекций БТА, а также подчеркивается, что обязательным является проведение инъекций сертифицированным специалистом. Ботулинотерапия для страдающих БС лиц — высокоэффективный и в большинстве случаев пока безальтернативный метод лечения с хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: лицевые гиперкинезы, дистония, краниальная дистония, блефароспазм, мимические мышцы, ботулинический токсин, ботулинотерапия, нежелательные явления, Релатокс

Для цитирования: Артеменко А.Р., Шавловская О.А., Мхитарян Э.Р. Актуальные вопросы применения ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма. Клиницист 2019;13(3–4):43–52.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-43-52

SPECIFICITY OF USING BOTULINIC TOXIN TYPE A FOR BLEPHAROSPASM TREATMENT

A.R. Artemenko^{1,2}, O.A. Shavlovskaya¹, E.R. Mkhitarayan²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Build 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology of Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 129226, 16. 1st Leonova St., Moscow, Russia

Blepharospasm (BS) is one of the diseases characterized exclusively by involuntary face movements (facial hyperkinesis). Typical clinical manifestations include squinting or increased blinking. Among frequent patients' complains at the disease onset are unpleasant irritations, a foreign body sensation, itching, dry eyes, and frequent blinking. Dynamism is a typical BS feature: 1) it increases during emotional stress, in stressful situations, during fatigue, eye strain (reading), in bright light; 2) disappears while sleeping; 3) decreases after waking up; 4) «corrective gestures», such as touching skin of the eyelids, paraorbital regions and glabellar region, wearing glasses, chewing or absorbing sweets, other arbitrary movements, affect BS. Botulinum therapy (botulinum toxin type A (BtA) injections, in particular using Relatox, the effectiveness of which has been demonstrated in clinical studies) is considered the «gold standard» in BS treatment. BtA is injected mainly into the orbicular muscle of eye, superficially, into the upper, lower eyelids and outer eye corner. The clinical effect occurs quickly, already in the first week after injection and lasts 3 months or more. Cases of botulinum therapy inefficiency in treating BS and other facial hyperkinesis are extremely rare.

The article describes BS main clinical aspects, BtA injection schemes as well as adverse events during the therapy. Electromyography is not mandatory to assess BtA effectiveness in BS treatment, but it is necessary in cases of inefficient therapy, adverse events or the therapy complications. It is particularly important to strictly comply with recommended BtA doses, and that the drug is injected by a certified specialist only. Botulinum therapy for BS patients is a highly effective and, in most cases, the only treatment with a good safety profile.

Key words: facial hyperkinesis, dystonia, cranial dystonia, blepharospasm, facial muscles, botulinum toxin, botulinum therapy, adverse events, Relatox

For citation: Artemenko A.R., Shavlovskaya O.A., Mkhitarian E.R. Specificity of using botulinic toxin type A for blepharospasm treatment. *Klinisist* 2019;13(3–4):43–52. (In Russ.).

Введение

Клиническое применение уникальных терапевтических препаратов на основе вырабатываемых микроорганизмами молекул является одной из особенностей медицины сегодняшнего дня. Наиболее ярким примером такого успешного использования природных белковых веществ считаются лекарственные препараты ботулинического токсина типа А (БТА), содержащие минимальное количество продуцируемого бактерией *Clostridium botulinum* токсина. БТА обладает высокой тропностью к нервной системе и поэтому еще называется нейротоксином [1].

«Все есть яд, и все есть лекарство; и только доза делает одно другим». Это высказывание Парацельса всецело относится к БТА. В больших количествах это вещество вызывает тяжелое отравление, известное как ботулизм. В ничтожно малых количествах (нанogramмы) БТА действует как уникальное лекарство, оказывая предсказуемое по силе, длительности и распространенности воздействие на 3 вида периферических нервных волокон: двигательные, вегетативные и болевые.

Понимание механизма действия БТА привело к его широкому применению в качестве лекарственного средства при различных патологических состояниях, проявляющихся повышением мышечного тонуса (спастичностью) или непроизвольными движениями мышц (гиперкинезами), а также гиперфункцией экзокринных желез и хроническими болевыми расстройствами.

Основные характеристики ботулинического токсина типа А

Ботулинический токсин типа А является сложной по строению крупной белковой молекулой с массой 900 кДа, обладает металлопротеиназной активностью, расщепляя транспортный белок SNAP-25 (synaptosomal-associated protein, 25-kD). В результате нарушается холинергическая передача за счет блокады высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах, а также блокируется высвобождение болевых нейромедиаторов (кальцитонин-ген-родственный пептид, субстанция Р и др.) в терминалах чувствительных волокон [2]. Это приводит к релаксации мышц, уменьшению секреции желез или регрессу хронической боли. Клинические эффекты

проявляются обычно в течение первой недели и сохраняются не менее 3 мес.

Из 6 лекарственных препаратов БТА, одобренных для клинического применения в нашей стране, только один производится в России – Релатокс (АО «НПО Микроген») [3]. Релатокс содержит БТА в комплексе с гемагглютинином, очищенным методом гель-хроматографии, в виде лиофилизата для приготовления раствора для инъекций.

Е.В. Плотниковой и В.Д. Елькиным показана клиническая эффективность препарата при блефароспазме: добровольцы с блефароспазмом, получавшие Релатокс и Ботокс, демонстрировали достоверное уменьшение степени выраженности гиперкинеза (более чем на 1 балл по шкале Скотта). Выраженный клинический эффект от введения препарата проявлялся в интервале от 2 до 14 дней после инъекции и продолжался в течение 4–6 мес.

Эффективность препарата оценивалась добровольцами самостоятельно, а также объективно – врачом-исследователем по шкале Скотта. Добровольцы обеих групп субъективно оценили эффект препарата Релатокс как удовлетворительный, существенный и полный. Кроме того, 3 добровольца основной группы, которые ранее получали лечение другими препаратами ботулотоксина, отметили, что лечебный эффект Релатокса был более выраженным и продолжительным [4].

Применение Релатокса показано у взрослых (блефароспазм, постинсультная спастичность мышц верхней конечности, мимические морщины, аксиллярный гипергидроз) и у детей (спастичность верхней и нижней конечностей при детском церебральном параличе у детей в возрасте 13–17 лет).

Клинические проявления блефароспазма

Блефароспазм (БС) является одним из заболеваний, которые проявляются исключительно непроизвольными движениями в лице (лицевыми гиперкинезами). БС встречается со средней частотой 5 (от 1,6 до 30) случаев на 100 тыс. населения и рассматривается как форма первичной краниальной дистонии, которая дебютирует обычно в возрасте от 40 до 60 лет [5]. Непроизвольные движения при БС носят локальный характер, захватывая только лицо, поэтому относятся к фокальным дистониям.



Рис. 1. Картина «Зевака», Питер Брейгель Старший, 1563 г.
Fig. 1. "Yawning Man", Pieter Bruegel de Oude, 1563.

Типичные проявления БС — зажмуривание или усиленное моргание. Но в дебюте заболевания пациенты могут жаловаться на неприятные ощущения раздражения, инородного тела, зуда, сухости в глазах, а также на частое моргание [6]. В дебюте БС выраженность двигательных нарушений может быть асимметрична (например, один глаз зажмуривается в большей степени, чем другой), но всегда вовлекаются оба глаза.

Характерной чертой БС считается его динамичность [7]:

- усиление при эмоциональном напряжении, в стрессовых ситуациях, при усталости, зрительном напряжении (чтении), при ярком свете;
- исчезновение во сне;
- уменьшение после пробуждения;
- влияние «корректирующих жестов» — прикосновения к коже век, параорбитальных областей и межбровья, ношение очков, жевание или рассасывание конфеты и другие произвольные движения.

В тяжелых случаях возможно развитие феномена «функциональной слепоты» из-за постоянно закрытых глаз. Причиной этого состояния нередко является сочетание БС с другим двигательным расстройством — апраксией открывания век (нарушением процесса инициации движения — подъема верхнего века после его опускания) [8].

Примерно у половины пациентов заболевание прогрессирует и проявляется дистоническими гиперкинезами не только в верхней (области глаз, межбровья, носа и лба), но и в нижней половине лица, полости рта, гортани, глотке, шее [8]. Такое сочетание БС с другой формой краниальной дистонии — оромандибулярной



Рис. 2. Точки введения препарата при блефароспазме
Fig. 2. Injection points in blepharospasm patients

дистонией — носит название «синдром Мейжа», или «лицевой параспазм», типичные проявления которого запечатлены на известной картине Питера Брейгеля Старшего «Зевака» (1563 г.) (рис. 1).

В лечении БС заболевания «золотым стандартом» являются инъекции БТА (ботулинотерапия) [9]. Локальное введение БТА в целевую зону может считаться таргетной терапией лицевого гиперкинеза с высочайшей эффективностью и безопасностью [10].

Методика введения ботулинического токсина типа А при блефароспазме

Инъекции выполняются в круговую мышцу глаза, поверхностно, шприцем с иглой 28–30 G в верхнее веко (2 точки), нижнее веко (1 точка в наружной половине века) и у наружного угла глаза (1 точка) (рис. 2). В каждую точку вводят от 2 до 5 ЕД. Инъекции выполняются билатерально. Средняя суммарная доза на каждую сторону составляет 15–25 ЕД и, соответственно, на процедуру — 30–50 ЕД.

Клинический эффект проявляется быстро, уже в первую неделю после инъекции (в период от 2 до 14 дней) и длится 3 мес и более (4–6 мес).

Эффективность ботулинического токсина типа А при блефароспазме

Оценка эффективности ботулинотерапии при лечении БС обычно проводится по самоотчетам пациентов, его родственников и на основании мнения лечащего врача. Применение клинических оценочных шкал (например, Шкала оценки блефароспазма Jankovich/JRS, Функциональная шкала оценки повседневной активности при блефароспазме/BSDI) позволяет объективизировать состояние пациента и эффективность лечения. Видео- и фоторегистрация, выполненные по определенному протоколу, служат удобными

методами документального подтверждения состояния пациента до лечения и в любые сроки после лечения. Электромиографическая оценка не является обязательным критерием эффективности БТА при лечении БС, но необходима при экспертизе в случаях неэффективности, нежелательных явлений (НЯ) [11, 12] или осложнений ботулинотерапии.

В случае отсутствия эффекта от первой процедуры ботулинотерапии рекомендуется через 1 мес после инъекции выполнить следующие действия [3].

1. Подтвердить наличие эффекта БТА в инъецированных мышцах клинически (осмотр опытным специалистом) и инструментально (электромиографическое исследование инъецированных мышц).
2. Проанализировать вероятные причины неэффективности (неадекватный выбор доз и/или точек инъекций, неправильная техника введения, вторичная иммунорезистентность/формирование нейтрализующих антител и др.).
3. Повторно оценить целесообразность ботулинотерапии.

Если первая процедура ботулинотерапии оказалась неэффективной или недостаточно эффективной, но не вызвала каких-либо НЯ, то вторая процедура инъекций должна проводиться с учетом анализа причин неэффективности (скорректированные дозы/точки/техника инъекций). Необходимо соблюдать установленный

интервал между процедурами — не менее 3 мес. Если после повторных введений препарата эффект все-таки отсутствует, следует применять иные методы лечения.

Нужно отметить, что в условиях реальной клинической практики случаи неэффективности ботулинотерапии при лечении БС и других лицевых гиперкинезов отмечаются крайне редко.

Причины нежелательных явлений при лечении ботулиническим токсином типа А

Чаше сталкиваемся с различными НЯ или осложнениями вследствие неадекватного выбора врачами доз и/или точек инъекций, неправильной техники введения, что проявляется избыточным действием препарата, развитием асимметрии лица или другими симптомами, особенно при одновременном дополнительном введении БТА в другие зоны лица (см. таблицу).

Возможные клинические нежелательные явления при применении ботулинического токсина типа А

Среди множества НЯ ботулинотерапии (см. таблицу) наибольшее беспокойство пациентов и врачей вызывает развитие птоза [15]. Этим термином могут обозначаться состояния, вызываемые различными причинами, с отличающимися подходами к лечению и профилактике (рис. 3).



Рис. 3. Птоз, различные варианты: а — отсутствие птоза; б — птоз века с компенсаторной избыточной активностью лобной мышцы; в — псевдоптоз; г — опущение (птоз) брови; д — медиальный птоз брови с компенсаторным поднятием наружной части брови

Fig. 3. Ptosis, various types: а — no ptosis; б — ptosis of the eyelid with compensatory excessively active occipitofrontalis muscle; в — pseudoptosis; г — eyebrow drooping (ptosis); д — medial eyebrow ptosis with a compensatory raised outer part of the eyebrow

Некоторые возможные локальные нежелательные явления при инъекциях ботулинического токсина типа А на лице [13, 14]

Some possible local adverse events after facial injections of botulinum toxin type A [13, 14]

Нежелательное явление Adverse event	Причина Cause	Лечение Treatment	Профилактика Prevention
Птоз верхнего века Ptosis of the upper eyelid	Слабость мышцы, поднимающей верхнее веко, вследствие диффузии препарата БТА при инъекции: – в межбровную область; – в область у наружного края брови (при направлении иглы к зрачковой линии); – в надбровную область; – область под бровью. Условие: значительное превышение дозы БТА. Всегда развивается при введении в верхнее веко по зрачковой линии (проекция мышцы, поднимающей верхнее веко) Weaken elevator muscle of the upper eyelid due to BtA diffusion during injection into: – glabellar region; – area near the outer eyebrow edge (with the needle pointing towards the pupil line) – superciliary area; – area under the eyebrow. Condition: a significant BtA overdosing. Always develops when injected into the upper eyelid along the pupil line (projection of the elevator muscle of the upper eyelid)	Эффективного лечения нет. Регрессирует в течение 1 мес. Не доказан эффект: витамины группы В, АХЭ препараты (прозерин, нейромидин), апроклониidinовые глазные капли, капли с фенирамина maleatom, миостимуляция, микротоки, баня/сауна, массаж, занятия спортом, антибиотики и др. No effective treatment. Regresses within 1 month. Effectiveness is not proven for: B vitamins, AChE drugs (proserin, neuromidine), aproclonidin eye drops, drops with pheniramine maleate, myostimulation, microcurrents, bath/sauna, massage, sports, antibiotics, etc.	Соблюдение техники, рекомендуемых доз и сроков инъекций Compliance with injection technique and timing, as well as dosing
Опушение бровей Drooping eyebrows	Избыточная слабость внутренней и наружной частей лобной мышцы, особенно при сохранении активности мышц – депрессоров зоны межбровья Excessively weak internal and external parts of the occipitofrontalis muscle, especially with active depressors of the “glabellar complex”	Регрессирует в течение 1 мес. Дополнительного лечения не требуется Regresses within 1 month. No additional treatment required	Избегать высоких доз. Не вводить препарат в нижней половине лба и непосредственно над бровями Avoid high doses. Do not inject the drug in the lower half of the forehead and directly above the eyebrows
Асимметрия лица, в том числе асимметрия бровей Facial asymmetry, including eyebrow asymmetry	Несимметричность точек инъекций; недоучет неврологической патологии Asymmetrical injection points; neurological pathology underestimation	Регрессирует в течение 1 мес. Возможна частичная коррекция дополнительными инъекциями Regresses within 1 month. Partial correction is possible with additional injections	Симметричность билатеральных инъекций. Коррекция схемы с учетом неврологической патологии Symmetrical bilateral injections. Scheme correction taking into account neurological pathology
Отек мягких тканей периорбитальной области Soft tissue edema in the periorbital region	Нарушение дренажной функции при слабости круговой мышцы глаза с затруднением венозного оттока и лимфостазом Violated drainage function with weakened orbicularis oculi muscle and obstructed venous outflow and lymphostasis	Регрессирует в течение 1 мес без лечения. Возможно симптоматическое лечение: препараты с вено-тоническим и дезагрегантным действием, диуретики, микротоки, лимфодренажный массаж. Эффективность глюкокортикоидов не доказана Regresses within 1 month without treatment. Expected treatment is possible using: vein tonic and antiplatelet drugs, diuretics, microcurrents, lymphatic drainage massage. Effectiveness of glucocorticoids is not proven	С осторожностью выполнять инъекции в круговую мышцу глаза пациентам группы риска: этнические азиаты, с выраженным дерматохализом, низким тонусом круговой мышцы глаза. Использовать низкие дозы БТА (не более 1/2 от рекомендованной) Safe injections into the orbicular muscle of eye for the following risk groups: ethnic Asians, patients with severe dermatochalasis, low tonus of the orbicular muscle of eye. Use BtA low doses (not more than 1/2 of the recommended)

Продолжение таблицы

Continuation of table

Нежелательное явление Adverse event	Причина Cause	Лечение Treatment	Профилактика Prevention
Брови «доми-ком» («брови Мефистофеля», «брови Спока») High eyebrows (Mephisto brows, Spock brows)	Нарушение реципрокных взаимодействий наружной и внутренней частей лобной мышцы: подъем наружной части брови из-за избыточной активности наружной части лобной мышцы при расслаблении внутренней порции этой мышцы Violated reciprocal interactions of the external and internal parts of the occipitofrontalis muscle: raised external part of the eyebrow due to excessively active external part of the occipitofrontalis muscle while relaxed internal part of the muscle	Дополнительное ведение БТА в наружную часть лобной мышцы (на расстоянии примерно 2 см над бровью) Additional BtA injection into the external part of the occipitofrontalis muscle (at about 2 cm above the eyebrow)	Введение препарата в обе порции лобной мышцы (внутреннюю и наружную) Drug injection into both parts of the occipitofrontalis muscle (internal and external ones)
Боль в месте инъекции Pain at the injection site	Раздражение болевых рецепторов во время инъекции в результате травматизации иглой кожи, надкостницы, нервных стволов, фасций, кровеносных сосудов Irritated pain receptors during injection as a result of needle injuries to the skin, periosteum, nerve trunks, fascia, blood vessels	Возникает в момент инъекции и постепенно регрессирует (обычно в течение нескольких минут, но возможно нескольких дней). При необходимости прием нестероидных противовоспалительных средств. При сильной продолжительной боли — консультация невролога Occurs during injection and gradually regresses (usually within minutes, sometimes several days). If necessary use nonsteroidal anti-inflammatory drugs. With severe prolonged pain, consult a neurologist	Соблюдение техники инъекций. Локальная анестезия (у тревожных пациентов, с хронической болью и низким болевым порогом). Избегать контакта иглы с костью. Хорошо знать анатомию ветвей черепных нервов для избегания контактов иглы с нервом в опасных зонах Compliance with injection technology. Local anesthesia (in anxious patients, with chronic pain and low pain threshold). Avoid needle contact with bone. Good knowledge of anatomy of cranial nerves branches to avoid needle contact with nerves in dangerous areas is necessary
Эритема в месте инъекции Injection erythema	Травматизация иглой в момент инъекции. Чувствительная кожа Needle injury at the injection. Sensitive skin	Регрессирует в течение 10–15 мин. Редко — прием антиаллергических препаратов Regresses within 10–15 minutes. Rarely use of antihistamine drugs	При выраженной эритеме — предварительный прием противоаллергических препаратов With severe erythema — a preliminary antihistamine drugs intake
Кожная аллергическая реакция в месте инъекции Skin allergy at the injection site	Реакция на входящие в состав препарата: — БТА; — вспомогательные вещества (альбумин плазмы человека, желатин, простые сахара и др.); — консервант в физиологическом растворе, которым восстанавливался препарат (добавляется редко) Reaction to the drug components: — BtA; — auxiliary substances (human plasma albumin, gelatin, simple sugars, etc.); — preservative in saline solution, used to restore the drug (added rarely)	Регрессирует в течение нескольких дней. Применение противоаллергических препаратов Regresses within several days. Using antihistamine drugs	Уточнение аллергического анамнеза пациента. Смена препарата при аллергии на вспомогательные вещества. Применение физиологического раствора без консерванта Specifying patient's allergic history. Drug replacement with allergies to excipients. Using saline without a preservative

Продолжение таблицы
Continuation of table

Нежелательное явление Adverse event	Причина Cause	Лечение Treatment	Профилактика Prevention
Кожная аллергическая реакция в месте инъекции Skin allergy at the injection site	Реакция на местный анестетик (крем, мазь) Reaction to a local anesthetic (cream, ointment)	Регрессирует в течение 1–3 дней. Редко — прием противоаллергических препаратов Regresses within 1–3 days. Rarely taking antihistamine drugs	Уточнение аллергического анамнеза пациента. Проведение инъекций без анестезии Specifying patient's allergic history. Injections without anesthesia
	Реакция на охлаждение зоны инъекций (холодовая аллергия) Reaction to cooling the injection zone (cold allergy)	Регрессирует в течение нескольких дней. Применение противоаллергических препаратов Regresses within several days. Using antihistamine drugs	Уточнение аллергического анамнеза пациента. Избегать охлаждения мест инъекций Specifying patient's allergic history. Avoid cooling injection sites
Гематомы в месте инъекций Injection hematomas	Травматизация иглой в момент инъекции. Инъекции в зоне сосудистых сплетений кожи. Использование толстых игл. Прием антикоагулянтов, дезагрегантов. Заболевания системы свертываемости крови. Время инъекции совпадает с менструацией. Высокое артериальное давление у пациента во время инъекции Needle injury at the time of injection. Injections in the area of the skin vascular plexuses. Using thick needles. Taking anticoagulants, antiplatelet drugs. Blood coagulation system diseases. The injection time coincides with menstruation. High blood pressure during injection	Прижать пальцем точку инъекций до остановки кровотечения. Местное охлаждение (пузырь со льдом) Press the injection point with your finger until the bleeding stops. Local cooling (ice pack)	Использование тонких игл. Особая осторожность при инъекциях в зоне сосудистых сплетений. Использование метода микропапул для снижения риска травматизации в зоне сосудистых сплетений периорбитальной области. Планирование даты инъекций (избегать периодов гипокоагуляции у женщин фертильного возраста — перед наступлением менструации и во время нее). Контроль артериального давления Using thin needles. Particular caution when injecting in the area of the ascular plexus. Using micropapule method to reduce the risk of injury in the area of the vascular plexus in the periorbital region. Planned injection date (avoid periods of hypocoagulation in women of childbearing age — before and during menstruation). Blood pressure control
Сухость глаза Dry eyes	Нарушение работы слезной железы (уменьшение продукции слезной жидкости) из-за введения препарата в проекции слезной железы или диффузия препарата в зону железы и/или урежение моргания Lacrimal gland lesion (decreased production of lacrimal fluid) due to drug injection into lacrimal gland projection or drug diffusion into the gland zone and/or reduced blinking	Регрессирует в течение 1–2 мес. Показано применение искусственной слезы Regresses within 1–2 months. Using artificial tears.	Соблюдение техники инъекций. Избегать инъекций в проекции слезной железы. Не вводить большие дозы в круговую мышцу глаза Compliance with injection technology. Avoid injections into the lacrimal gland projection. Do not inject high doses into the orbicular muscle of eye

Окончание таблицы

The end of table

Нежелательное явление Adverse event	Причина Cause	Лечение Treatment	Профилактика Prevention
Слезотечение Lacrimation	Нарушение отведения слезной жидкости из конъюнктивальной полости из-за ослабления «слезного насоса». Введение препарата или его диффузия в область внутреннего угла нижнего века (претарзальную часть круговой мышцы глаза) Violation of lacrimal drainage from the conjunctival cavity due to weaken "lacrimal pump". Drug injection or its diffusion into the inner corner of the lower eyelid (pretarsal part of the orbicular muscle of eye)	Регрессирует в течение 2–4 нед без лечения Regresses within 2–4 weeks without treatment	Соблюдение техники инъекций. Избегать инъекций в проекции внутреннего угла нижнего века Compliance with injection technology. Avoid injections into the projection of the inner corner of the lower eyelid
Изменение формы и ширины глазной щели Changed shape and width of the palpebral fissure	Слабость круговой мышцы глаза с расширением глазной щели, формированием «круглого глаза», урежением и замедлением моргания Weak orbicular muscle of eye together with the expansion of the palpebral fissure, «round eye» formation, reduced and slowed blinking	Регрессирует в течение 1 мес без лечения Regresses within 1 month without treatment	Соблюдение техники и доз при инъекции в круговую мышцу глаза. Избегать введения в претарзальную часть нижнего века Compliance with the technique and doses when injected into the orbicular muscle of eye. Avoid injections into the pretarsal part of the lower eyelid
Эктропион нижнего века Ectropion of the lower eyelid	Избыточная слабость круговой мышцы глаза области нижнего века вследствие большой дозы Excessively weaken orbicular muscle of eye in the lower eyelid due to the large dose	Регрессирует в течение 1 мес без лечения Regresses within 1 month without treatment.	Избегать введения в претарзальную часть нижнего века Avoid injections into the pretarsal part of the lower eyelid
Двоение Ectropion of the lower eyelid	Значительное превышение дозы. Диффузия препарата с нарушением функции наружных прямых и косых мышц глаза. Введение препарата в область проекции прямых мышц глаза без учета анатомии границ костных стенок орбиты Significant dose excess. Drug diffusion followed by impaired function of the lateral rectus and oblique eye muscles. Drug injection into the projection area of the rectus muscles of the eye, without taking into account the anatomy of the orbit bones	Эффективного лечения нет. Регрессирует в течение 1 мес. Не доказан эффект: витамины группы В, препараты АХЭ (прозерин, нейромидин), баня/сауна, антибиотики и др. No effective treatment. Regresses within 1 month. Effectiveness is not proven for: B vitamins, AChE drugs (proserin, neuromidine), bath/sauna, antibiotics, etc.	Соблюдение техники, рекомендуемых доз при инъекциях в зонах: — межбровья; — наружного края брови; — над бровью; — под бровью Compliance with the technique and recommended doses in the following areas: — eyebrows; — the outer edge of the eyebrow; — over the eyebrow; — under the eyebrow

Примечание. БТА — ботулинический токсин типа А; АХЭ — антихолинэстеразные препараты.

Note. BtA — botulinum toxin type A; AChE — anticholinesterase inhibitors.

Истинный птоз верхнего века проявляется опущением верхнего века вследствие слабости мышцы, поднимающей верхнее веко. Одновременно отмечается компенсаторная активация лобной мышцы с поднятием брови вверх. Истинный птоз разви-

вается крайне редко, в основном связан со значительным превышением дозы БТА при введении в межбровье, в зоны непосредственно над и под бровью, у наружного края брови, с последующей диффузией препарата в мышцу, поднимающую бровь.

Птоз всегда развивается при инъекции в верхнее веко по зрачковой линии, когда препарат попадает непосредственно в мышцу, поднимающую верхнее веко (см. таблицу).

Птоз развивается не сразу, обычно через 3–7 дней после процедуры ботулинотерапии. Выраженность его может нарастать еще несколько дней, но уже с 14-го дня отмечается стабилизация состояния. Регрессирует птоз без какого-либо лечения постепенно в течение 1, редко 2 мес. Характерно полное восстановление функции мышцы, поднимающей верхнее веко, без какого-либо остаточного моторного дефицита.

Эффективного лечения большинства НЯ нет, поэтому наибольшее значение имеет профилактика их возникновения. Необходимо знание анатомии и физиологии зоны лица, головы и шеи, так же как особенностей самого метода ботулинотерапии и действия лекарственного препарата БТА, и владение практическими навыками ботулинотерапии [16].

Немаловажная роль в этом отводится обучению специалистов по ботулинотерапии, особенностью которого, помимо теоретической подготовки, является акцент на клинических разборах с анализом фото- и видеоматериалов из личного архива преподавателя, получении практических навыков с выполнением инъекций на муляжах под контролем опытного наставника и обязательной демонстрацией процедуры инъекций пациентам с БС.

Для безопасности инъекций БТА необходимо строго соблюдать рекомендованные дозы [17], технику и предписанные сроки инъекций, а также учитывать

общие противопоказания к методу ботулинотерапии (возраст до 18 лет, воспалительный процесс в месте инъекции, острая фаза инфекционных или неинфекционных заболеваний, в том числе с гипертермией, повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность и грудное вскармливание) и специальные противопоказания (медицинские ограничения) при лечении БС (выраженный гравитационный птоз мягких тканей лица, выраженные грыжи в области верхнего и нижнего века, период до 3 мес после хирургической операции на лице) [18, 19].

Заключение

Необходимо еще раз отметить, что в терапии БС «золотым стандартом» остается ботулинотерапия — метод лечения локальными инъекциями лекарственных препаратов БТА, в частности доказавшим эффективность и безопасность у взрослых пациентов отечественным препаратом Релатокс. Для страдающих БС лиц ботулинотерапия является высокоэффективным и в большинстве случаев пока безальтернативным методом лечения. Но, как любой высокоточный инструмент, метод проявляет свои возможности только в руках опытного профессионала, в подготовке которого ведущую роль играет грамотное обучение.

Появление отечественных препаратов для ботулинотерапии позволяет врачу иметь клинический маневр не только с точки зрения продолжительности эффекта, который демонстрирует Релатокс, но и с точки зрения оптимизации фармакоэкономических возможностей лечения блефароспазма.

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

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Что мы знаем о ботулиническом токсине. *Метаморфозы* 2014;(5):78–87. [Artemenko A.R., Kurenkov A.L. What do we know about botulinum toxin. *Metamorphoses* 2014;(5):78–87. (In Russ.)].
2. Эстетическая ботулинотерапия. Современные представления о терапии мимических морщин препаратом Диспорт. Материалы Консенсуса Международного экспертного совета с комментариями членов Российского экспертного совета. 2010 г. [Aesthetic botulinum therapy. Modern views on treating facial wrinkles with Dysport. Materials of the Consensus of the International Expert Council commented by members of the Russian Expert Council, 2010. (In Russ.)]. URL: <http://www.botulin.ru/upload/iblock/d2b/d2bebf314755e65d9a85967-97b81a3f.pdf>
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Релатокс®. ЛП 001–593, 12.04.2018 г. [Instruction for Relatox® medical use. PL 001–593, 04/12/2018 (In Russ.)].
4. Плотникова Е.В., Елькин В.Д. Результаты лечения косметических недостатков лица препаратом Релатокс®. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2013;6:3–6. [Plotnikova E.V., Elkin V.D. Results of Relatox® treatment for cosmetic defects of the face. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya* = Experimental and clinical dermatocosmetology 2013;6:3–6. (In Russ.)].
5. Мингазова Л.Р., Орлова О.Р. Миофасциальный болевой синдром лица: клиника, диагностика и лечение с применением ботулинического токсина типа А (лантокс®). *Эффективная фармакотерапия* 2010;(15):36–43. [Mingazova L.R., Orlova O.R. Myofascial pain syndrome: clinic, diagnosis and treatment with botulinum toxin type A (lantox®). *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy 2010;(15):36–43. (In Russ.)].
6. Толмачева В.А. Краниальная дистония. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(1):90–5. [Tolmacheva V.A. Cranial dystonia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2018;10(1):90–5. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-1-90-95.
7. Лихачев С.А., Веевник Е.В., Чернуха Т.Н., Королевич Е.А. Блефароспазм: от офтальмолога к неврологу. *Офтальмология. Восточная Европа* 2013;(3):95–8. [Likhachev S.A., Veevnik E.V., Chernukha T.N., Korolevich E.A. Blepharospasm: from an ophthalmologist to a neurologist.

- Oftalmologiya. Vostochnaya Evropa = Ophthalmology. Eastern Europe 2013;(3):95–8. (In Russ.).
8. Тимербаева С.Л. Блефароспазм – поиск новых терапевтических опций. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2013;(3):16–9. [Timerbaeva S.L. Blepharospasm – in search for new therapeutic options. Byulleten Natsionalnogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizheniy = Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's disease and movement disorders 2013;(3):16–9. (In Russ.).]
 9. Орлова О.Р. Блефароспазм: клинические особенности и лечение новым российским ботулиническим нейропротеином Релатокс®. Метаморфозы 2017;(18):76–80. [Orlova O.R. Blepharospasm: clinical aspects and treatment using a new Russian botulinum neuroprotein Relatoks®. Metamorfozy = Metamorphoses 2017;(18):76–80. (In Russ.).]
 10. Орлова О.Р., Коновалова З.Н., Мингазова Л.Н. и др. Опыт применения нового ботулотоксина типа А Релатокс® в клинической практике. Метаморфозы 2014;(11):2–4. [Orlova O.R., Konovalova Z.N., Mingazova L.N. et al. Experience of using Relatoks, a new botulinum toxin type A, in clinical practice. Metamorfozy = Metamorphoses 2014;(11):2–4. (In Russ.).]
 11. Ингалина Ф.М., Тревидик П. Анатомия и инъекции ботулинического токсина. Париж: Медицинское издание научного общества E2e, 2012. [Ingalina F.M., Trevidik P. Anatomy and botulinum toxin injections. Parizh: Meditsinskoe izdanie nauchnogo obshchestva = Paris: Medical journal of the scientific society E2e, 2012. (In Russ.).]
 12. Азбука ботулинотерапии. Под ред. С.Л. Тимербаевой. М.: Практическая медицина, 2014. [The ABC of botulinum therapy. Ed. S.L. Timerbayeva. Moscow: Practical medicine, 2014. (In Russ.).]
 13. Беер К., Беер Д. Осложнения применения ботулотоксинов. В кн.: Лечение осложнений косметических процедур. Решение типичных и редких проблем. Под ред. А. Тости, М. Пиа де Падова. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С.: 113–8. [Beer K., Beer D. Complications of botulinum toxins use. In: Management of Complications of Cosmetic Procedures. Handling Common and More Uncommon Problems. Ed. A. Tosti, M. Pia de Padova. Moscow: MEDpress-inform, 2014. Pp.: 113–8. (In Russ.).]
 14. Moy R., Maas C., Monheit G., Huber M.B. Long-term safety and efficacy of a new botulinum toxin type A in treating glabellar lines. Arch Facial Plast Surg. 2009;11(2):77–83. DOI:10.1001/archfacial.2009.5.
 15. Klein A.W. Complication and adverse reactions with the use of botulinum toxin. Semin Cutan Med Surg 2001;20(2):109–20. DOI: 10.1053/sder.2001.25964.
 16. Сатардинова Э.Е. Птоз верхнего века как осложнение эстетической ботулинотерапии. Что нужно знать косметологу? Метаморфозы 2016;(16):82–8. [Satardinova E.E. Ptosis as a complication of aesthetic botulinum therapy. What does a cosmetologist need to know? Metamorfozy = Metamorphoses 2016;(16):82–8. (In Russ.).]
 17. Чайковская Е. Ботулинический токсин и теория обратной мимической связи. Инъекционные методы в косметологии 2010;(1):10–6. [Chaikovskaya E. Botulinum toxin and the theory of reverse facial expression. Inekcionnye metody v kosmetologii = Injection methods in cosmetology. 2010;(1):10–6. (In Russ.).]
 18. Levy L.L., Emer J.J. Complications of minimally invasive cosmetic procedures: prevention and management. J Cutan Aesthet Surg 2012;5(2):121–32. DOI: 10.4103/0974-2077.99451.
 19. Артеменко А.Р., Мингазова Л.Р., Куренков А.Л., Некрасова-Штайн Л.В. Некоторые экстренные состояния в эстетической ботулинотерапии. Метаморфозы 2018;(22):62–9. [Artemenko A.R., Mingazova L.R., Kurenkov A.L., Nekrasova-Stein L.V. Some emergency conditions in aesthetic botulinum therapy. Metamorfozy = Metamorphoses 2018;(22):62–9. (In Russ.). russiansam.ru>docs/mm22.pdf.russiansam.ru>docs/mm22.pdf.

Благодарность. Авторы статьи выражают особую благодарность Студии TGD Tastygdesign.com и лично Антону Калмыченко и Марии Михайловой за помощь в подготовке иллюстративного материала статьи.

Acknowledgment. The authors are especially grateful to TGD Studio Tastygdesign.com and personally to Anton Kalmychenko and Maria Mikhailova for their help in preparing the illustrative material for the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Р. Артеменко/A.R. Artemenko: <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>

О.А. Шавловская/O. A. Shavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

РАННИЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, И ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИНЫ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.А. Колчина, О.В. Косматова, В.Е. Новиков, И.А. Скрипникова

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

Контакты: Мария Александровна Колчина MKolchina@gnicpm.ru

Цель исследования — продемонстрировать ассоциацию показателей субклинического атеросклероза и сосудистой ригидности со снижением костной массы у пациентки в постменопаузе без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Материалы и методы. Пациентка О., 64 лет, обследована в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в рамках программы «Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров осложнений остеопороза и атеросклероза». Жалоб при опросе не предъявляла. Выполнены лабораторные исследования: определение параметров липидного спектра, кальций-фосфорного обмена, маркера костной резорбции — СТХ (β -crosslaps), уровней витамина D, паратгормона.

В ходе инструментальных исследований проведены двухэнергетическая рентгеновская денситометрия позвоночника и шейки бедра, ультразвуковое исследование сонных артерий, апplanationная тонометрия, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением кальциевого индекса.

Результаты. При амбулаторном обследовании по данным денситометрии выявлено снижение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника и шейке бедренной кости, соответствующее остеопорозу, при ультразвуковом исследовании сонных артерий — наличие атеросклеротических бляшек, по результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий — коронарный кальциноз, по данным апplanationной тонометрии — повышение жесткости аорты.

Заключение. Данный клинический случай является примером раннего обнаружения доклинических признаков атеросклероза и остеопороза, а также повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с высокой частотой диагностики субклинического атеросклероза у женщин в начале постменопаузы целесообразно в этом периоде проводить исследование состояния сосудистой стенки. Выявление признаков сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза служит поводом для оценки риска переломов с использованием калькулятора FRAX® и при необходимости — направления на рентгеновскую денситометрию с целью диагностики снижения костной массы. Предложенный алгоритм действий может способствовать раннему выявлению сердечно-сосудистых заболеваний и одновременно улучшению оценки риска переломов.

Ключевые слова: остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, кальцификация коронарных артерий, атеросклеротическая бляшка, менопауза, минеральная плотность кости, сосудистая ригидность, сердечно-сосудистый риск, риск переломов

Для цитирования: Колчина М.А., Косматова О.В., Новиков В.Е., Скрипникова И.А. Ранние маркеры сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и остеопоротических переломов у женщины в постменопаузе (клинический случай). Клиницист 2019;13(3–4):53–8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-53-58

EARLY MARKERS OF ATHROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND OSTEOPOROTIC FRACTURES IN A POSTMENOPAUSAL WOMAN (CLINICAL CASE)

M.A. Kolchina, O.V. Kosmatova, V.E. Novikov, I.A. Skripnikova

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

The aim to demonstrate that subclinical atherosclerosis and vascular rigidity in a postmenopausal patient without clinical signs of cardiovascular disease and osteoporosis are connected with a decreased bone mass.

Materials and methods. Patient O., 64 years old, was examined at the National Medical Research Center for Preventive Medicine within the program “Comprehensive assessment of total risks and early preclinical markers of osteoporosis and atherosclerosis complications”. No complaints during the examination were revealed. Laboratory tests were performed to evaluate blood lipids level, calcium-phosphorus metabolism, determine marker of bone resorption — CTX (β -crosslaps), measure levels of vitamin D and parathyroid hormone.

Instrumental examinations included dual-energy x-ray absorptiometry of the spine and femoral neck, carotid ultrasound, applanation tonometry, multispiral computed tomography of coronary arteries with calcium score determination.

Results. During outpatient examination, densitometry revealed decreased bone mineral density in the lumbar spine and in the femoral neck, corresponding to osteoporosis, carotid ultrasound identified atherosclerotic plaques, multispiral computed tomography of coronary arteries – coronary calcification, applanation tonometry – increased aortic stiffness.

Conclusion. The clinical case is an example of early-detected preclinical signs of atherosclerosis and osteoporosis, as well as an increased risk of cardiovascular complications. Due to the high frequency of subclinical atherosclerosis, vessel wall state should be examined in women at the beginning of postmenopause. Signs of vascular stiffness and subclinical atherosclerosis give occasion to assess risk of fractures using the FRAX® calculator and, if necessary, to diagnose bone mass loss using X-ray densitometry. Proposed algorithm can contribute to the early detection of cardiovascular diseases and at the same time improve fracture risk assessment.

Key words: osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular diseases, coronary artery calcification, atherosclerotic plaque, menopause, bone mineral density, vascular rigidity, cardiovascular risk, fracture risk

For citation: Kolchina M.A., Kosmatova O.V., Novikov V.E., Skripnikova I.A. Early markers of atherosclerotic cardiovascular diseases and osteoporotic fractures in a postmenopausal woman (clinical case). *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):53–8. (In Russ.).

Введение

В связи с увеличением средней продолжительности жизни растет количество возрастзависимых заболеваний, которые сочетаются и имеют общие патогенетические основы. В настоящее время становится все больше публикаций по эпидемиологическим, клиническим и экспериментальным исследованиям, свидетельствующих, что остеопороз (ОП), кальцификация аорты, коронарных артерий и клапанов сердца, а также атеросклеротическое поражение сосудов – взаимосвязанные патологические процессы. Выявлены общие факторы риска, имеются убедительные доказательства взаимосвязи между клиническими и субклиническими признаками атеросклероза (АС) и ОП, которые обусловлены участием ряда общих белков и других субстанций – микроэлементов, гормонов, липопротеидов и витаминов – в развитии этих заболеваний [1]. В экспериментальных исследованиях показано, что сосудистая стенка и костная ткань имеют ряд общих морфологических и молекулярных характеристик и свойств, а кальцификат, локализующийся в атеросклеротической бляшке (АСБ) или медиальной оболочке сосудов, состоит из тех же компонентов, что и костная ткань [2]. Еще в конце 1990-х годов было показано, что в стенке артерии, пораженной АС, имеются предшественники остеобластов, которые обладают способностью синтезировать костный матрикс [3]. Недавно обнаруженная цитокиновая система RANK/RANKL/OPG играет ведущую роль в костном ремоделировании и выполняет очень важную функцию в регуляции сосудистой кальцификации [4].

Ткань, сходная с костной, была идентифицирована в кальцифицированных бляшках, а костные клетки обнаружены в артериальной стенке, что позволяет предполагать трансдифференцировку эндотелиальных клеток в остеобласты [5]. Остеокластоподобные клетки также были продемонстрированы в кальцифицированных артериях [6]. Представлено немало клинических исследований, подтверждающих ассоциацию между

ОП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), обусловленными АС, прежде всего с использованием суррогатных маркеров заболеваний (кальцификации аорты или коронарных артерий) или параметров сосудистой жесткости и минеральной плотности кости (МПК) [7–9]. Известно, что при кальцификации атеросклеротического поражения сосудов значительно увеличивается риск сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, инсульта, ухудшаются исходы хирургических операций на сосудах [10]. Необходимо отметить, что повышение сосудистой жесткости было отмечено и у молодых людей до 40 лет, что сопровождалось при проспективном наблюдении высокой частотой ишемического инсульта [11]. Доклинические изменения сосудистой стенки и потеря костной массы зачастую начинаются за несколько десятилетий до их манифестации и проявляются уже серьезными осложнениями, приводящими к инвалидизации и смерти. Оба процесса могут протекать длительно и с разной скоростью, поэтому очень сложно установить причинно-следственные связи между ними.

В настоящее время для стратификации высокого риска будущих сердечных событий используется оценка коронарного кальция или кальциевого индекса (КИ) по шкале Агатстона с применением мультиспиральной компьютерной томографии. Ряд авторов отмечают корреляцию между снижением МПК и депонированием кальция в аорте, образованием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, увеличением кальциноза коронарных артерий по данным компьютерной томографии [12–15].

В статье представлена история болезни, демонстрирующая развитие коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой и костной систем до развития клинических проявлений у женщины в постменопаузе. Пациентка была обследована в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в рамках программы «Комплексная оценка суммарных рисков и ранних доклинических маркеров осложнений

ОП и АС». В исследование включали женщин старше 45 лет с естественной или хирургической менопаузой в анамнезе.

При включении в исследование исключались следующие заболевания и состояния:

1. Все клинические проявления АС: наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенных нарушений мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки, установленного АС периферических артерий, гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца.
2. Установленный диагноз артериальной гипертензии II и III степени (постоянный прием антигипертензивных препаратов).
3. Заболевания, вызывающие вторичный ОП: эндокринные (сахарный диабет 1-го типа, первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, болезнь Аддисона, гиперпролактинемия), болезни крови (множественная миелома, системный мастоцитоз, лимфома, лейкоз, пернициозная анемия), воспалительные ревматические заболевания (анкилозирующий спондилит, полимиозит/дерматомиозит, системная красная волчанка), заболевания желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, болезнь Крона), хроническая почечная недостаточность, состояние после пересадки органов.
4. Злокачественные заболевания.
5. Прием препаратов, влияющих на костный обмен (менопаузальная гормональная терапия, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, средства для лечения ОП).
6. Регулярный (более полугода) прием препаратов, влияющих на параметры сосудистой жесткости и МПК (статины, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), только на сосудистую жесткость (антагонисты кальция, таблетированные сахароснижающие препараты, препараты магния).
7. Оперативные вмешательства на позвоночнике и тазобедренных суставах, сопровождающиеся установкой металлоконструкций.

Клинический случай

Пациентка О., 64 лет, при опросе жалоб не предъявляла. Из анамнеза жизни известно, что менопауза началась с 55 лет, естественная. Менопаузальную гормональную терапию не принимала. Наследственность по переломам и ССЗ неотягощена, низкоэнергетических переломов не было. Вредные привычки отрицает: не курит, алкоголь не употребляет. В течение всей жизни потребляла недостаточное количество кальция и витамина D, поскольку не любит и мало употребляет молочные продукты и рыбу. Поскольку пациентка гуляет по 30 мин и занимается гимнастикой в течение 15–20 мин ежедневно, ее физическая активность расценена как достаточная. Сопутствующие заболевания: варикозная болезнь нижних конечностей.

При осмотре: осанка правильная, при измерении роста может прислониться к стадиометру четырьмя точками: пятками, ягодицами, лопатками и затылком. Рост 161 см, масса тела 61,5 кг, индекс массы тела 23,6 кг/м², максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) был 163 см. Окружность талии 74 см. Кожные покровы чистые, подкожная жировая клетчатка развита нормально. Отеков нет. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 67 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. По результатам электрокардиографического исследования: синусовый ритм, промежуточное положение электрической оси сердца. Конфигурация QRS без патологических отклонений от возрастной нормы. При эхокардиографии выявлены минимально выраженное уплотнение корня аорты, митральная регургитация II степени, нарушение диастолической функции левого желудочка по I-му типу.

Риск сердечно-сосудистых событий в течение ближайших 10 лет с использованием электронной версии шкалы SCORE для стран с высоким риском ССЗ составил 5,47 % (высокий риск). 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, оцененная с помощью калькулятора FRAX®, составила 12 %, перелома проксимального отдела бедра — 2 % (умеренный риск).

Исследование МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с применением аппарата Hologic (Delphi W) в поясничных позвонках (L1–L4) и проксимальном отделе бедренной кости. Оценка результатов — как в абсолютных значениях г/см², так и в величинах стандартного отклонения (SD) от пика костной массы (t-критерий Стьюдента). На денситометрии выявлено снижение МПК (по t-критерию) в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) до –3,1 SD; в проксимальном отделе бедренной кости (Total hip) до –0,8 SD; в шейке бедренной кости (neck) до –2,5 SD. Диагноз остеопении устанавливали согласно критериям Всемирной организации здравоохранения при значениях t-критерия от –1 до –2,4 SD, диагноз ОП — при –2,5 SD и ниже.

Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17–5 МГц (прибор IU22 фирмы Philips, Нидерланды). Визуализированы: дистальный отдел плечевого ствола, проксимальные (до отхождения позвоночных артерий) сегменты подключичных артерий, общие сонные артерии (ОСА) на всем протяжении, наружные сонные артерии (НСА) в проксимальных отрезках, внутренние сонные артерии в экстракраниальных отделах, позвоночные артерии, сегменты V₁ и V₂). Толщина комплекса интима—медиа по задней стенке дистальнее бифуркации ОСА от 1,2 мм до 1–1,5 см, дифференцировка на слои местами нарушена. Справа по задней стенке бифуркации ОСА с распространением на устье НСА на протяжении ~1,4–1,5 см визуализируется средней гомогенности АСБ, с ровной поверхностью, с покрывкой, стенозирующая просвет до 30–35 %. Слева по латеральной

полуокружности бифуркации ОСА с распространением на внутренние сонные артерии и захватом устья НСА на протяжении ~1,5–1,7 см визуализируется гетерогенная АСБ, с ровными контурами, с покрывкой, стенозирующая просвет ОСА до 30–35 %, устья внутренних сонных артерий до 25–30 % и устья НСА до 20–25 %. По задней стенке бифуркации плечеголового ствола с захватом устья подключичных артерий расположена локальная АСБ средней эхогенности, с ровной поверхностью, с покрывкой, стенозирующая просвет до 20 % (рис. 1).

Визуализацию и количественное определение кальция в коронарных артериях проводили методом мультиспиральной компьютерной томографии на компьютерном томографе Optima™ CT660 (GE Healthcare) в пошаговом режиме. Толщина среза – 0,75 мм. Для оценки степени кальцификации коронарных артерий использовали КИ Агатстона, основанный на изучении коэффициента рентгеновского поглощения и площади кальцинатов. Общй КИ вычисляется как сумма индексов на всех томографических срезах. У данной пациентки определялись кальцинаты в передней нисходящей левой коронарной артерии объемом 67 мм³, КИ 190 ед., в огибающей левой коронарной артерии – 23 мм³, КИ 74 ед. В правой коронарной артерии – кальцинированные бляшки объемом 61 мм³, КИ 85 ед. Суммарный КИ – 349 ед., что соответствует умеренно выраженному кардиоваскулярному риску (рис. 2).

По данным аппланационной тонометрии, выполненной на приборе SphygmoCor (Австралия), индекс аугментации с поправкой на пульс составил 49 % (референсное значение индекса для женщины 64 лет – 20–43 %), скорость пульсовой волны – 13,5 м/с (в норме до 10 м/с).

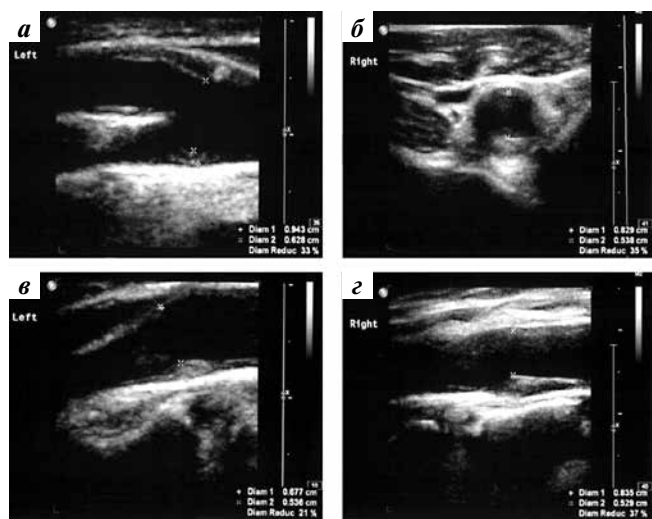


Рис. 1. Ультразвуковое исследование сонных артерий: а – бифуркация левой общей сонной артерии; б – бифуркация правой общей сонной артерии (поперечный срез); в – устье левой наружной сонной артерии; г – бифуркация правой общей сонной артерии (продольный срез)

Fig. 1. Carotid ultrasound: а – bifurcation of the left common carotid artery; б – bifurcation of the right common carotid artery (cross section); в – ostium of the left external carotid artery; г – bifurcation of the right common carotid artery (longitudinal section)

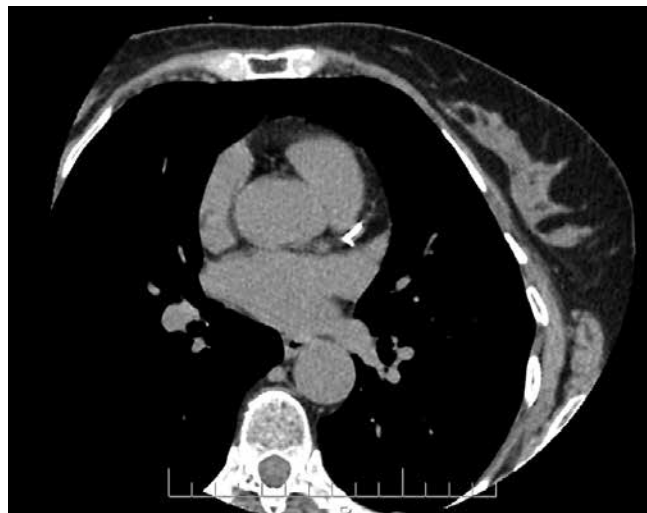


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением кальциевого индекса

Fig. 2. Multispiral computed tomography of coronary arteries with coronary artery calcium scoring

Таким образом, скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации соответствуют повышенной жесткости аорты для данной возрастной группы. Результаты лабораторных анализов представлены в таблице.

В ходе лабораторного обследования выявлены недостаточность витамина D, повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ), гиперлипидемия типа IIb.

С целью коррекции недостаточности витамина D и лечения ОП была проведена терапия насыщенными дозами витамина D с последующим переходом на поддерживающие дозы, назначены пероральные бисфосфонаты.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сочетанное развитие ригидности сосудистой стенки, наличие множественных АСБ с депонированием в них кальция и снижение костной массы у женщины с почти десятилетней длительностью постменопаузы.

Помимо изменений со стороны сосудистой стенки и костной массы были выявлены недостаточность витамина D и повышенный уровень ПТГ, который расценен как вторичный гиперпаратиреоз на фоне гиповитаминоза D. ПТГ и витамин D являются основными регуляторами обмена кальция в организме. Состояние костного обмена и отложение депозитов кальция в сосудистую стенку зависит от баланса между ПТГ и витамином D. ПТГ оказывает двойной эффект на костный обмен: хроническое повышение уровня ПТГ ингибирует активность остеобластов и повышает костную резорбцию, в то время как интермиттирующее повышение ПТГ стимулирует функцию остеобластов и усиливает костное формирование [16]. ПТГ оказывает влияние на остеобласты путем связывания с рецептором к ПТГ 1-го типа, вовлечения протеинкиназы А

Данные лабораторного обследования

Laboratory findings

Параметр Parameter	Результат Result	Референсные значения Reference values
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	↑114,3	15–68,3
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	2,18	2,1–2,55
Кальций ионизированный, ммоль/л Ionized calcium, mmol/l	1,19	1,12–1,3
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/l	1,18	0,74–1,52
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, units/l	141	40–150
С-концевой телопептид коллагена I-го типа, нг/мл C-terminal telopeptide of type I collagen, ng/ml	0,491	0,000–0,573
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	↓21,4	30–100
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	↑8,4	до 5,0
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	2,24	Муж. >1, жен. >1,2 Men >1, wom. >1,2
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	↑5,3	до 3,0
ХС ЛПОНП, ммоль/л VLDL cholesterol, mmol/l	0,86	0,0–0,9
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	↑1,88	до 1,7
Коэффициент атерогенности Atherogenic coefficient	2,8	0,0–4,0
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,2	3,9–6,1
Альбумин, г/л Albumin, g/l	35	32–45

Примечание. ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Note. LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol – high-density lipoprotein cholesterol, VLDL cholesterol – very low-density lipoprotein cholesterol.

и митогенактивированной киназы. Активируя протеинкиназу А, ПТГ одновременно индуцирует минерализацию сосудистых клеток и образование кальцификатов независимо от уровня кальция и фосфора в крови [17]. Витамин D также играет активную роль как в ре-

моделировании костной ткани, так и в сосудистой кальцификации. Имеются данные, что зависимость сосудистой кальцификации от уровня витамина D в сыворотке крови имеет U-образную форму с низким риском при умеренных значениях 1,25(ОН)D и высоким риском при низких и высоких уровнях 1,25(ОН)D [18].

Считается, что АС и ОП относятся к поздним метаболическим проявлениям постменопаузы. Поскольку доклинические проявления этих заболеваний могут развиваться в раннем постменопаузальном периоде или даже до менопаузы, протекать бессимптомно долгие годы и проявляться в виде тяжелых, угрожающих жизни симптомов после наступления менопаузы, возникает необходимость поиска общих ранних маркеров, прогнозирующих развитие этих последствий. В качестве связывающих звеньев между ОП и ССЗ, обусловленными АС, и одновременно ранних маркеров рассматривают кальцификацию артерий и показатели сосудистой жесткости (скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации), которые могут быть компонентами как АС, так и артериосклероза. Ранее нами показано, что доклинические признаки АС встречаются у женщин чаще, чем снижение костной массы в первые 5 лет менопаузы. Шанс выявления низкой МПК и ОП возрастает в 2,45 раза при наличии бляшек в сонных артериях и в 4 раза при повышении толщины комплекса интима–медиа [19]. Поэтому у женщин в ранней менопаузе целесообразно оценивать маркеры субклинического АС и при наличии повышенных показателей направлять на рентгеновскую остеоденситометрию. Кроме того, женщинам после 40 лет помимо определения сердечно-сосудистого риска целесообразно оценивать 10-летнюю вероятность основных переломов в связи с высокой частотой субклинических признаков этих заболеваний уже в ранней менопаузе, что может быть реализовано в реальной клинической практике при диспансеризации и профилактических медицинских осмотрах.

Заключение

Представленный клинический случай интересен тем, что является примером раннего выявления доклинических признаков АС и ОП, а также повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с высокой частотой определения субклинического атеросклероза у женщин в начале постменопаузы целесообразно в этом периоде проводить исследование состояния сосудистой стенки. Обнаружение признаков сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза служит поводом для оценки риска переломов с использованием калькулятора FRAX® и при необходимости – направления на рентгеновскую денситометрию с целью выявления снижения костной массы. Предложенный алгоритм действий может способствовать ранней диагностике ССЗ и одновременно повышению качества оценки риска переломов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Laroche M., Pécourneau V., Blain H. et al. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine* 2017;84(4):427–32. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022.
2. Lampropoulos C.E., Papaioannou I., D'Cruz D.P. Osteoporosis – a risk factor for cardiovascular disease? *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(10):587–98. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.120.
3. Parhami F., Morrow A.D., Balucan J. et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation. A possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):680–7. DOI: 10.1161/01.atv.17.4.680.
4. Walsh M.C., Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond *Front Immunol* 2014;5:511. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00511.
5. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1161–70. DOI: 10.1161/01.ATV.0000133194.94939.42.
6. Rubin M.R., Silverberg S.J. Vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4243–5. DOI: 10.1210/jc.2004-1324.
7. Den Uyl D., Nurmohamed M.T., van Tuyl L.H. et al. (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2011;13(1):R5. DOI: 10.1186/ar3224.
8. Mangiafico R.A., Alagona C., Pennisi P. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19(1):49–56. DOI: 10.1007/s00198-007-0438-5.
9. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* 2006;55(3):212–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.02.008.
10. Тот П.П., Мэки К.К. Нарушения липидного обмена. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Tot P.P., Mackey K.K. Disorders of lipid metabolism. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russ.)].
11. Pereira T., Maldonado J., Pereira L. Conde J. Aortic stiffness is an independent predictor of stroke in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(5):437–43. DOI: 10.5935/abc.20130079.
12. Farhat G.N., Newman A.B., Sutton-Tyrrell K. et al. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int* 2007;18(7):999–1008. DOI: 10.1007/s00198-007-0338-8.
13. Tankó L.B., Bagger Y.Z., Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003;73(1):15–20. DOI: 10.1007/s00223-002-2070-x.
14. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(8):1059–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.034.
15. Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E. et al. Bone mineral density and atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis, abdominal aortic calcium study. *Atherosclerosis* 2010;209(1):283–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.011.
16. Suzuki A., Sekuguchi S., Asano S., Itoh M. Pharmacological topics of bone metabolism: recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci* 2008;106(4):530–5. DOI: 10.1254/jphs.fm0070218.
17. Huang M.S., Sage A.P., Lu J. et al. Phosphate and pyrophosphate mediate PKA-induced vascular cell calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;374(3):553–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.07.062.
18. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503–11. DOI: 10.1161/circulationaha.107.706127.
19. Алиханова Н.А., Скрипникова И.А., Ткачева О.Н. и др. Ассоциация параметров сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза с костной массой у женщин в постменопаузе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2016;15(2):51–6. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-51-56. [Alikhanova N.A., Skripnikova I.A., Tkacheva O.N. et al. Association of vessel stiffness parameters and subclinical atherosclerosis and mass of bone tissue in postmenopausal women. *Kardio-vaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2016;15(2):51–6. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:

М.А. Колчина/M.A. Kolchina: <https://orcid.org/0000-0002-8164-8946>

О.В. Косматова/O.V. Kosmatova: <https://orcid.org/0000-0001-7036-4756>

В.Е. Новиков/V.E. Novikov: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>

И.А. Скрипникова/I.A. Skripnikova: <https://orcid.org/0000-0002-1763-0725>

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: 24.10.2019. **Принята к публикации:** 09.12.2019.

Article submitted: 24.10.2019. **Accepted for publication:** 09.12.2019.

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ ПОД МАСКОЙ СПОНДИЛОАРТРИТА

А.М. Шульман¹, О.М. Лесняк^{1,2}, И.З. Гайдукова^{1,2}, Л.П. Сурмина¹, Е.Н. Ушакова¹,
Т.В. Поликарпова¹, Е.В. Васильева¹, О.В. Инамова¹

¹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»;

Россия, 190068 Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;

Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Александр Михайлович Шульман alshulman@rambler.ru

Цель исследования — продемонстрировать возможность спондилоартритической маски остеомалации у пациентов обоих полов. **Материалы и методы.** Проанализированы 2 клинических случая остеомалации, протекавших под маской спондилоартрита у пациентов, находившихся на лечении в СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», а также подобные случаи, отраженные в литературе.

Результаты. В описанных случаях у пациентов на основании ряда отдельных симптомов, таких как боль в нижней части спины и скованность, а также данных инструментального обследования первоначально диагностировалось заболевание из группы спондилоартритов. При этом при углубленной оценке боль в нижней части спины не имела признаков воспалительной по критериям ASAS, кроме того, отсутствовали признаки общелабораторной активности заболевания. Терапия препаратами, использующимися в курации спондилоартритов, эффекта не давала. При повторной оценке клинических данных, результатов лабораторного и инструментального обследований диагноз был пересмотрен в пользу остеомалации. Назначение адекватной терапии препаратами витамина D после пересмотра диагноза приводило как к регрессу клинических симптомов, так и к улучшению лабораторных показателей.

Заключение. При наличии у пациента болей в нижней части спины, особенно без четких признаков воспалительной, и отсутствии признаков общелабораторной активности необходимо дообследование для уточнения возможной остеомалации. Диагноз спондилоартрита должен выставляться только после исключения вторичного характера симптомов.

Ключевые слова: спондилоартрит, остеомалация, ревматологическая маска, гипердиагностика спондилоартрита, линия Лоозера, воспалительная боль в спине, боль в нижней части спины, сакроилиит, остеопороз, витамин D

Для цитирования: Шульман А. М., Лесняк О. М., Гайдукова И. З. и др. Остеомалация под маской спондилоартрита. Клиницист 2019;13(3–4):59–66.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-59-66

OSTEOMALATION UNDER THE MASK OF SPONDYLOARTHRITIS

A.M. Shulman¹, O.M. Lesnyak^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, L.P. Surmina¹, E.N. Ushakova¹, T.V. Polikarpova¹, E.V. Vasilyeva¹, O.V. Inamova¹

¹Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30 Bolshaya Pod'yacheskaya St., St. Petersburg 190068, Russia;

²North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Objective. To demonstrate the possibility of having a spondyloarthritic mask of osteomalacia in patients of both sexes.

Materials and methods. Two clinical cases of osteomalacia occurring under the mask of spondyloarthritis in patients treated at the Clinical Rheumatology Hospital of Saint-Petersburg, Russia, as well as similar cases described in the literature, were analyzed.

Results. In the cases described, patients were diagnosed with a disease from the group of spondyloarthritis based on a number of individual symptoms, such as pain in the lower back and stiffness, as well as instrumental examination data. At the same time, with in-depth evaluation, the pain in the lower back did not meet to the inflammatory pain ASAS criteria, and there were also no signs of general laboratory activity of the disease. The conventional therapy for spondyloarthritis was ineffective. With the re-evaluation of clinical, laboratory and instrumental data, the diagnosis was changed to osteomalacia.

Appointment of adequate therapy with vitamin D after a review of the diagnosis resulted in both a regression of clinical symptoms and an improvement in laboratory parameters.

Conclusions. If the patient has pain in the lower back, especially without clear signs of inflammatory, no signs of general laboratory activity, further examination is necessary to clarify possible osteomalacia. Spondyloarthritis should be only diagnosed in cases with the secondary nature of symptoms excluded.

Key words: spondyloarthritis, osteomalacia, rheumatologic mask, overdiagnosis of spondyloarthritis, Looser line, inflammatory back pain, lower back pain, sacroiliitis, osteoporosis, vitamin D

For citation: Shulman A.M., Lesnyak O.M., Gaidukova I.Z. et al. Osteomalation under the mask of spondyloarthritis. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):59–66. (In Russ.).

Введение

Спондилоартриты (СпА) — группа воспалительных ревматических заболеваний, поражающих позвоночник, периферические суставы, связки и сухожилия. Частота их в разных странах составляет 1–2 %. Пик заболеваемости приходится на возраст 25–35 лет. Все СпА имеют ряд общих признаков, таких как воспалительная боль в спине, синовит (асимметричный с преимущественным поражением суставов нижних конечностей), дактилит, боли в местах прикрепления к кости сухожилий, суставных капсул, связок (энтезит), поражение кожи (псориаз), поражение глаз (передний увеит), хроническое воспалительное заболевание кишечника, ассоциация с антигеном HLA-B27 [1, 2, 3].

Ранее диагностика СпА не всегда проводилась своевременно, вероятно, из-за отсутствия у врачей достаточных знаний и опыта для выявления симптомов заболевания на ранних этапах. В настоящее время в связи с использованием классификационных критериев СпА ASAS (Assessments of SpondyloArthritis International Society — Международное общество по оценке СпА), опубликованных в 2009 г., диагноз СпА, аксиального либо периферического, может быть установлен на более ранних этапах с довольно высокими чувствительностью и специфичностью (см. таблицу) [4].

Однако даже при высокой чувствительности и специфичности вышеуказанных критериев возможна гипердиагностика СпА в тех случаях, когда его симптомы маскируют другое заболевание. Приводим 2 клинических случая остеомалации, протекавших под маской СпА.

Клинический случай 1

Пациентка 52 лет поступила в ревматологическое отделение в марте 2018 г. с жалобами на боли в тазобедренных и коленных суставах, нижней части спины без четкой связи со временем суток, с усилением после ходьбы (оценка интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале — 57 мм). Также были отмечены стартовая и утренняя тугоподвижность в суставах до 30 мин, боли и слабость в мышцах бедер, преимущественно при ходьбе, нарушение походки. Больна с середины 2015 г., когда без видимой причины появились генерализованные мышечная слабость и боли, выраженные в мышцах бедер, а также прогрессирующее изменение походки по типу «утиной». Постепенно присоединились боли в тазобедренных и коленных суставах, в области крестца. Впервые за медицинской помощью пациентка обратилась в августе 2016 г., ей был диагностирован полиостеоартроз. Больная принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) без эффекта. С ноября 2017 г. отмечено существенное усиление мышечной слабости и болевого

синдрома в нижней части спины, тазобедренных суставах. Была госпитализирована в неврологическое отделение. Лабораторных признаков воспалительной активности выявлено не было. Обнаружен антиген HLA-B27. На рентгенограммах тазобедренных суставов отмечены признаки остеоартрита II стадии по Келлгрену. По результатам электронейромиографии мышц нижних конечностей выявлены диффузные изменения преимущественно миогенного характера. Высказано подозрение на конечностно-поясную форму мышечной дистрофии и конверсионное расстройство. Начата терапия глюкокортикоидами со стартовой дозы преднизолона 20 мг/сут, на фоне которой субъективный эффект был минимальным в виде незначительного уменьшения утренней тугоподвижности.

Классификационные критерии СпА ASAS [4]

ASAS classification criteria for SpA [4]

Аксиальный СпА Axial SpA	
Критерии могут быть использованы для пациентов, у которых боль в спине появилась в возрасте до 45 лет и сохраняется ≥ 3 мес, сакроилиит, документированный визуализирующими исследованиями (МРТ или рентгенография) и 1 или более других признаков СпА либо наличие антигена HLA-B27 и 2 или более иных признаков СпА The criteria can be used for patients with back pain lasting for ≥ 3 months, which appeared before 45 years old, sacroiliitis on imaging studies (MRI or radiography) and ≥ 1 other SpA symptom, or HLA-B27 antigen and ≥ 2 other SpA symptoms	
Признаки СпА/SpA symptoms: — воспалительная боль в спине; — inflammatory back pain; — артрит периферических суставов; — peripheral arthritis; — энтезит (подошвенный); — enthesitis (plantar); — увеит; — uveitis; — дактилит; — dactylitis; — псориаз; — psoriasis; — болезнь Крона или язвенный колит; — Crohn's disease or ulcerative colitis; — положительный эффект от применения НПВП; — positive effect from NSAIDs NSAIDs; — семейный анамнез СпА; — family history of SpA; — HLA-B27; — HLA-B27; — повышенная концентрация С-реактивного белка в сыворотке (после исключения других причин) — increased C-reactive protein in serum (after excluding other causes)	Чувствительность 82,9 % Sensitivity 82.9 % Специфичность 84,4 % Specificity 84.4 %

Окончание таблицы
The end of the table

Периферический SpA Peripheral SpA	
Только для пациентов с периферическими симптомами Only for patients with the following peripheral symptoms	
— артрит или энтезит, или дактилит и ≥ 1 из следующих признаков SpA: — arthritis or enthesitis or dactylitis and ≥ 1 of the following SpA symptoms: — увеит; — uveitis; — псориаз; — psoriasis; — болезнь Крона или язвенный колит; — Crohn's disease or ulcerative colitis; — предшествующая инфекция (типичная для SpA); — previous infection (typical for SpA); — HLA-B27; — HLA-B27; — сакроилиит при визуализирующем исследовании или ≥ 2 других из нижеследующих признаков SpA: — sacroiliitis on the imaging studies or ≥ 2 of the following SpA symptoms: — артрит; — arthritis; — энтезит; — enthesitis; — дактилит; — dactylitis; — воспалительная боль в спине (когда-либо); — inflammatory back pain (ever); — семейный анамнез SpA — family history of SpA	Чувствительность 77,8 % Sensitivity 77.8 % Специфичность 82,9 % Specificity 82.9 %

Примечание. SpA — спондилоартрит, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note. SpA — spondyloarthritis, MRI — magnetic resonance imaging, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Боли в нижней части спины и мышечная слабость сохранялись. В феврале 2018 г. пациентка впервые проконсультирована ревматологом. Диагностирован двусторонний коксартроз II стадии, функциональная недостаточность суставов II степени. Подтверждено наличие HLA-B27. Назначен прегабалин 75 мг/сут, на фоне приема которого отмечен очень умеренный положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома в нижней части спины. За время болезни пациентка отметила появление и нарастание варусной деформации нижних конечностей. В связи с сохраняющимся болевым синдромом она была госпитализирована в клиническую ревматологическую больницу № 25 г. Санкт-Петербурга.

Из анамнеза жизни: пациентка в постменопаузе с 48 лет, хронической патологии внутренних органов на момент поступления в стационар не имела, курение

и злоупотребление алкоголем отрицала. Переломов костей не было. Наследственность по SpA не отягощена.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести из-за выраженного болевого синдрома и функциональных нарушений. Индекс массы тела 20,8 кг/м². Обращали на себя внимание следующие изменения: варусная деформация нижних конечностей, больная передвигается с трудом, при ходьбе переваливается с боку на бок («утиная» походка), выраженное ограничение активных и пассивных движений в правом тазобедренном суставе (в положении лежа на спине отведение не более 10°, приведение не более 5°), менее выраженное ограничение движений в левом тазобедренном суставе (отведение и приведение 30°), положительные симптомы Кушелевского с двух сторон; снижение мышечной силы (4 балла) в мышцах бедер с двух сторон. Синовиов отечено не было. Функция суставов, за исключением вышеперечисленных, была сохранена. Клинически значимых изменений по системам органов не выявлено.

По данным лабораторного обследования признаки иммунологической активности и повышения острофазовых показателей отмечены не были (ревматоидный фактор и С-реактивный белок в норме, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — от 3 до 9 мм/ч).

На рентгенограмме костей таза в прямой проекции травматических изменений не выявлено. Отмечена сакрализация L5, а также остеосклероз лонного сочленения. Суставные щели тазобедренных суставов значительно сужены, субхондральный склероз суставных поверхностей, краевые остеофиты крыши вертлужной впадины. Также описан выраженный остеопороз костей таза. Визуализация крестцово-подвздошных сочленений затруднена.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений: в крестцово-подвздошных сочленениях, субхондральных отделах костей, а также в полости сочленений отмечается небольшой отек, в полости суставов — повышенное количество жидкости. Кости таза имеют диффузно неоднородную структуру за счет множественных зон измененного магнитно-резонансного сигнала, гиперинтенсивных при STIR-импульсной последовательности, гипоинтенсивных на T1-взвешенных изображениях, с нечеткими, неровными контурами сливного характера, кортикальный слой не изменен.

Больная осмотрена неврологом, заключение: остеохондроз позвоночника, люмбагия. Конечностно-поясная форма мышечной дистрофии? Конверсионное расстройство? Функциональная недостаточность, вероятно, не связана с неврологической патологией.

При анализе полученных данных, несмотря на носительство HLA-B27, диагноз SpA был подвергнут сомнению в связи с отсутствием четких признаков боли воспалительного характера в позвоночнике, малым ответом на НПВП и пероральные глюкокортикоиды.

С учетом особенностей результатов МРТ (диффузное расположение зон отека костного мозга в плоских костях,

что не характерно для сакроилиита) было продолжено обследование пациентки.

При двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) осевого скелета выявлено снижение минеральной плотности костной ткани (Т-критерий в позвоночнике = $-5,5$ стандартного отклонения), повышение уровня щелочной фосфатазы до 645 Ед/л при норме до 270 Ед/л, снижение $25(\text{OH})\text{D}$ ($5,45$ нг/мл при норме $30-100$ нг/мл), гипофосфатемия ($0,80$ ммоль/л при норме $0,87-1,45$ ммоль/л), гиперкальциемия ($2,65$ ммоль/л при норме $2,02-2,60$ ммоль/л). Повторно была проанализирована рентгенограмма костей таза и верхней трети бедер (см. рисунок). Помимо вышеописанных изменений отмечены варусная деформация обеих бедренных костей и наличие зон Лоозера обеих бедренных костей, что соответствует рентгенологической картине остеомалиции.

Таким образом, у пациентки были выявлены клинические, лабораторные и инструментальные признаки остеомалиции: распространенные миалгии, боли в нижней части спины, снижение силы в мышцах бедер, изменение походки, тяжелый дефицит витамина D, значительное повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня фосфора, выраженная остеопения по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, характерная деформация бедренных костей, наличие специфических зон Лоозера на рентгенограмме. Особенностью данного случая явилась гиперкальциемия, в связи с чем возникла необходимость исключения гиперпаратиреоза. Было вы-

явлено значительное повышение уровня паратиреоидного гормона (1790 пг/мл при норме $17-65$ пг/мл). По данным ультразвукового исследования выявлено крупное опухолевидное образование в области левой доли щитовидной железы (аденома паращитовидной железы?).

Пациентке была начата насыщающая терапия колекальциферолом (Вигантол) 5000 МЕ/сут в течение 1 мес, затем 3000 МЕ/сут еще 1 мес. Начато снижение дозы глюкокортикоидов в ускоренном режиме без субъективного ухудшения. На фоне насыщающей терапии витамином D впервые за длительный период времени была отмечена положительная динамика: уменьшение мышечной слабости и интенсивности миалгий, полный регресс утренней и стартовой тугоподвижности, уменьшение болевого синдрома в нижней части спины, тазобедренных суставах, улучшение походки.

По данным контрольного лабораторного обследования от апреля 2018 г. отмечалось динамическое повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ до $15,78$ нг/мл, сохранялась значимая гиперкальциемия ($2,69$ ммоль/л при норме $2,02-2,60$ ммоль/л). В июне 2018 г. была выполнена паратиреоидэктомия. Гистологически — аденома левой паращитовидной железы. При контрольном лабораторном обследовании в июле 2018 г. отмечено транзитное снижение уровня кальция крови ($1,7$ ммоль/л) с последующей нормализацией, повышение уровня фосфора крови до нормы ($1,46$ ммоль/л), нормализация уровня $25(\text{OH})\text{D}$ (33 нг/мл). Клинически сохранялась достигнутая положительная динамика в плане уменьшения мышечной слабости, интенсивности



Варусная деформация нижних конечностей, сформировавшаяся за 3 года болезни (слева) и зона Лоозера (стрелка) по медиальной поверхности правой бедренной кости на рентгенограмме (справа)

Varus deformity of the lower limbs, formed in three years of the disease (left) and a radiograph of the Looser's zone (arrow) along the medial surface of the right femur (right)

миалгий, болей в нижней части спины, тазобедренных суставах.

Особенностью этого случая является сочетание остеомалации с первичным гиперпаратиреозом у женщины — носителя HLA-B27-антигена. Обычно глубокий дефицит витамина D, сопровождающийся гипокальциемией, приводит к вторичному гиперпаратиреозу. Не исключено, что у данной пациентки первичный гиперпаратиреоз (аденома паращитовидной железы) с ассоциированной гипокальциемией развился вследствие длительной стимуляции паращитовидной железы низким уровнем витамина D.

Клинический случай 2

Мужчина 44 лет поступил в ревматологическое отделение в феврале 2018 г. с жалобами на стойкие, одинаковые по интенсивности в течение суток и усиливающиеся при минимальных физических нагрузках боли во всех отделах позвоночника, боли в тазобедренных суставах механического характера. Кроме того, отмечались боли в мышцах конечностей (передвигался с трудом мелкими шагами с опорой на поручни на расстояние не более 20–30 м с последующим обязательным отдыхом). Утренней скованности не отмечалось.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 20 лет пациент ощущал умеренно выраженные боли в позвоночнике, не ограничивающие ежедневную активность. Наблюдался с диагнозом остеохондроза позвоночника, при этом медикаментозную терапию не получал. Ухудшение возникло с марта 2016 г., когда при прыжке с высоты около 1 м произошли переломы обеих подвздошных костей. Лечился амбулаторно с соблюдением позиционной иммобилизации в течение 2 мес. После периода гиподинамии появились боли в нижней части спины, тазобедренных и плечевых суставах с постепенным нарастанием их интенсивности в последующие 2 года и появлением генерализованных миалгий конечностей и туловища, что привело к утрате трудоспособности. В связи с интенсивным болевым синдромом требовался регулярный прием НПВП, в том числе в повышенных дозах (ацеклофенак до 400 мг/сут), а также эпизодический прием трамадола 50 мг/сут.

Из анамнеза жизни известно о длительном злоупотреблении алкоголем до 2013 г., пациент курил в течение 25 лет по 20–30 сигарет в сутки. Его отец умер от меланомы, по этой причине сам пациент длительное время избегал инсоляции. Наследственность по ревматической патологии неотягощена.

При объективном осмотре у больного состояние средней тяжести. Индекс массы тела 19,4 кг/м². Обращали на себя внимание изменения физиологических изгибов позвоночника (усиление грудного кифоза, выпрямление поясничного лордоза), уменьшение подвижности во всех отделах позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскостях, диффузная атрофия мышц конечностей, болезненность при пальпации в области всех грудинно-реберных сочленений.

По данным лабораторного обследования выявлено 1-кратное повышение СОЭ до 25 мм/ч (при норме 2–15 мм/ч) с нормальным уровнем С-реактивного белка, отсутствие иммунологической активности (ревматоидный фактор <30 Ед/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду <10 Ед/мл), повышение уровня щелочной фосфатазы (до 987 Ед/л при норме до 117 Ед/л), гипокальциемия (1,54 ммоль/л при норме 2,02–2,6 ммоль/л), увеличение уровня паратгормона (398,40 пг/мл при норме 9,5–75 пг/мл), глубокий дефицит 25(ОН)D (<5,0 нг/мл при норме >30 нг/мл), уровень фосфора 1,04 ммоль/л при норме 0,87–1,45 ммоль/л. HLA-B27 не выявлен.

По данным денситометрии осевого скелета — выраженный остеопороз (Z-критерий в позвоночнике: –4,8 стандартного отклонения). При рентгенографии костей таза в прямой проекции отмечены диффузный остеопороз, варусная деформация обеих бедренных костей, равномерное умеренное сужение суставных щелей крестцово-подвздошных сочленений, изменения расценены как проявления остеомалации. Ультразвуковое исследование щитовидной, паращитовидных желез патологии не выявило.

На основании имеющихся данных (значительный дефицит 25(ОН)D, гипокальциемия, значительное увеличение уровня щелочной фосфатазы, изменения при рентгенографии в виде диффузного остеопороза и варусной деформации обеих бедренных костей) была диагностирована гипокальциемическая остеомалация на фоне глубокого дефицита витамина D.

Назначен колекальциферол 7000 МЕ в день с последующим переводом на 4000 МЕ в день в сочетании с приемом активного метаболита витамина D альфакальцидола 1 мкг/сут. При контрольном обследовании в июле 2018 г. отмечена выраженная положительная клиническая динамика в виде существенного снижения интенсивности болевого синдрома в нижней части спины, уменьшения миалгий, увеличения скорости и длительности ходьбы. По лабораторным данным выявлено уменьшение выраженности дефицита 25(ОН)D (17,44 нг/мл). При контрольном лабораторном обследовании в октябре 2018 г. сохранялись незначительная гипокальциемия (2,04 ммоль/л), умеренно повышенный уровень щелочной фосфатазы (499 Ед/л), уровень паратгормона в динамике снизился (138,5 пг/мл).

Обсуждение

Остеомалация — системное заболевание скелета, сопровождающееся снижением прочности костной ткани из-за недостаточной ее минерализации. Основная причина остеомалации — дефицит витамина D, который чаще всего возникает вследствие недостаточного поступления с пищей либо недостаточной инсоляции. Остеомалация наблюдается преимущественно в детском и пожилом возрасте. Женщины страдают значительно чаще мужчин [5–7].

Клинические проявления остеомалации обычно развиваются постепенно. Отмечаются снижение силы и тонуса мышц, боли в области поясницы, бедер, спины, реже — плеч и грудной клетки (болевого синдром беспокоит пациентов как при нагрузке, так и в состоянии покоя), парестезии, изменение походки по типу «утиной». Терапия витамином D дает хорошие результаты с полным купированием симптомов остеомалации [6, 8–10].

«Золотым стандартом» диагностики остеомалации является биопсия кости, однако она выполняется редко. Из лабораторных показателей характерны повышение уровня щелочной фосфатазы, гипофосфатемия, гипокальциемия. Рентгенологически на начальных стадиях выявляется распространенный остеопороз. В последующем определяется пластическая дугообразная деформация, более заметная на рентгенограммах бедер и голей, подвергающихся значительным осевым нагрузкам. Также в местах повышенных нагрузок перпендикулярно длиннику кости могут образовываться зоны патологической перестройки костной ткани (зоны Лоозера) [6, 8, 11, 12]. Следует особо отметить, что клинические симптомы остеомалации неспецифичны, что предполагает возможность появления масок, в том числе и спондилоартритических.

В обоих приведенных клинических случаях у пациентов с остеомалацией первоначально диагностировали заболевание из группы СпА. Вероятнее всего, это было связано с наличием стойкого болевого синдрома в позвоночнике, ведь именно боль в спине является основным признаком аксиального СпА [4]. Однако следует отметить, что в обоих случаях боль не могла быть классифицирована как воспалительная [13].

Для диагностики боли воспалительного характера следует использовать критерии экспертов ASAS (2009 г.): боль в спине считается воспалительной, если у пациента с хронической болью (длительностью >3 мес) присутствуют 4 из 5 следующих признаков:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;
- улучшение после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после вставания).

Одним из вариантов боли в спине при СпА может быть клиническая симптоматика сакроилиита. Болевой синдром возникает исподволь, локализуется в области ягодиц, может носить перемежающийся характер и иррадиировать в проксимальные отделы бедер [13, 14]. Из приведенных описаний видно, что оба пациента не удовлетворяли данным критериям.

С другой стороны, в обоих случаях на 1-й план выходили такие симптомы, как миалгии и нарушение походки, менее характерные для СпА. У обоих пациентов отсутствовала значимая лабораторная активность при достаточно выраженном болевом синдроме.

Наличие повышенного уровня щелочной фосфатазы, значительно сниженного уровня 25(OH)D, а также данные денситометрии и характерные изменения на рентгенограммах костей таза позволили диагностировать остеомалацию у данных пациентов.

В отечественной литературе случаи таких масок остеомалации не нашли отражения. Немногочисленные описания пациентов с остеомалацией, симулировавшей СпА, даны зарубежными авторами. Так, китайские специалисты опубликовали наблюдение 26 пациентов в возрасте 20–60 лет со средней длительностью заболевания 3,2 года, имеющих остеомалацию различного генеза (индуцированную опухолью, длительной терапией адефовиrom, при синдроме Фанкони и при гиперпаратиреозе), у которых ошибочно был диагностирован СпА. Боль в нижней части спины отмечалась у всех пациентов, а у 15 из них она была и в ночные часы, длительность утренней скованности составляла около 30 мин. НПВП, а также глюкокортикоиды и биологические препараты не оказали эффекта. Показатели лабораторной воспалительной активности обычно были нормальными. В некоторых случаях отмечалась незначительная гипокальциемия. Гипофосфатемия, а также повышение уровня щелочной фосфатазы наблюдались у всех пациентов. Интересно, что у ряда больных были выявлены эрозивные изменения крестцово-подвздошных сочленений при рентгенологическом и МРТ-исследовании [15]. У нашей первой пациентки также первоначально изменения крестцово-подвздошных сочленений при МРТ были трактованы как проявление сакроилиита, однако они характеризовались нетипичным для СпА диффузным расположением зон отека костного мозга в плоских костях.

F. Sivas и соавт. описали клиническое наблюдение мужчины 32 лет, которому был установлен диагноз анкилозирующего спондилита. У него отмечались боли в нижней части спины, а изменения крестцово-подвздошных сочленений при МРТ были расценены как сакроилиит. По поводу СпА пациент получал различную терапию без эффекта. После выявления высокого уровня щелочной фосфатазы в качестве диагноза была указана остеомалация [16].

S. Akkus и соавт. привели случай остеомалации у женщины 39 лет. У этой пациентки отмечались боли в нижней части спины и нижних конечностях, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, болезненность в области крестцово-подвздошных сочленений, а также положительный симптом Шобера. Диагноз остеомалации был установлен после выполнения рентгенографии костей таза, при которой были выявлены множественные псевдопереломы (зоны Лоозера) [17].

Подобный клинический случай также описан Y. Garip и соавт. [18]. У пациентки была диагностирована остеомалация, при этом отмечались боли в нижней части спины, утренняя скованность, а также

сакроилиит III стадии по данным рентгенограммы костей таза. Лабораторно были выявлены гипофосфатемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня витамина D. На фоне терапии препаратами витамина D описанные симптомы регрессировали.

Все представленные клинические наблюдения отражают возможность появления масок остеомалации в варианте СпА. В случаях, описанных нами, а также приведенных из литературных источников, на определенных этапах имела место гипердиагностика СпА. У пациентов отмечались некоторые типичные симптомы, такие как боль в нижней части спины, утренняя скованность. Также в некоторых примерах выявлялись признаки СпА по данным рентгенографии и МРТ. Диагноз остеомалации устанавливался на основании характерных лабораторных (повышение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня витамина D, гипофосфатемия, гипокальциемия) и рентгенологических (выраженный остеопороз, линии Лoo-зера) изменений.

По нашему мнению, гипердиагностика СпА в данных ситуациях, вероятно, была связана с несколькими причинами. Наиболее важным фактором мы считаем неполную оценку характера болевого синдрома даже

при наличии антигена HLA-B27. Ни в одном из представленных клинических случаев боль в нижней части спины не соответствовала критериям воспалительной. Также следует обращать внимание на соотношение выраженности болевого синдрома и лабораторной активности (уровни СОЭ, С-реактивного белка). Наличие выраженных болей при нормальных или незначительно повышенных уровнях СОЭ и С-реактивного белка требует более углубленного обследования с оценкой ряда лабораторных показателей (уровни щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, витамина D).

Заключение

При наличии у пациента с болями в нижней части спины выраженных миалгий, изменения походки необходимы более внимательная и критическая оценка лабораторных показателей, выполнение рентгенограммы костей таза для выявления возможных признаков остеомалации.

Врачу-ревматологу чрезвычайно важно помнить о возможности ревматологических масок такого заболевания, как остеомалация, и недопустимости постановки диагноза ревматологического заболевания без исключения вторичного характера симптомов.

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

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology Eds. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.).]
2. Лапшина С.А., Мясоутова Л.И. Спондилоартриты: современные подходы к диагностике и лечению. Учебное пособие для врачей. Казань: КГМУ, 2015. [Lapshina S.A., Myasoutova L.I. Spondyloarthritis: modern approaches to diagnosis and treatment. A manual for doctors. Kazan: KSMU, 2015. (In Russ.).]
3. Эрдес Ш.Ф. Развитие концепции спондилоартритов. Научно-практическая ревматология 2014;52(5):474–6. [Erdes Sh.F. The development of the concept of spondyloarthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2014;52(5):474–6. (In Russ.).]
4. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis: validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68(6):777–83. DOI: 10.1136/ard.2009.108233.
5. Аврунин А.С. Остеопороз и остеомалация — клинико-диагностические проблемы. Травматология и ортопедия России 2014;(4):68–76. [Avrunin A.S. Osteoporosis and osteomalacia — clinical and diagnostic problems. Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia 2014;(4):68–76. (In Russ.).] DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-4-68-76.
6. Francis R.M., Selby P.L. Osteomalacia. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1997;11(1):145–63.
7. Bhan A., Rao A.D., Rao D.S. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39(2):321–31. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.001.
8. Arya V., Jain V. Osteomalacia — what the rheumatologist needs to know. Indian J Rheumatology 2007;2(1):17–22. DOI: 10.1016/S0973-3698(10)60023-4.
9. Babaei M., Esmaeili Jadidi M., Heidari B., Gholinia H. Vitamin D deficiency is associated with tibial bone pain and tenderness. A possible contributive role. Int J Rheum Dis 2018;21(4):788–95. DOI: 10.1111/1756-185X.13253.
10. Englund M., Persson J., Bergström I. Lower pain and higher muscular strength in immigrant women with vitamin D deficiency following vitamin D treatment. Int J Circumpolar Health 2017;76(1):1340547. DOI: 10.1080/22423982.2017.1340547.
11. Zhang C., Gordon P.B., Sutton R., Lentle B. Proximal femoral changes related to bisphosphonate use and looser zones in hypophosphatemic osteomalacia: dual-energy X-ray absorptiometry findings. J Clin Densitom 2013;16(3):380–3. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.01.008.
12. McKenna M.J., Kleerekoper M., Ellis B.I. et al. Atypical insufficiency fractures confused with Looser zones of osteomalacia. Bone 1987;8(2):71–8. DOI: 10.1016/8756-3282(87)90073-1.
13. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Абельдяев Д.В., Котлярова Л.А. Боль в спине воспалительного генеза: серонегативные спондилоартропатии — основные подходы к диагностике и терапии. Трудный пациент 2011;1(9):48–50. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Abeldyaev D.V., Kotlyarova L.A. Back pain of inflammatory genesis: seronegative spondyloarthropathies — the main approaches to diagnosis and therapy. Trudnyj pacient = Difficult Patient 2011;1(9):48–50. (In Russ.).]

14. Sieper J., van der Heijde D., Landewé R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):784–8.
DOI: 10.1136/ard.2008.101501.
15. Jin J., Sun F., Wang G. et al. The clinical characteristics of 26 cases of hypophosphatemia osteomalacia misdiagnosed as spondyloarthritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2014;53(11):847–51.
16. Sivas F., Yurdakul F.G., Durak M. et al. Hypophosphatemic osteomalacia: a case simulating ankylosing spondylitis treated with anti-TNF therapy. *Osteoporos Int* 2016;27(12):3651–4.
DOI: 10.1007/s00198-016-3758-5.
17. Akkus S., Tamer M.N., Yorgancigil H. A case of osteomalacia mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2001;20(6):239–42.
18. Garip Y., Dedeoglu M., Bodur H. Osteomalacia mimicking spondyloarthropathy: a case report. *Osteoporos Int* 2014;25(7):1983–5.
DOI: 10.1007/s00198-014-2716-3.

ORCID авторов/ ORCID of authors:

А.М. Шульман/A.M. Shulman: <https://orcid.org/0000-0002-7393-1063>
 О.М. Лесняк/O.M. Lesnyak: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>
 И.З. Гайдукова/I.Z. Gaidukova: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
 Л.П. Сурмина/L.P. Surmina: <https://orcid.org/0000-0002-9181-0695>
 Е.Н. Ушакова/E.N. Ushakova: <https://orcid.org/0000-0002-5035-2800>
 Т.В. Поликарпова/T.V. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0002-0363-9614>
 Е.В. Васильева/E.V. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0003-3375-2471>

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.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ С ПОЗИЦИИ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ

Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова

Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова 36

Контакты: Регина Ринатовна Ахунова regina-ahunova@mail.ru

Цель исследования — описать клинический случай пациента с анкилозирующим спондилитом и провести оценку функционирования его организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды и индивидуальных особенностей с позиции международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

Материалы и методы. Пациент, 26 лет, был госпитализирован в отделение терапии с жалобами на периодическую ноющую боль в поясничном и шейном отделах позвоночника в покое, ноющую боль в области голеностопных и коленных суставов при движении, боль в пятках при ходьбе, утреннюю скованность в позвоночнике длительностью 30 мин, снижение массы тела до 11 кг за последний год. Пациенту провели оценку лабораторных показателей, электрокардиографию, эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны и почек, рентгенографию костей таза, поясничного отдела позвоночника, голеностопных, коленных суставов, суставов стоп, магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных сочленений.

Результаты. В ходе обследования был установлен клинический диагноз: анкилозирующий спондилит. Сформирован реабилитационный диагноз: b280.3, b710.2, b780.1, b130.1, b134.0, b455.3, s760.1, s740.0, s750.1, d230.2, d410.3, d450.3, d850.1, d760.1, d920.2, d475.2, который зафиксировал наличие у пациента интенсивного болевого синдрома, умеренных нарушений подвижности в позвоночнике, непродолжительной утренней скованности, легкой депрессии, выраженной утомляемости; незначительных нарушений в структуре поясничного отдела позвоночника, коленных, голеностопных суставов и суставов стоп; умеренных затруднений в сохранении активности в течение дня, выраженных функциональных нарушений, выраженных затруднений в ходьбе, незначительных трудностей в выполнении оплачиваемой работы, незначительных трудностей в проведении времени с семьей и друзьями, умеренных затруднений в проведении отдыха и досуга, умеренных затруднений в управлении транспортом.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует возможность применения Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в клинической практике на модели пациента с анкилозирующим спондилитом, что позволяет комплексно и в количественном выражении оценить состояние больного, сформировать план работы мультидисциплинарной команды с целью определения реабилитации пациента.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, сакроилиит, реактивный артрит, диагностика, лечение, реабилитация, реабилитационный диагноз, депрессия, Международная классификация функционирования и ограничений жизнедеятельности и здоровья, ограничение подвижности, болевой синдром, функция, структура организма, активность и участие, факторы окружающей среды

Для цитирования: Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. Анкилозирующий спондилит: описание клинического случая с позиции международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Клиницист 2019;13(3–4):67–73.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-67-73

ANKYLOSING SPONDYLITIS: DESCRIPTION OF THE CLINICAL CASE FROM THE POSITION OF THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, LIFE AND HEALTH LIMITATIONS

R.R. Akhunova, G.R. Akhunova

Kazan State Medical Academy — branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia;; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Objective: to describe the clinical case of a patient with ankylosing spondylitis (AS) with an assessment of the functioning of his body taking into account the clinical situation, environmental factors and personal factors from the standpoint of the international classification of functioning, life and health limitations.

Materials and methods. The patient, 26 years old, was hospitalized in the Department of therapy with complaints of periodic aching pain in the lumbar and cervical spine at rest; aching pain in the ankle and knee joints when moving; heel pain when walking; morning stiffness in the spine lasting 30 minutes; weight loss to 11 kg. over the past year. The patient was evaluated laboratory parameters, electrocardiography, echocardiographic examination, ultrasound examination of hepatobiliary zone and kidneys, radiography of pelvic bones, lumbar spine, ankle, knee, foot joints, magnetic resonance imaging of sacroiliac joints.

Results. During the examination, a clinical diagnosis was established: as. Formed rehabilitation diagnosis: b280.3, b710.2, b780.1, b130.1, b134.0, b455.3, s760.1, s740.0, s750.1, d230.2, d410.3, d450.3, d850.1, d760.1, d920.2, d475.2, which fixed the patient has intense pain, moderate violations of mobility in the spine, a short morning stiffness, mild depression, severe fatigue; minor violations in the structure of the lumbar spine, knee and ankle joints and joints of the foot; moderate difficulties in maintaining activity during the day, expressed functional disorders, expressed difficulties in walking, minor difficulties in performing paid work, minor difficulties in spending time with family and friends, moderate difficulties in recreation and leisure, moderate difficulties in driving.

Conclusion. This clinical case demonstrates the possibility of using ICF in clinical practice on the model of a patient with as, which allows a comprehensive look at the patient and quantify the condition of the patient, to form a common language for the work of a multidisciplinary team to determine the further stage of rehabilitation of patients.

Key words: ankylosing spondylitis, sacroiliitis, diagnosis, treatment, ICF, function, body structure, activity and participation, environmental factors

For citation: Akhunova R.R., Akhunova G.R. Ankylosing spondylitis: description of the clinical case from the position of the international classification of functioning, life and health limitations. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(3–4):67–73. (In Russ.).

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезов и периферических суставов [1].

Проблема ведения пациентов с АС является мультидисциплинарной. Ни один из отдельно применяющихся методов фармакологического и нефармакологического лечения (физического, психологического) не может сравниться по эффективности с мультидисциплинарным подходом, при котором все указанные методы взаимно усиливают друг друга [2, 3].

В лечении и реабилитации пациентов данного профиля помимо ревматологов должны принимать участие врачи других специальностей, в том числе физиотерапевты, врачи лечебной физкультуры, психологи.

В основе современной реабилитации больных, среди которых и пациенты с АС, лежит широко используемая сегодня в мировой медицине Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Она дает полноценную картину функционирования организма пациентов с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, индивидуальных особенностей и позволяет разработать комплексную программу реабилитации, распределить задачи по специалистам и оценить результаты работы с пациентом [3–6].

Диагноз, закодированный в соответствии с МКФ, представляет собой буквенные обозначения составляющей МКФ (b — функция, s — структура организма, d — активность и участие, e — факторы окружающей среды), за которыми следует числовой код, начинающийся с номера раздела классификации (1 цифра), после него пишут обозначения II уровня (2 последую-

щие цифры), затем может быть указана классификация III и IV уровня (по 1 цифре каждый). Далее после разделительной точки следует определитель МКФ, который является показателем уровня здоровья или выраженности проблемы [4–6]. Например:

- bxxx.0 — нет проблем: степень нарушений 0–4 %;
- bxxx.1 — легкие проблемы: степень нарушений 5–24 %;
- bxxx.2 — умеренные проблемы: степень нарушений 25–49 %;
- bxxx.3 — тяжелые проблемы: степень нарушений 50–95 %;
- bxxx.4 — абсолютные проблемы: степень нарушений 96–100 %.

Данный клинический случай представлен с целью демонстрации возможности применения МКФ для описания состояния здоровья и связанных с ним аспектов у пациента с АС и установления взаимопонимания между членами мультидисциплинарной команды, участвующими в дальнейших этапах лечения и реабилитации пациента.

Описание случая

Пациент А., 26 лет, поступил в отделение терапии одной из базовых клиник кафедры госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии с жалобами на периодическую ноющую боль в покое в поясничном и шейном отделах позвоночника, ноющую боль в области голеностопных и коленных суставов при движении, боль в пятках при ходьбе, утреннюю скованность в позвоночнике длительностью 30 мин, снижение массы тела до 11 кг за последний год.

Anamnesis morbi. Впервые вышеописанную боль пациент стал отмечать 4 мес назад. Обращался к терапевту и хирургу по месту жительства. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты с кратковременным положительным эффектом. Ввиду неэффективности лечения был направлен на консультацию к ревматологу.

Результаты тестов, оценивающих подвижность в позвоночнике и функцию тазобедренных суставов

Results of tests assessing spinal mobility and hip function

Показатели функции осевого скелета Parameters of axial skeleton functioning	Данные пациента Patient data	Нарушения отсутствуют No violations	Умеренные нарушения Moderate violations	Выраженные нарушения Severe violations
Расстояние от козелка до стены, см Tragus-to-wall distance, cm	16	<15	15–30	>30
Ротация в шейном отделе позвоночника (°) Cervical spine rotation (°)	55	>70	20–70	<20
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см Lumbar spine lateral flexion, cm	8	>10	5–10	<5
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см Lumbar spine flexion, (modified Schober test), cm	3	>4	2–4	<2
Максимальное расстояние между лодыжками, см Maximal distance between ankles, cm	105	>100	70–100	<70
Экскурсия грудной клетки, см Chest excursion, cm	3	>4		

Пациенту был установлен диагноз реактивного артрита на фоне хламидийной инфекции. Принимал антибиотики, сульфасалазин, который впоследствии прекратил принимать из-за аллергического дерматита. В связи с отсутствием эффекта лечения пациент был госпитализирован.

Anamnesis vitae. Перенесенные заболевания: острая респираторная вирусная инфекция, неоднократные закрытые переломы левой руки. Аллергическая реакция на сульфасалазин (дерматит). Вредные привычки: курит полпачки сигарет в день с 20 лет, алкоголем не злоупотребляет. Наследственность неотягощена. Не женат. Работает менеджером по продажам.

Status praesens obiectivus. При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Кожа влажная, чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 36,8 °C.

Система органов дыхания. Легкие: перкуторно звук легочный, аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в минуту.

Сердечно-сосудистая система. Относительные и абсолютные границы сердца в пределах нормы. Аускультативно тоны ясные, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений — 70 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. на обеих руках. Пульс на периферических сосудах присутствует, 70 уд/мин, шумов на них нет.

Система органов пищеварения. Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Поверхностная пальпация безболезненна. Печень по М.Г. Курлову 9 × 8 × 7 см, селезенка не увеличена. Стул регулярный.

Система органов мочевого выделения. Область почек визуально не изменена. Симптом Ф.И. Пастернацкого

отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Костно-мышечная система: припухлость в области голеностопных суставов с обеих сторон, болезненность при пальпации голеностопных суставов и ахилловых сухожилий (MASES = 2). Ограничение движений во всех отделах позвоночника (см. таблицу).

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении. Общий анализ крови: эритроциты $4,15 \times 10^{12}/л$ ($3,7-4,7 \times 10^{12}/л$), гемоглобин 95 г/л (120–140 г/л), лейкоциты $6,40 \times 10^9/л$ ($4,0-9,0 \times 10^9/л$), палочкоядерные 5 % (1–6 %), сегментоядерные лейкоциты 65 % (47–72 %), эозинофилы 2 % (0–5 %), базофилы 0 % (0–2 %), моноциты 9 % (3–11 %), лимфоциты 19 % (18–38 %), тромбоциты $350 \times 10^9/л$ ($180-320 \times 10^9/л$), СОЭ 60 мм/ч (2–15 мм/ч).

Биохимический анализ крови: общий билирубин 2,7 мкмоль/л (5,0–25,7 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза 12,2 МЕ/л (0–40 МЕ/л), аспартатаминотрансфераза 24,6 МЕ/л (0–35 МЕ/л), креатинин 62 мкмоль/л (20–140 мкмоль/л), общий холестерин 2,80 ммоль/л (2,20–5,70 ммоль/л), глюкоза 5,80 ммоль/л (3,80–6,40 ммоль/л), общий белок 77,6 г/л (62,0–83,0 г/л), мочевая кислота 281 мкмоль/л (<400 мкмоль/л), мочевины 4,44 ммоль/л (2,50–8,30 ммоль/л), С-реактивный белок 35 мг/л (<5 мг/л).

Анализ на ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — отрицательные. Анализ на HLA-B27 — положительный.

Иммунограмма: IgA 1,0 мг/мл (0,8–4,0 мг/мл), IgM 2,6 мг/мл (0,5–2,0 мг/мл), IgG 23,8 мг/мл (5,4–16,1 мг/мл).

Протеинограмма: альбумины 38,3 % (55,8–66,1 %), альфа-1-глобулины 8,3 % (2,9–4,9 %), альфа-2-глобулины 15,2 % (7,1–11,8 %), бета-1-глобулины 6,4 %

(4,7–7,2 %), бета-2-глобулины 7,6 % (3,2–6,5 %), гамма-глобулины 23 % (11,1–18,8 %).

Общий анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, pH – 5,5, удельный вес – 1022, белок – отрицательно, глюкоза – отрицательно, лейкоциты 0–1 в поле зрения, эритроциты – отрицательно.

Количественная оценка общей активности АС: индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) = 6,5, индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) по С-реактивному белку = 4,01. Активность АС – высокая.

Количественная оценка степени функциональных нарушений при АС: индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) = 7,8 – выраженные функциональные нарушения.

По госпитальной шкале тревоги и депрессии у пациента выявлена субклиническая депрессия (8 баллов).

Электрокардиография: синусовый ритм с ЧСС 72 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца.

Эхокардиография: данные в пределах вариантов нормы.

Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной зоны и почек: эхопризнаки застойных явлений желчного пузыря.

Рентгенография костей таза в прямой проекции: суставные щели крестцово-подвздошных сочленений прослеживаются на всем протяжении с обеих сторон, просвет их не изменен. Умеренное сужение суставных щелей в обоих тазобедренных суставах. Субхондральный склероз суставных поверхностей вертлужных впадин (рис. 1).

Рентгенография поясничного отдела позвоночника (в 2 проекциях). Заключение: начальные проявления дегенеративно-дистрофических изменений в виде остеохондроза на уровне L3–L5–S1.

Рентгенография голеностопных суставов (в 2 проекциях): умеренное сужение суставных щелей в голеностопных суставах и сочленениях костей предплюсны. Субхондральный склероз суставных поверхностей сочленяющихся костей голеней, костей предплюсны.

Рентгенография коленных суставов (в 2 проекциях): умеренное сужение суставных щелей в обоих коленных суставах. Субхондральный склероз суставных поверхностей сочленяющихся костей.

Рентгенография стоп: сужение суставных щелей преимущественно в I межфаланговых суставах обеих стоп. Субхондральный склероз суставных поверхностей сочленяющихся костей.

Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений. На томограммах получены T2- и T1-взвешенные изображения илеосакральных сочленений: суставные щели прослеживаются на всем протяжении, умеренно сужены с обеих сторон, больше справа. Контуры суставных поверхностей с обеих сторон ровные, без узурации и деструкции. В нижней трети сочленения правого илеосакрального сочленения определяется трабекулярный отек. Не исключается легкий трабекулярный отек в субхондральных отделах левого илеосакрального сочленения. В структуре крестца и костей таза – без очаговой патологии. Заключение: двусторонний активный сакроилиит, больше выраженный справа (рис. 2).

Окончательный клинический диагноз: M46.9, аксиальный спондилоартрит, вероятный анкилозирующий спондилит (трансформация реактивного артрита в анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), HLA-B27-ассоциированный двусторонний МРТ-верифицированный сакроилиит, рентгенологическая стадия сакроилита 0, внеаксиальные проявления (олигоартрит, энтезит) и внескелетные проявления (анемия хронического воспаления средней степени тяжести), очень высокая



Рис. 1. Рентгенография костей таза в прямой проекции

Fig. 1. Pelvic bones X-ray in a direct projection

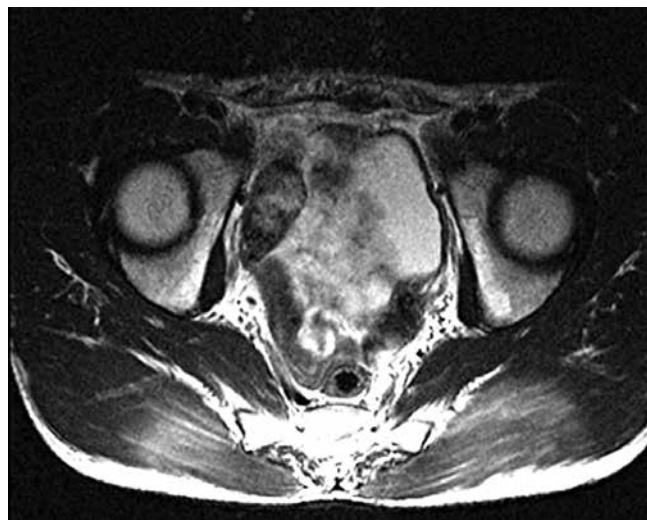


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений

Fig. 2. Sacroiliac joints MRI

степень активности (BASDAY 6,5, ASDAS (по C-реактивному белку) 4,01). Функциональный класс II.

Реабилитационный диагноз, основанный на позициях МКФ:

- b280.3 (ощущение боли);
- b710.2 (функции подвижности сустава);
- b780.1 (ощущения, связанные с мышцами и двигательными функциями);
- b130.1 (волевые и побудительные функции);
- b134.0 (функции сна);
- b455.3 (функции толерантности к физической нагрузке);
- s760.1 (структура туловища);
- s740.0 (структура тазовой области);
- s750.1 (структура нижней конечности);
- d230.2 (выполнение повседневного распорядка);
- d410.3 (изменение позы тела);
- d450.3 (ходьба);
- d850.1 (оплачиваемая работа);
- d760.1 (семейные отношения);
- d920.2 (отдых и досуг);
- d475.2 (управление транспортом).

Реабилитационный диагноз зафиксировал наличие у пациента интенсивного болевого синдрома, умеренных нарушений подвижности в позвоночнике, непродолжительной утренней скованности, легкой депрессии, выраженной утомляемости; незначительных нарушений в структуре поясничного отдела позвоночника, коленных, голеностопных суставов и суставов стоп; умеренных затруднений в сохранении активности в течение дня, выраженных функциональных нарушений, выраженных затруднений в ходьбе, незначительных трудностей в выполнении оплачиваемой работы, незначительных трудностей в проведении времени с семьей и друзьями, умеренных затруднений в проведении отдыха и досуга, умеренных затруднений в управлении транспортом.

Проведенное лечение: больному был назначен диклофенак по 75 мг 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней, далее по 50 мг 2 раза в день внутрь; метотрексат 10 мг 1 раз в неделю внутрь, фолиевая кислота по 1 мг/сут внутрь в оставшиеся дни. Пациент был проконсультирован физиотерапевтом. Получил по 5 сеансов массажа пояснично-крестцовой области, магнитотерапии коленных и голеностопных суставов.

При выписке состояние удовлетворительное. Рекомендовано: постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов внутрь: мелоксикам 15 мг 1 раз в день или целекоксиб 200 мг 2 раза в день; метотрексат 10 мг в неделю внутрь, фолиевая кислота 1 мг 1 раз в день внутрь в дни, свободные от приема метотрексата.

Обсуждение

Хотелось бы отметить, что АС — редко встречаемое заболевание, приводящее к ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста [1].

Лечение пациентов с АС длительное, включает в себя сочетание фармакологических и нефармакологических методов [2, 7]. Важное значение имеют последующие реабилитационные мероприятия.

На I Российском конгрессе «Реабилитационная помощь населению России» (Москва, октябрь 2003 г.) было рекомендовано использование МКФ в реабилитационной практике в России [8]. В доступной российской литературе имеются единичные публикации о работе мультидисциплинарной команды с позиции МКФ в ревматологической практике [8, 9], однако относительно спондилоартритов такие работы отсутствуют. Единичные публикации по данной теме встречаются в доступной зарубежной литературе [10, 11].

Данный клинический случай описан с целью демонстрации возможности применения МКФ при формировании реабилитационного диагноза для дальнейшей работы мультидисциплинарной команды и организации эффективной реабилитационной помощи пациентам с АС.

Следует отметить, что МКФ решает важную задачу: установку реабилитационного диагноза — списка проблем пациента в категориях классификации. МКФ содержит информацию обо всех компонентах здоровья пациента, поэтому позволяет описать не только проблемы, связанные с болевым синдромом, ограничением подвижности, но и другие проблемы, которые скорее всего не связаны с основным заболеванием, но имеют колоссальное значение для пациента [3–6].

Как было отмечено ранее, установленный нашему пациенту реабилитационный диагноз с позиции МКФ зафиксировал наличие интенсивного болевого синдрома, умеренных нарушений подвижности в позвоночнике, непродолжительной утренней скованности, легкой депрессии, выраженной утомляемости; незначительных нарушений в структуре поясничного отдела позвоночника, коленных, голеностопных суставов и суставов стоп; умеренных затруднений в сохранении активности в течение дня, выраженных функциональных нарушений, выраженных затруднений в ходьбе, незначительных трудностей в выполнении оплачиваемой работы, незначительных трудностей в проведении времени с семьей и друзьями, умеренных затруднений в проведении отдыха и досуга, умеренных затруднений в управлении транспортом.

Для оказания помощи данному больному необходимо решить список его проблем, сформулированных в виде доменов МКФ, которые могут решаться не только медицинскими методами (фармакологическая и нефармакологическая терапия), но и с помощью психологической коррекции, подбора деятельности для пациента и воздействия на его родственников (работа с убеждениями родственников, обучение и переобучение) [3, 5, 6].

Итак, МКФ позволяет повысить качество информации о здоровье и заболевании пациента, так как она учитывает дополнительные сведения об имеющихся у индивида сопутствующих факторах, определяющих

состояние его физического, психического и социального благополучия, обеспечивает единую систему описания состояния здоровья и связанных с ним аспектов в условиях восстановительного лечения и общий язык для достижения согласованной работы и понимания среди всех врачей-специалистов, участвующих в реабилитационном процессе [3, 12, 13].

Заключение

Применение МКФ у пациентов с АС целесообразно, поскольку помогает комплексно и в количественном

выражении оценить состояние пациента, сформировать общий язык для работы мультидисциплинарной команды с целью определения дальнейшего этапа реабилитации больных. Реабилитационный диагноз, сформированный с позиции МКФ, позволяет оценить изменения состояния здоровья пациента в процессе лечения и реабилитации как на уровне организма, так и на социальном уровне. Тем самым МКФ помогает внедрить мультидисциплинарную пациент-центрированную, проблемно ориентированную реабилитационную помощь в реальную работу клиник.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив 2019;91(5):84–8. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208. [Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2019;91(5):84–8. (In Russ.)].
2. Эрдес Ш.Ф. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология 2016;54(5):508–9. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-508-509. [Erdes Sh.F. Updated ASAS-EULAR recommendations for axial spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice* 2016;54(5):508–9. (In Russ.)].
3. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины 2017;78(2):16–22. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and rehabilitation plan. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny* = *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2017;78(2):16–22. (In Russ.)].
4. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ, 2001. 342 с. [International classification of functioning, disability and health. Geneva: WHO, 2001. 342 p. (In Russ.)].
5. Шошмин А.В., Пономаренко Г.Н., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки эффективности реабилитации: методология, практика, результаты. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры 2016;93(6):12–20. DOI: 10.17116/kurort2016612-20. [Shoshmin A.V., Ponomorenko G.N., Besstrashnova Ya.K., Cherkashina I.V. Application of the international classification of functioning, disability and health to assess the effectiveness of rehabilitation: methodology, practice, results. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury* = *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2016;93(6):12–20. (In Russ.)].
6. Ястребцева И.П., Мишина И.Е. Значимость Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки состояния здоровья человека. Вестник Ивановской медицинской академии 2016;21(1):25–9. [Yastrebtseva I.P., Mishina I.E. The importance of the international classification of functioning, disability and health for assessing human health. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii* = *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2016;21(1):25–9. (In Russ.)].
7. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
8. Каркавина А.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как современный инструмент оценки качества реабилитации больных остеоартрозом. Успехи геронтологии 2016;29(1):168–72. [Karkavina A.N. The international classification of functioning, disability and health as a modern tool for assessing the quality of rehabilitation of patients with osteoarthritis. *Uspekhi gerontologii* = *Advances in gerontology* 2016;29(1):168–72. (In Russ.)].
9. Пономаренко Г.Н., Шошмин А.В., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Планирование и оценка эффективности реабилитации больных остеоартрозом: использование базового набора Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2017;94(1):4–8. DOI: 10.17116/kurort20179414-8. [Ponomarenko G.N., Shoshmin A.V., Besstrashnova Ya.K., Cherkashina I.V. The planning and evaluation of the effectiveness of rehabilitation of the patients presenting with osteoarthritis: application of the core set of the International Classification of Functioning, Disability, and Health. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury* = *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2017;94(1):4–8. (In Russ.)].
10. Boonen A., Braun J., van der Horst Bruinsma I.E. et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):102–7. DOI: 10.1136/ard.2008.104117.
11. Kiltz U., Mau W., Repschläger U. et al. German Society for Rheumatology S3 guidelines on axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms: 9 International classification of functioning, disability and health (ICF). *Z Rheumatol* 2014;73(Suppl. 2):104–8. DOI: 10.1007/s00393-014-1434-8.
12. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья — инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 2013;90(2):57–62.

[Ponomarenko G.N. The international classification of functioning, disability and health is a tool for the scientific evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizkul'tury = Problems of balneology, physiotherapy and exercise

therapy 2013;90(2):57–62. (In Russ.)].

13. Смычек В.Б., Кускова С.П., Рябцева Т.Д. Новые подходы к проведению реабилитации в свете основных положений Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. Медицин-

ские новости 2015;(4):10–3. [Smychek V.B., Kuskova S.P., Ryabtseva T.D. New approaches to carrying out rehabilitation in the view of basic provisions of the International classification of functioning, restriction of activity and health. Meditsinskiye novosti = Medical News 2015;(4):10–3. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors

Р.Р. Ахунова/R.R. Akhunova: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9381>

Г.Р. Ахунова/G.R. Akhunova: <https://orcid.org/0000-0002-1811-1548>

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.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ ПРИБРЕТЕННОЙ ГЕМОФИЛИИ

П.Н. Барламов¹, Э.Р. Васильева², М.Е. Голубева², В.Г. Желобов¹, А.А. Шутылев³, Т.Ю. Кравцова¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Россия, 614077 Пермь, бульвар Гагарина, 68;

³ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» Россия, 614990 Пермь, ул. Пушкина, 85

Контакты: Павел Николаевич Барламов pavel-barlamov@yandex.ru

Цель исследования — описать клинический случай формирования, диагностики и лечения приобретенной формы дефицита фактора свертывания крови VIII — приобретенной гемофилии А (ПГА).

Материал и методы. У пациентки Р. 71 года в апреле 2018 г. был обнаружен острый геморрагический синдром по гематомному типу, проявляющийся крупными гематомами подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей справа, переднемедиальной поверхности левого бедра, передней поверхности левой голени. За время нахождения больной в стационаре в динамике оценены стандартные лабораторные исследования, коагулограмма, факторы свертывания крови, ингибитор фактора VIII, агрегационная функция тромбоцитов, компьютерная томография мягких тканей шеи, легких, брюшной полости.

Результаты. Типичный гематомный тип кровоточивости, удлинение коагуляционных показателей, наличие ингибитора фактора VIII (7,0 БЕ), снижение фактора VIII (2 %) позволили поставить диагноз приобретенной гемофилии А. Для лечения успешно были применены антиингибиторный коагулянтный комплекс, свежезамороженная плазма. Пациентка находится под наблюдением в краевом гематологическом центре. Гематомы не возобновлялись.

Заключение. Наше клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения, алгоритм диагностики и ведения пациентов с приобретенной гемофилией А.

Ключевые слова: гемофилия, приобретенная гемофилия А, активированное парциальное тромбопластиновое время, фактор VIII, диагностика гемофилии, лечение гемофилии, гематома, гематомный тип кровоточивости, коагулопатия, антиингибиторный коагулянтный комплекс.

Для цитирования: Барламов П.Н., Васильева Э.Р., Голубева М.Е. и др. Описание случая приобретенной гемофилии. Клиницист 2019;13(3–4):74–7.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-74-77

CLINICAL CASE OF AN ACQUIRED HEMOPHILIA

P.N. Barlamov¹, E.R. Vasilyeva², M.E. Golubeva², V.G. Zhelobov¹, A.A. Shutylev³, T.Yu. Kravtsova¹

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

²Medical Unit № 1, 68 Gagarina Bul'var, Perm 614077, Russia;

³Perm Regional Clinical Hospital, 85 Pushkina St., Perm 614990, Russia

The aim of the work is to describe the clinical case of formation, diagnosis and treatment of the acquired form of blood clotting factor VIII deficiency — of acquired hemophilia A.

Material and methods. Patient R., 71 years, from April 2018, was found an acute hemorrhagic syndrome in the hematomic type of large hematomas manifested submandibular region, neck, chest, right breast, pubic and inguinal regions on the right, the anterior-medial surface of the left femur, anterior surface of left tibia. Standard laboratory tests, computed tomography of soft tissues of the neck, lungs, abdomen; coagulogram; blood clotting factors; inhibitor of factor VIII were evaluated in dynamics during the patient's stay in the hospital; platelet aggregation function.

Results. Typical gematomny type of bleeding, prolongation of coagulation indicators, the presence of the inhibitor factor VIII (7,0 BAA), the decrease in factor VIII (2 %) allowed diagnosis of acquired hemophilia A. Anti-inhibitory coagulant complex, fresh frozen plasma was successfully used for treatment. The patient is under observation in the regional Hematology center. The hematomas were not renewed.

Conclusion. Our clinical observation demonstrates the features of the course, the algorithm of diagnosis and management of patients with of acquired hemophilia A.

Key words: hemophilia, acquired, APTS, factor VIII, diagnosis, treatment; hematomas, anti-inhibitory coagulant complex

For citation: Barlamov P.N., Vasilyeva E.R., Golubeva M.E. et al. Clinical case of an acquired hemophilia. Klinitsist = The Clinician 2019;13(3–4):74–7. (In Russ.).

Введение

Гемофилия, по представлению большинства докторов, является наследственной патологией. Из-за редкой встречаемости (примерно 1–2 случая на 1 млн человек в год) и профессиональной установки на ее наследственный характер эту патологию диагностируют поздно [1, 2]. Патогенез приобретенной гемофилии А (ПГА) связан с выработкой аутоантител к фактору свертывания VIII. Это, наиболее вероятно, связано с его относительно высокой молекулярной массой (2–4,5 млн дальтон).

Этиология ПГА всегда вызывает затруднения. Практически у 50 % больных нет сопутствующих патологий, т. е. у них идиопатическая форма ПГА. В то же время у 20 % пациентов аутоиммунный генез заболевания. Еще у 20 % лиц выявлены злокачественные новообразования, а у 10 % ПГА была связана с беременностью, родами и послеродовым периодом [3, 4].

В других исследованиях обнаружена ассоциация ПГА с приемом некоторых лекарственных препаратов, вирусными гепатитами В и С, сахарным диабетом [5, 6].

Для ПГА в первую очередь характерны изменения в коагулограмме: удлинение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и времени свертывания при сохранении в пределах нормальных значений показателей тромбинового и протромбинового времени, концентрации фибриногена, времени кровотечения и количества тромбоцитов. «Золотым стандартом» ПГА следует считать снижение уровня фактора VIII и выявление его ингибитора. Количество ингибитора выявляют методом Бетесда, поэтому оно определяется в Бетесда-единицах (БЕ): 1 БЕ — содержание антител, которое может на 50 % снизить активность фактора VIII в нормальной донорской плазме при инкубации ее в течение 2 ч при температуре 37 °С с плазмой пациента.

Врожденная гемофилия А приблизительно в 5–30 % случаев может осложняться образованием ингибитора [7]. Его активность находится в обратной корреляции с активностью VIII фактора крови. Напротив, активность ингибитора при ПГА математической зависимости от активности фактора VIII не имеет [5].

В отличие от наследственной формы гемофилии при ПГА гемартрозы редки. Однако при ПГА также наблюдается геморрагический синдром по гематомному типу, что клинически проявляется кровоизлияниями в слизистые оболочки, подкожно-жировую клетчатку, брюшинное пространство, мышцы и головной мозг [8].

Наиболее эффективными для купирования геморрагического синдрома при ПГА считаются препараты с шунтирующим механизмом действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс, препараты рекомбинантного активированного фактора VII. Одинаковая эффективность этих препаратов составляет ≈93 % [9].

В 1-й линии терапии для подавления образования ингибитора фактора VIII используют глюкокортикостероиды самостоятельно или в комбинации с циклофосфамидом; 2-я линия терапии представлена анти-CD20 моноклональными антителами (ритуксимаб). Есть данные, что применение этого препарата является наиболее эффективным для ликвидации ингибитора фактора VIII у взрослых пациентов [10]. В некоторых случаях при высоком титре антител у пациентов оправдано применение плазмафереза и иммуносорбции.

В данной статье мы демонстрируем историю болезни пожилой женщины с неуточненной опухолью поджелудочной железы, у которой возникла ПГА.

Описание случая

Пациентка Р., 71 года, поступила в гематологическое отделение Клинической медико-санитарной части №1 г. Перми 07.06.2018 с жалобами на общую слабость, сердцебиение, умеренную болезненность в горле при глотании, кровоточивость слизистых ротовой полости, обширные гематомы в подчелюстной области, а также в области шеи, груди, лобковой и паховой областях справа, на переднемедиальной поверхности правого бедра, передней поверхности левой голени, на правой молочной железе. Прием антикоагулянтов больная отрицала.

Острый геморрагический синдром гематомного типа развился в апреле 2018 г. после дорожно-транспортного происшествия. С мая 2018 г. отмечала постепенно нарастающую общую слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку. 31.05.2018 появилась острая боль в области шеи и подчелюстной области слева, отмечено постепенное увеличение в размере языка.

Объективно при поступлении обнаружены крупные гематомы подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей справа, переднемедиальной поверхности правого бедра, передней поверхности левой голени. Диаметр гематом — до 30 см, напряженные. В полости рта — гематома подъязычной области, отеки языка, припухлость тканей в подчелюстной области.

Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень по краю реберной дуги. Селезенка по Сали не пальпировалась.

Пациентка переведена из хирургического отделения Клинической медико-санитарной части №1, где 04.06.2018 в ее общем анализе крови была обнаружена нормохромная анемия (эритроциты — $2,26 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 70 г/л, содержание гемоглобина в 1 эритроците — 31 пг, гематокрит — 22 %), СОЭ — 63 мм/ч, ретикулоцитоз — 4,8 %, формула крови без изменений. В общем анализе мочи 04.06.2018 обнаружено: снижение плотности (1,005), следы белка (0,65 г/л), лейкоцитурия (20–30 в поле зрения), эритроцитурия (15–20 в поле зрения), бактериурия ++++. В коагулограмме от 04.06.2018 выявлено: удлинение АПТВ — 48 (24–45) с. В биохимическом

анализе крови от 04.06.18: увеличение содержания глюкозы (9,3 ммоль/л), лактатдегидрогеназы 517 Ед/л. Обзорная рентгенограмма легких 05.06.18 без патологии.

Факторы свертывания крови 15.06.18: VIII — 2 % (50–200 %), IX — 108 % (50–200 %); Виллебранда — 185 % (50–150 %); V — 107 % (70–120 %). Ингибитор фактора VIII 08.06.2018 — 7,0 БЕ. Таким образом, было выявлено резкое снижение VIII фактора и появление ингибитора VIII фактора свертывания.

При электрофорезе белков 08.06.18 значимых изменений не получено.

Ферритин от 20.06.2018 оказался в норме — 336 нг/мл (10–150 нг/мл). Группа крови O (I), положительная. Антирезусные антитела не обнаружены. Прямая проба Кумбса отрицательная. Исследование агрегационной способности тромбоцитов 02.07.2018 не выявило значимых нарушений: с адреналином — 49 % (норма 45–80 %), с коллагеном — 54 % (норма 50–80 %), с аденозиндифосфатом — 53 % (норма 50–80 %), с ристомиином — 61 % (норма 50–80 %).

Компьютерная томография мягких тканей шеи с контрастированием 03.06.18: слева снижение дифференцировки мягких тканей, области корня языка, челюстно-подъязычной мышцы, переднего брюшка двубрюшной мышцы, подчелюстной области, слюнной железы. Последняя увеличена в размерах. Надгортанник и гортань на уровне преддверия оттеснены вправо, распространение процесса вдоль наружной, сонной и общей сонной артерий с наличием жидкостного компонента до уровня яремной вырезки с оттеснением и сдавлением внутренней яремной вены.

Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости 14.06.2018: признаки пневмофиброза, жирового гепатоза, объемных образований поджелудочной железы (по переднему контуру перешейка, 0,8 и 0,7 см с четкими контурами, без явного накопления контрастного вещества). Кисты? Цистаденома? Аденокарцинома? Кроме того, обнаружены признаки единичных простых кист обеих почек, микролита левой почки, аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы I–II стадии. Рентгеноскопия желудка с пассажем бария по пищеводу 27.06.2018: атрофический гастрит.

Электрокардиография 08.06.2018: синусовый ритм — 98 уд/мин. Тахикардия. Неспецифические изменения ST–T. Единичная желудочковая экстрасистола.

Ультразвуковое исследование печени и почек от 08.06.2018: обнаружены признаки незначительного увеличения печени (размеры правой доли — 12,9 см, левой — 5,7 см), поджелудочной железы, хронического калькулезного пиелонефрита, кисты левой почки. Обследование у офтальмолога 14.06.2018: незрелая катаракта, деструкция стекловидного тела, ангиопатия сосудов сетчатки обоих глаз.

С момента поступления больной была проведена симптоматическая терапия с заместительной целью: трансфузия свежезамороженной плазмы (4 дозы), эритроэвези,

верошпирон 50 мг/сут, метформин 1000 мг/сут, метопролол 12,5 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки оставалось тяжелым. Появилась свежая гематома под кожей левого бедра диаметром до 15 см, рецидивировало носовое кровотечение. В связи с этим с 19.06.2018 к лечению добавлены антиингибиторный коагулянтный комплекс в дозе 95 мкг/кг каждые 2–3 ч, свежезамороженная плазма 2 раза в сутки (3 сут) до купирования напряженных гематом. На фоне терапии к 25.06.2018 гематомы регрессировали, свежих геморрагий не появлялось.

Лабораторная динамика: фактор VIII (%): 25.06.2018 — <1; 09.07.2018 — 5,6; 29.11.2018 — 11. Ингибитор фактора VIII (БЕ): 29.06.2018 — 2,0; 09.07.2018 — 1,7; 29.11.2018 — 1,1. Уровень эритроцитов ($3,32 \times 10^9$) и гемоглобина (103 г/л) увеличился. В анализе мочи исчезли эритроциты и лейкоциты. Коагулограмма от 16.07.2018: АПТВ — 22,5; растворимые фибриномономерные комплексы — 3,0.

Диагноз: приобретенная форма дефицита фактора свертывания крови VIII, впервые выявленная; распространенный рецидивирующий геморрагический синдром гематомного типа.

Осложнения: анемия легкой степени (постгеморрагическая) в стадии восстановления.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии (медикаментозная коррекция до нормотензии), риск сердечно-сосудистых осложнений 4; сахарный диабет 2-го типа субкомпенсированный, неосложненный; атрофический гастрит; объемное образование поджелудочной железы неуточненное (кисты? цистаденома? аденокарцинома?); хронический калькулезный пиелонефрит.

Отдаленные результаты: геморрагический синдром практически купирован. Фактор VIII от 29.12.2018 — 9 %. От дальнейшего обследования пациентка отказалась.

Обсуждение

В нашем наблюдении от первых симптомов заболевания до верификации диагноза прошло 2 мес. Однако развернутая клиника гематомного типа кровоточивости с появлением крупных гематом подчелюстной области, шеи, груди, правой молочной железы, лобковой и паховой областей, переднемедиальной поверхности бедра, передней поверхности левой голени диаметром до 30 см, гематомы подъязычной области, подчелюстной области, удлинение АПТВ указывали на патологию коагуляционного звена гемостаза. Такие клинические симптомы характерны для витамин К-зависимой коагулопатии [11]. Однако наша пациентка отрицала применение варфарина и контакт с крысиным ядом. Симптомов печеночной недостаточности также не наблюдалось.

Гематомный тип кровоточивости характерен для гемофилии. Однако возраст и пол пациентки позволяли

исключить данную патологию. Кроме того, в клинической картине заболевания отсутствовали гемартрозы, что более характерно для приобретенной формы гемофилии [2, 8]. Дальнейшее обследование показало снижение количества фактора VIII (2 %) и появление его ингибитора (7,0 БЕ). Это и позволило диагностировать у пациентки ПГА.

Проведенная терапия (трансфузия свежезамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, антиингибиторный коагулянтный комплекс) приостановила геморрагический синдром. Однако концентрация VIII фактора полностью не восстановилась.

Заключение

Представленное нарушение коагуляции может встретиться в клинической практике любого специалиста (хирурга, стоматолога, терапевта). Поэтому надеемся, что данная демонстрация будет полезной в плане напоминания об этой сравнительно редкой патологии. В нашем наблюдении этиология осталась неизвестной, хотя сахарный диабет, имеющийся у пациентки, при данной патологии встречается достаточно часто [5]. Для купирования геморрагического синдрома хороший эффект оказал антиингибиторный коагулянтный комплекс.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ершов В.И., Гадаев И.Ю., Буданова Д.А. и др. Приобретенная идиопатическая гемофилия с новой миссенс-мутацией гена фактора VIII (His2026Arg): обзор литературы и клиническое наблюдение. *Терапевтический архив* 2018;90(7):118–22. [Ershov V.I., Gadaev I.Yu., Budanova D.A. et al. Idiopathic acquired hemophilia with a new missense mutation of factor VIII gene (His2026Arg): literature review and clinical observation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2018;90(7):118–22. (In Russ.)].
2. Kruse-Jarres R., Kempton C.L., Baudo F. et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol* 2017;92(7):695–705. DOI:10.1002/ajh.24777.
3. Kessler C.M., Ma A.D., Al-Mondhiry H.A. et al. Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the hemostasis and thrombosis research society registry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27(7):761–9. DOI:10.1097/MBC.0000000000000582.
4. Ewenstein B.M., Putnam K.G., Bohn R.L. Nonhemophilic inhibitors of coagulation. In: C.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. Ed. *Consultative hemostasis and thrombosis*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2002. Pp.: 5–90.
5. Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулуто Е.М., Орел Е.Б. Приобретенная гемофилия у пожилых пациентов. *Клиническая геронтология* 2015;21(9–10):16–24. [Prasolov N.V., Bulanov A.Yu., Shulutko E.M., Orel E.B. Acquired hemophilia in elderly patients. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology* 2015;21(9–10):16–24. (In Russ.)].
6. Dentale N., Fulgaro C., Guerra L. et al. Acquisition of factor VIII inhibitor after acute hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90(8):3233–4.
7. Чернов В.М. Ингибиторная гемофилия: скрининг, диагностика, лечение. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2009;8(3):33–9. [Chernov V.M. Inhibitory hemophilia: screening, diagnosis, treatment. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Questions of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics* 2009;8(3):33–9. (In Russ.)].
8. Wootla B., Mahendra A., Dimitrov J. Factor VIII – hydrolyzing IgG in acquired and congenital hemophilia. *FEBS Letters* 2009;583(15):2565–72. DOI: 10.1016/j.febslet.2009.07.009.
9. Baudo F., Collins P., Huth-Kuhne A. et al. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120(1):39–46. DOI: 10.1182/blood-2012-02-408930.
10. Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63(1):47–52. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2006.11.004.
11. Feinstein D.L., Akpa B.S., Ayee M.A. et al. The emerging threat of superwarfarins: history, detection, mechanisms, and countermeasures. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1374(1):111–22. DOI: 10.1111/nyas.13085.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.Н. Барламов/P.N. Barlamov: <https://orcid.org/0000-0002-8704-692X>
 Э.Р. Васильева/E.R. Vasilieva: <https://orcid.org/0000-0002-0267-9729>
 М.Е. Голубева/M.E. Golubeva: <https://orcid.org/0000-0002-7028-1907>
 В.Г. Желобов/V.G. Zhelobov: <https://orcid.org/0000-0003-0780-3116>
 А.А. Шутылев/A.A. Shutylev: <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>
 Т.Ю. Кравцова/T.Yu. Kravtsova: <https://orcid.org/0000-0003-3880-8489>

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: 17.03.2019. **Принята к публикации:** 30.08.2019.
Article submitted: 17.03.2019. **Accepted for publication:** 30.08.2019.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ МИЕЛИТ У ПАЦИЕНТКИ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

М.Н. Гусейнова², Л.Г. Заславский^{1,2}, Е.А. Скорнякова¹

¹ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Луначарского, 45–49

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»

Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Маргарита Набиевна Гусейнова rita051993@gmail.com

Цель исследования — описать клинический случай развития продольно распространенного поперечного миелита у молодой женщины, страдающей неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.). Это редкий случай в клинической практике, который является предметом обсуждения.

Материалы и методы. Пациентка В., 30 лет, с февраля 2016 г. страдает неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.), получает инфузии ритуксимаба 600 мг 1 раз в 2 мес. В ноябре 2018 г. внезапно, на фоне полного благополучия, возникли слабость и онемение ног, в последующем подостро развился выраженный нижний центральный парез. Обратилась за помощью в городской центр рассеянного склероза 17.11.2018, была госпитализирована и обследована. Получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно № 5. Выписана с положительной динамикой с диагнозом демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы, неуточненного. Острый протяженный поперечный миелит, EDSS = 3,5 балла. 13.12.2018 в связи с нарастанием спастики и слабости ног экстренно госпитализирована в неврологическое отделение клинической больницы.

Результаты. После окончания лабораторного и инструментального дообследования состояние было расценено как паранеопластический миелит. Рецидив лимфомы был исключен. Проведено лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном, плазмаферез и внутривенное введение иммуноглобулина G с отчетливой положительной динамикой.

Заключение. Данное клиническое наблюдение позволило нам ближе ознакомиться с паранеопластическими синдромами и, в частности, с паранеопластическим миелитом. В описанной клинической ситуации мы столкнулись с рядом особенностей: продольно-распространенный поперечный миелит развился без рецидива лимфомы, быстро прогрессировал, отсутствовала реакция на лечение (глюкокортикоиды, плазмаферез, ритуксимаб). Все эти признаки и данные магнитно-резонансной томографии шейного и грудного отделов позвоночника (симметричный гиперинтенсивный сигнал от уровня C_{II} до уровня Th_{xp}, преимущественно с вовлечением центрального отдела спинного мозга в T2-режиме магнитно-резонансной томографии) свидетельствовали в пользу паранеопластической этиологии продольно-распространенного поперечного миелита. Требуется дальнейшее исследование — поиск специфических онкоаневральных и более детальное изучение уже известных антител.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, паранеопластический миелит, внутривенный иммуноглобулин G, продольно-распространенный поперечный миелит, антионкоаневральные антитела, белок, медиатор коллапсированного ответа 5, вольтажзависимый кальцевый канал, амфифизин, ганглиозный ацетилхолиновый рецептор, потенциалзависимый калиевый канал, антитела к ядерному антигену нервных клеток 1-го типа и антитела к ядру нейрона 2-го типа, нижний центральный парез, заболевания спектра нейрооптикомиелита

Для цитирования: Гусейнова М.Н., Заславский Л.Г., Скорнякова Е.А. Паранеопластический миелит у пациентки с неходжкинской лимфомой. Клиницист 2019;13(3–4):78–83.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-78-83

PARANEOPLASTIC MYELITIS IN A PATIENT WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

M.N. Guseynova², L.G. Zaslavskii^{1,2}, E.A. Skornyakova¹

¹Leningrad Regional Clinic Hospital, 45–49 Lunacharskogo Prospect, St.-Petersburg 197022 Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St.-Petersburg, 197022 Russia

Objective: description of a clinical case of the development of longitudinally spread transverse myelitis in a young woman suffering from non-Hodgkin's lymphoma (follicular, I degree, IIIA stage, complete remission from February 2017). This is a rare, significant case in clinical practice for both residents and neurologists, and the case is under discussion. It requires certain scientific studies in the search for specific antionconeural antibodies or a more detailed study of the already known. It is necessary to introduce these studies into laboratory practice in Russia, which would help to accelerate the diagnosis of paraneoplastic myelitis.

Materials and methods. Patient B., 30 years old, has been suffering non-Hodgkin's lymphoma since February 2016 (follicular, I degree, IIIA stage, complete remission from February 2017), receives infusions of Rituximab with a dose of 600 mg once in 2 months, the subacute developed pronounced lower spastic paraparesis. In November 2018, suddenly, against the background of complete well-being, weakness

and numbness of the legs appeared. The patient asked for help at the Center for Multiple Sclerosis on 11.17.2018, then she was hospitalized and examined. Patient B. received a pulse therapy with methylprednisolone 1000 mg intravenously № 5. Discharged with positive dynamics with a diagnosis of Demyelinating CNS disease, unspecified. Acute protracted transverse myelitis (LETM), EDSS = 3.5 points. On December 13, due to the increase in spasticity and leg weakness, she was urgently hospitalized in the neurological department of the Clinical Hospital.

Results. After the completion of laboratory and instrumental examination, the condition was regarded by us as paraneoplastic myelitis. Relapse of lymphoma was ruled out. The treatment was carried out: pulse therapy with methylprednisolone, Plasmapheresis and intravenous administration of IgG (Privigen) with a distinct positive dynamics.

Conclusion. This clinical observation allowed us to become more familiar with paraneoplastic syndromes and, in particular, with paraneoplastic myelitis. In the clinical situation previously described, we encountered a number of features: longitudinally extensive transverse myelitis developed without relapse of lymphoma, progressed rapidly, there was no response to treatment (glucocorticosteroids, plasmapheresis, Rituximab). All these signs and MRI data of the cervical and thoracic spine (a symmetric hyper-intensive signal from level CII to level ThXI, mainly involving the central spinal cord T2 MRI mode) testified in favor of the paraneoplastic etiology of longitudinally extensive transverse myelitis.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, paraneoplastic syndrome with affected spinal cord, intravenous immunoglobulin G, longitudinally extensive transverse myelitis, antionconeural antibodies, collapsin response-mediator protein-5 (CRMP-5), Voltage-gated calcium channels, amphiphysin, autoantibodies to acetylcholine receptor, Voltage-gated potassium channels, anti-neuronal nuclear antibody 1, 2, lower spastic paraparesis, neuromyelitis optica spectrum disorder

For citation: Guseynova M.N., Zaslavskii L.G., Skorniyakova E.A. Paraneoplastic myelitis in a patient with non-hodgkin lymphoma. Klinitsist = The Clinician 2019;13(3–4):78–83. (In Russ.).

Введение

Поперечный миелит (ПМ) представляет собой острый воспалительный процесс, возникший в спинном мозге на одном или нескольких его уровнях. ПМ может возникнуть в любом возрасте, но чаще наблюдается в 20 и 40 лет. Прогноз в значительной степени зависит от этиологии процесса. Продольно распространенный ПМ (LETM – longitudinally extensive transverse myelitis) – воспалительное повреждение спинного мозга протяженностью более чем 3 сегмента. Основные причины: оптиконеуромиелит Девика, инфекционный энцефаломиелит, реже внутримедуллярные метастазы при раке легких (50 %), почек, молочной железы и меланоме [1].

Остро развившаяся параплегия у пациентов со злокачественными новообразованиями почти всегда является зловещим признаком, связанным с метастазированием в спинной мозг, однако это также может быть связано с паранеопластическими синдромами [2].

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) – редкие нарушения, связанные с отдаленным эффектом злокачественных новообразований, не вызванные их прямой инвазией, метастазированием или последствиями лечения. Известно, что одним из главных звеньев патогенеза их развития является аутоиммунный процесс. ПНС связаны с влиянием опухолевого процесса на метаболизм и иммунную систему организма и отличаются разнообразием клинических симптомов. Распространенность этих расстройств варьирует при различных типах злокачественных опухолей, может встречаться у 2–3 % пациентов с нейробластомой или мелкоклеточной карциномой легкого и у 30–50 % пациентов с тимомой и склеротической миеломой [3]. ПНС могут возникать еще до того, как выявлено злокачественное новообразование [4]. Представлено много описаний паранеопластических/ауто-

иммунных энцефалитов, сенсорной полиневропатии, миастенических синдромов, но паранеопластических миелитов значительно меньше. Миелит является редким паранеопластическим проявлением злокачественных образований, в основном наблюдаемым при раке легких и молочной железы [2, 5]. Реже данный синдром встречается при раке предстательной железы, кожи, желудка, пищевода, щитовидной железы, яичников, почек, печени и В-клеточной лимфоме [6, 7].

Важную роль в диагностике этих заболеваний играют онкогематологические антитела. Они специфичны для злокачественной опухоли, а не для конкретного неврологического синдрома [3]. При обследовании пациента с подозрением на ПНС следует исследовать всю гамму онкогематологических антител, чтобы не упустить выявление злокачественного процесса на его ранних стадиях. В 30–40 % случаев ПНС может происходить без антител [3].

Больные с ПНС отвечают на противоопухолевую и иммуносупрессивную терапию стероидами, внутривенным иммуноглобулином или ритуксимабом в дополнение к патогенетической терапии основного заболевания, включая хирургические и лучевые методики [3]. Однако в систематическом обзоре 31 случая паранеопластической миелопатии было отмечено, что, несмотря на терапию, лишь минимальное число больных продемонстрировали улучшение, а у большинства пациентов быстро развивалась тяжелая инвалидизация [6, 8].

Описание случая

Пациентка В., 30 лет, поступила в неврологическое отделение клинической больницы 13 декабря 2019 г.

Из анамнеза известно, что в феврале 2016 г. установлен диагноз неходжкинской лимфомы (фолликулярная, I степени, стадия IIIA. Полная ремиссия достигнута в феврале 2017 г.). При компьютерной томографии шеи,

груди, живота, таза, выполненной 14.06.2018, и сравнении с исследованием 06.12.2017 данных по поводу рецидива лимфомы нет. С мая 2017 г. по настоящее время получает ритуксимаб 600 мг 1 раз в 2 мес. В ноябре 2018 г. внезапно на фоне полного благополучия возникли слабость и онемение ног.

17 ноября 2018 г. пациентка была госпитализирована в Центр рассеянного склероза. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием от 22.11.2018 (3.0 Т) выявлено умеренное расширение наружных ликворных пространств.

При МРТ шейного отдела позвоночника с контрастированием от 22.11.2018 (3.0 Т) (полное описание заключения): на уровне $C_{II}-Th_{IV}$, преимущественно в белом веществе задних и боковых столбов, больше слева — сливающиеся фокусы повышения интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении (ВИ) (время поперечной релаксации), в STIR-режимах (инверсия — восстановление спинного эха) с максимальным поперечным размером 10,8 мм (уровень C_{VI}). При введении контраста выявляется: в проекции левого бокового столба на уровне C_{IV-V} — фрагментарное и в обоих задних столбах на всем протяжении с распространением в грудной отдел — неравномерное полосовидное повышение интенсивности сигнала. Выявленная МРТ-картина шейного отдела может соответствовать поражению воспалительного генеза. С учетом анамнестических данных нельзя исключить паранеопластический характер изменений.

При МРТ грудного отдела позвоночника с контрастированием от 27.11.18: в белом и сером веществе на всем протяжении — сливные фокусы повышения интенсивности сигнала на T2-ВИ, STIR с максимальным поперечным размером очагов $7,3 \times 0,35$ мм. Умеренное увеличение диаметра поперечника спинного мозга на уровне Th_{VIII} 10×9 мм. Накопление контраста в боковых канатиках с 2 сторон на всем протяжении грудного отдела. В позвонке Th_{IX} — гипointенсивный очаг 10 мм. МРТ-картина диффузно-очагового поражения спинного мозга.

Лабораторные исследования:

- общий анализ цереброспинальной жидкости от 28.11.2018: количество 1 мл, бесцветная, прозрачная, белок 83 г/л (норма — 0,15–0,45 г/л); цитоз $28,7 \times 10^6$ /л (норма от $0,0-0,4 \times 10^6$ /л), лимфоциты — 75 %, моноциты — 23 %, макрофаги — 2 % (норма в 1 мл — содержание форменных элементов типа лимфоцитов до 5);
- биохимическое исследование цереброспинальной жидкости от 28.11.2018: глюкоза — 2,86 ммоль/л (норма 3–3,5 ммоль/л), хлориды — 123 ммоль/л (норма — 115–132 ммоль/л);
- антитела к аквапорино-4 — $<1 : 10$ (референсные значения: $<1 : 10$);
- антитела к двуспиральной ДНК класса иммуноглобулина G (IgG), тест II поколения — 0,03 IU/ml (<25 IU/ml — антител не обнаружено; 25–50 IU/ml —

низкая концентрация; >50 IU/ml — высокая концентрация);

- антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения — $<1 : 40$ (референсные значения: $<1 : 40$);
- иммуноблот антинуклеарных антител: не обнаружены (антитела к Sm, RNP/Sm, SS-A (60 кДа), SS-A (52 кДа), SS-B, Scl-70, PM-Scl, PCNA, CENT-B, dsDNA/Histone/Nucleosome, Rib P, AMA-M2, Jo-1 — не обнаружены);
- антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2 с определением 6 типов свечения 1 : 640 — гомогенный тип свечения ядра (референсные значения: $<1 : 160$);
- диагностика первичного антифосфолипидного синдрома: антитела к бета-2-гликопротеину I классов IgG, A, M, кардиолипину, G и M — отрицательны;
- маркеры HBsAg, anti-HCV от 22.11.2018 — отрицательны;
- реакция Вассермана от 22.11.2018 отрицательная;
- антитела к ВИЧ 1,2/Ag к p24 ВИЧ от 22.11.18 г. — отрицательны;
- полимеразная цепная реакция спинномозговой жидкости от 30.11.2018: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирус — не обнаружены;
- комплексный тест диагностики рассеянного склероза от 30.11.2018: поликлональный IgG в спинномозговой жидкости и сыворотке крови — 1-й тип синтеза. (У здоровых лиц и при остром воспалении отмечается 1-й тип синтеза.)

Установлен диагноз: демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, неуточненное. LETM, EDSS = 3,5 балла. С 27.11.2018 по 06.12.2018 больная получала пульс-терапию метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно (в/в) №5. После пульс-терапии таблетированная форма преднизолона не назначалась. Выписана с положительной динамикой.

Через 3 дня после выписки появились жалобы на поддержку стула, нарастание слабости и онемение ног, появилось ощущение кольца сдавления в грудном отделе позвоночника с иррадиацией в межреберья на уровне дерматомов $D_{5/6}$.

Консультирована гематологом 12.12.2018 в Национальном медицинском центре онкологии. Была рекомендована проточная цитофлуориметрия для уточнения фазы лимфомы.

13 декабря 2018 г. в связи с нарастанием спастичности и слабости ног экстренно госпитализирована в неврологическое отделение клинической больницы, где до 27.12.2018 находилась на обследовании и лечении. В неврологическом статусе: нижний центральный парез (глубокие рефлексы с верхних и нижних конечностей $D = S$, высокие. Сила мышц ног в проксимальных отделах — 3 балла, в дистальных — 4 балла. Патологические кистевые и стопные знаки с двух сторон). Проводниковая парестезия (двустороннее снижение поверхностной чувствительности) с дерматома D_6 , что указывает на очаг поражения в $Th_{IV/V}$ с сохранностью вибрационной чувствительности.

Координаторные пробы выполняет с атаксией с двух сторон. Нарушение функции тазовых органов в виде задержки стула, преходящего учащения мочеиспускания.

Дифференциальный диагноз нами проводился с миелопатиями разной этиологии: паранеопластической, дизиммунной, инфекционной, ишемической, обсуждалась возможность и органоспецифических осложнений терапии ритуксимабом.

Данные лабораторных методов исследования:

- показатели клинических и биохимических анализов крови (глюкоза, общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, витамин B_{12}) — в пределах возрастной нормы;
- общий анализ мочи от 17.12.2018: цвет — желтый, плотность — мало мочи, мутная, белок — 24,00, эпителий — плоский единичный, глюкоза — отрицательно, лейкоциты густо покрывают все поля зрения, бактерии — 3. От 24.12.2018: цвет — светло-желтый, плотность — мало мочи, прозрачная, белок — 0,09, эпителий плоский единичный, глюкоза — 2, лейкоциты — 2–3–4, кетоновые тела в моче экспресс-методом — 0;
- реакция Вассермана от 15.12.2018 — отрицательная;
- общий анализ спинномозговой жидкости от 14.12.2018: бесцветная, прозрачная, реакция Панди — положительная (2+) (в норме — отрицательно), реакция Нонне—Апельта — положительная (1+) (в норме отрицательная или слабо положительная (+), опалесценция слабо заметна, количественно белка значительно повышено — 1,05 г/л (норма — 0,15–0,45 г/л), цитоз $36,0 \times 10^6$ /л (лимфоциты — 78,7 %, нейтрофилы — 21,3) (норма в 1 мл — содержание форменных элементов типа лимфоцитов до 5), глюкоза — 3,1 ммоль/л (норма — 3–3,5 ммоль/л);
- молекулярно-биологическое исследование крови и спинномозговой жидкости на ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, токсоплазму, *Borrelia burgdorferi*, tick-borne encephalitic virus, *Herpes virus 6* — не обнаружено;
- диагностика лимфопрлиферативных заболеваний методом проточной цитофлуориметрии: данных относительно лимфопрлиферативного заболевания в объеме исследованного материала не выявлено.

Исследование крови в иммунологической лаборатории ПСПбГМУ им. И. П. Павлова от 24.12.2018:

- антинейрональные антитела (диагностика паранеопластических энцефалитов) — не обнаружено;
- антитела к глютамат-декарбоксилазе островков поджелудочной железы 0,6 IU/ml (<5 IU/ml) — норма;
- антитела к антигенам миелина методом непрямой иммунофлуоресценции — выявлены антинуклеарные антитела на клетках печени, мозжечке и гиппокампе.

Данные инструментальных методов обследования:

- электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки — без отклонений от нормы;
- МРТ шейного и грудного отделов позвоночника от 17.12.2018: очаг патологического МРТ-сигнала до 5 мм в диаметре на границе продолговатого и спинного мозга. МРТ-картина характерна для опухолевого процесса спинного мозга (астроцитомы);
- компьютерная томография органов грудной клетки, органов брюшной полости и таза от 17.12.2018: свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Диффузные изменения поджелудочной железы. Единичное субкапсулярное очаговое образование левой почки — ангиомиолипома? Жидкостные образования в проекции правого яичника. (Доминантный фолликул? Кисты?) В теле Th_{IX} — очаг остеосклероза 11×9 мм с четкими, умеренно неровными контурами;
- триплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей с режимами цветного картирования и ангиоспектрального анализа от 26.12.2018: проходимость, в пределах нормы.

Таким образом, решено, что наиболее вероятным диагнозом у больной с неходжкинской лимфомой (фолликулярная, I степени, стадия IIIA, полная ремиссия от февраля 2017 г.) была паранеопластическая миелопатия. Согласно существующим рекомендациям проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5 в/в капельно, выполнено 3 сеанса плазмафереза. Вводился цефтриаксон — 2 г/сут в/в, ритуксимаб — 600 мг в течение 4 ч со скоростью введения 120 мл/ч с премедикацией (дексаметазон — 4 мг, супрастин — 1 мл в/в медленно на 10 мл NaCl 0,9 %). Затем был назначен преднизолон в таблетированной форме 50 мг по схеме. К сожалению, эта терапия не привела к значимому улучшению, напротив, степень пареза нарастала. Было решено назначить IgG в/в капельно медленно в расчете 0,4 г/кг 5 дней. После терапии IgG отмечено увеличение силы в ногах, больная была выписана в удовлетворительном состоянии.

28.01.2019 пациентка прошла обследование в Мюнстерской университетской клинике неврологии (Германия). МРТ головного мозга от 28.01.2019: признаков наличия воспалительных, вызывающих подозрение очагов в головном мозге нет. Миелопатия боковых столбов шейного отдела, предположительно продольно распространенная, с сопутствующим нарушением барьера. МРТ спинного мозга от 29.01.2019: в динамике отмечается регрессирующая протяженная миелопатия с выраженным усилением контрастирования боковых столбов, скорее всего, соответствующая LETM.

Предварительное заключение неврологов Мюнстерской клиники: «Регрессирующая протяженная миелопатия с выраженным усилением контрастирования боковых столбов, скорее всего, соответствующая LETM».

При телефонном контакте с пациенткой 20 февраля 2019 г. со слов больной, она чувствует себя лучше,

по дому передвигается без поддержки, на улице — с односторонней опорой. Сохраняются менее выраженная слабость в ногах, больше слева, связанное с этим нарушение походки и парестезии в кончиках пальцев рук.

Обсуждение

Наш случай довольно необычен, поскольку LETM развился без рецидива лимфомы. Быстрое прогрессирование, отсутствие реакции на лечение и симметричный гиперинтенсивный сигнал от уровня C_{II} до уровня Th_{XI} , преимущественно с вовлечением центрального спинного мозга в T2-режиме МРТ позволили предположить паранеопластическую этиологию LETM. Описаний данного состояния в доступной литературе при неходжкинской лимфоме мы не нашли. Следует отметить, что в представленном наблюдении только 1 специалист, давший заключение по МРТ спинного мозга, указал на возможность именно паранеопластического миелита, что свидетельствует о малой информированности специалистов по этой проблеме. С самого начала госпитализации мы учитывали эту возможность, но все-таки предприняли максимальные усилия для исключения других, значительно более частых причин миелопатии — ишемической, заболевания спектра нейрооптикомиелита, нейросаркоидоза, рецидива лимфомы. Для спинального инсульта характерно острое, а не прогрессирующее нарастание неврологического дефицита, как в нашем случае. Серонегативный вариант заболевания спектра нейрооптикомиелита, по данным литературы и по нашему опыту, регрессирует при лечении ритуксимабом и глюкокортикоидами. У нашей пациентки, получающей эти препараты и даже плазмаферез, неврологический дефицит прогрессировал. У нас есть опыт диагностики и лечения изолированного спинального нейросаркоидоза, но он также хорошо отвечал на терапию глюкокортикоидами. В данном случае парализация развивалась без инфекционных проявлений, не выявлено нейроинфекций при диагностике с применением метода полимеразно-цепной реакции, не было характерных изменений в крови и цереброспинальной жидкости, что делало инфекционный миелит маловероятным. Рецидив лимфомы был исключен методом проточной цитофлуориметрии. Миелопатия на фоне интрамедуллярной неоплазии (астроцитомы?) была маловероятна, так как для астроцитомы характерны кровоизлияния, которые приводят

к синдрому поперечного поражения спинного мозга. Также обсуждался вопрос возможного органоспецифического осложнения терапии ритуксимабом, но таких данных в литературе не найдено, и смежные специалисты (онкогематологи, ревматологи), которые чаще используют данный препарат в своей практике, не встречались с таким осложнением.

Сомнительные результаты лабораторных анализов, а именно: антинуклеарный фактор, антитела к антигенам миеллина, антинуклеарные антитела на клетках печени, мозжечке и гиппокампе, свидетельствуют о наличии неуточненного аутоиммунного процесса (в том числе и миелопатии, ассоциированной с системной красной волчанкой). Данные маркеры повторно у пациентки не исследовались. Была рекомендована консультация ревматолога с результатами исследования крови.

Паранеопластическая миелопатия может проявляться двумя состояниями:

- 1 — массивный некроз спинного мозга, представляющий собой восходящее поперечное повреждение;
- 2 — пятнистый мультифокальный некроз в основном белого вещества спинного мозга, сходный с таковым при рассеянном склерозе [7].

Было высказано предположение, что лежащая в основе злокачественная опухоль и часть пораженной нервной системы имеют общие антигены, тем самым усиливая аутоиммунный ответ [7]. Было показано, что несколько антител, таких как CRMP-5, VGCC, амфифизин, ганглиозный ацетилхолиновый рецептор, потенциалзависимый калиевый канал, антитела к ядерному антигену нервных клеток 1-го типа и антитела к ядру нейрона типа II, обнаружение NIF — IgG методом иммуноферментного анализа связаны с паранеопластическими поражениями спинного мозга [4, 9].

Заключение

При обследовании пациента с подозрением на ПНС рекомендуют исследовать всю гамму онконевральных антител, чтобы установить правильный диагноз. В 30–40 % случаев ПНС может развиваться без антител [3]. К сожалению, современная иммунологическая диагностика ПНС в нашей стране ограничена. Требуются дальнейшие исследования — поиск специфических онконевральных и более детальное изучение уже известных антител.

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

1. Bhargava P., Elble R.J. Clinical reasoning: an unusual cause of transverse myelitis? *Neurology* 2014;82(6):46–50. DOI: 10.1212/wnl.000000000000104.
2. Ojeda V.J. Necrotizing myelopathy associated with malignancy. A clinico-pathologic study of two cases and literature review. *Cancer* 1984;53(5):1115–23. DOI: 10.1002/1097-0142(19840301)53:5<1115::aid-cnrcr2820530517>3.0.co;2-w.
3. Kannoth S. Paraneoplastic neurologic syndrome: a practical approach. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(1):6–12. DOI: 10.4103/0972-2327.93267.
4. Basal E., Zalewski N., Kryzer T.J. et al. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity. *Neurology* 2018;91(18):1677–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006435.
5. Jain R.S., Gupta P.K., Agrawal R. et al. Longitudinally extensive transverse myelitis as presenting manifestation of small cell carcinoma lung. *Oxf Med Case Reports* 2015;2015(2):208–10. DOI: 10.1093/omcr/omv011.
6. Misumi H., Ishibashi H., Kanayama K. et al. Necrotizing myelopathy associated with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Med* 1988;27(3):333–6. DOI: 10.2169/internalmedicine1962.27.333.
7. Lee C.H., Bharwani L., Sullivan T. Paraneoplastic Necrotizing Myelopathy in a Patient With Newly Diagnosed Diffuse Large B Cell Lymphoma. *World J Oncol* 2011;2(4):195–8. DOI: 10.4021/wjon279w.
8. Flanagan E.P., McKeon A., Lennon V.A. et al. Paraneoplastic isolated myelopathy: clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011;76(24):2089–95. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31821f468f.
9. Granados A., García L., Ortega C., Lopez A. Diagnostic approach to myelopathies. *Rev Colomb Radiol* 2011;22(3):1–21.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Н. Гусейнова/M.N. Huseynova: <https://orcid.org/0000-0002-3612-4457>
 Л.Г. Заславский/L.G. Zaslavskii: <https://orcid.org/0000-0001-9912-1512>
 Е.А. Скорнякова/E.A. Skornyakova: <https://orcid.org/0000-0002-4444-4370>

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.

