

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

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 15

№

1-4

2021

КЛИНИЦИСТ



**ФЕНОМЕН NO-REFLOW
И РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА**

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ,
ВЫЗВАННЫЙ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ**

**СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

РЕНАЛАЗА В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПАТОЛОГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

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

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

№ 1 - 4 '21 ТОМ 15

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 .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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 С.А. Толстякова, Е.А. Орлова-Яр
Корректор Р.В. Журавлева
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
Н.В. Семенова, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@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. 2021.
Том 15. № 1–4. 1–100.

Сдано в печать 01.03.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<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., заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова, заведующий кафедрой интервенционной кардиологии и кардиореабилитации ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, профессор 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)

Жиляев 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, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (Москва, Россия)

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

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

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы 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 Олего 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, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии 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)

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 ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий 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. Тестемичану (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 кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России (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, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рыльски (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 Арфения Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

№ 1-4 '21^{vol 15}

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

Founder:
PH "ABV-Press"

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 S.A. Tolstyakova, E.A. Orlova-Yar
Proofreader R.V. Juravlyeva
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
N.V. Semyonova, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@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. 2021. Vol. 15.
№ 1–4, 1–100.

Submitted 01.03.2022.

© PH «ABV-Press», 2022

Printed
at the Mediicolor LLC.
19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.

10,000 copies.

Free distribution.

<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, Deputy Chief Physician for therapeutic care, N. I. Pirogov City Clinical Hospital, Head of the Department of interventional cardiology and cardiac rehabilitation, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, 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, Chief Freelance General Practitioner 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, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, 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)

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

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

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

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

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

Nadir Ismail oğlu 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, Department of polyclinic Therapy, A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

М.Ю. Гиляров, И.И. Иванов, Е.В. Константинова, Н.И. Расчётнова, Н.А. Шостак

Феномен по-geflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. 10

ОБЗОРЫ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, Н.А. Кашенцева, В. Мориц

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями 20

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина, Ю.М. Саакян, Г.А. Вараксин, А.Ю. Тарантина

Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии 31

А.М. Алиева, М.А. Батов, К.В. Воронкова, О.А. Эттингер, Р.К. Валиев, И.Г. Никитин

Реналаза — новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечной недостаточности. 42

ЛЕКЦИИ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, В.Т. Тимофеев, Д.В. Абельдяев

Патология плечевого сустава и мягких тканей: клинические варианты, современные возможности патогенетической терапии 47

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов VIII Всероссийской научно-практической конференции «Нестеровские чтения» 55

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2021 г. 100

CONTENTS

EDITORIAL

- M. Yu. Gilyarov, I.I. Ivanov, E.V. Konstantinova, N.I. Raschetnova², N.A. Shostak*
No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment 10

REVIEWS

- N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, N.A. Kashentseva, V. Morits*
Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria 20
- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov, D. Yu. Andryashkina, Yu. M. Saakyan, G.A. Varaksin, A. Yu. Tarantina*
Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: focus on arthralgia and myalgia 31
- A.M. Alieva, M.A. Batov, K.V. Voronkova, O.A. Ettinger, R.K. Valiev, I.G. Nikitin*
Renalase – a new instrument in multicomponent heart failure assessment 42

LECTIONS

- N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, V.T. Timofeev, D.V. Abeldyaev*
Pathology of the shoulder joint and soft tissues: clinical variants, current capabilities of pathogenesis-directed therapy 47

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

- Proceeding of the 8th Scientific Practical Conference “Nesterovskie chteniya”** 55

THE REVIEWERS OF KLINITISIST (“THE CLINICIAN”) IN 2021 100

ФЕНОМЕН NO-REFLOW И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА: МЕХАНИЗМЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.Ю. Гиляров^{1,2}, И.И. Иванов², Е.В. Константинова^{1,2}, Н.И. Расчётнова², Н.А. Шостак²

¹ГБУЗ «Государственная клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117049 Москва, Ленинский пр-кт, 8;

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

Контакты: Екатерина Владимировна Константинова katekons@mail.ru

В настоящее время одним из ключевых методов лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST является как можно более быстрое, полное и устойчивое восстановление кровотока в инфарктсвязанной артерии. Однако в ряде случаев добиться адекватной реперфузии миокарда не удается, несмотря на восстановление коронарного кровотока. Данный феномен получил название “no-reflow”, или «синдром невосстановленного коронарного кровотока». В связи с отсутствием единого подхода к диагностике no-reflow его встречаемость варьируется в широких пределах – от 2 до 44 %. Недостижение адекватной перфузии миокарда приводит к более высокой летальности – от 7,4 до 30,3 %, а также к более агрессивному ремоделированию миокарда. Длительное время одним из ведущих механизмов считалась дистальная эмболия при чрескожном коронарном вмешательстве. Однако рутинное использование защитных устройств не показало выраженного влияния на исход и прогноз, хотя и является оправданным в отдельных клинических ситуациях. Существенную роль играет непосредственно ишемическое повреждение за счет перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, клеточного отека, некроза и апоптоза, что значительно усугубляется при реперфузии миокарда и формирует обструкцию на уровне микроциркуляторного русла. Все больше данных накапливается об иммуноопосредованном повреждении посредством активации клеточного иммунитета, интенсивного воспаления и тромбоза *in situ*. Несмотря на успехи экспериментов на животных, клиническое применение отдельных групп препаратов показало неоднозначный результат. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery, ESC/EACTS) от 2018 г. в случае no-reflow рекомендовано использование ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Кроме того, согласно данным литературы перспективным кажется применение никорандила и нитропруссид натрия, а также антагонистов интерлейкина 1β. В качестве немедикаментозной терапии заслуживает внимания селективная интракоронарная гипотермия, показавшая свою эффективность и безопасность в пилотном исследовании. На сегодняшний день ясно, что феномен no-reflow является проявлением сложного каскада реакций, включающих ишемическое, реперфузионное и иммунное повреждение, а также дистальную эмболию. Учитывая его весомый вклад в частоту неблагоприятных исходов и поздних осложнений, кажется необходимым введение единого подхода к диагностике, профилактике и лечению, что требует проведения качественных клинических исследований.

Ключевые слова: no-reflow, синдром невосстановленного кровотока, патогенез no-reflow, реперфузионное повреждение, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Иванов И.И., Константинова Е.В. и др. Феномен no-reflow и реперфузионное повреждение миокарда: механизмы и методы лечения. Клиницист 2021;15(1–4)–K645. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.

No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment

M. Yu. Gilyarov^{1,2}, I. I. Ivanov², E. V. Konstantinova^{1,2}, N. I. Raschetnova², N. A. Shostak²

¹N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Ekaterina Vladimirovna Konstantinova kkatecons@mail.ru

Currently, one of the key methods of treating a patient with ST-elevation myocardial infarction is to restore blood flow to the infarct-related artery as quickly, completely and steadily as possible. However, in some cases, it is not possible to achieve adequate myocardial reperfusion, despite the restoration of coronary blood flow. This phenomenon was named no-reflow. Due to the lack of a unified approach to the diagnosis of no-reflow, its occurrence varies widely – from 2 to 44 %. Failure to achieve adequate myocardial perfusion leads to a higher mortality rate – from 7.4 to 30.3 %, as well as to more aggressive remodeling of the myocardium. For a long time, distal embolization in percutaneous coronary intervention was considered one of the leading mechanisms. However, the routine use of protective devices did not show a pronounced effect on the outcome and prognosis, although it is justified in certain clinical situations. Ischemic injury directly plays a significant role due to overload of cardiomyocytes with calcium, cellular edema, necrosis and apoptosis, which is significantly aggravated by myocardial reperfusion and forms obstruction at the level of the micro-circulatory bed. More data is being accumulated about immune-mediated injury through activation of cellular immunity, intense inflammation and thrombosis *in situ*. Despite the success in the animal experiment, the clinical use of certain groups of drugs showed an ambiguous results. According to the latest recommendations European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) 2018, GPIIb/IIIa platelet receptor inhibitors are recommended in the case of no-reflow. Besides this, according to the literature nicorandil and sodium nitroprusside, as well as IL-1 β antagonists, seem to be promising. As a non-drug therapy, selective intracoronary hypothermia also has shown its effectiveness and safety in a pilot study. To date, it is clear that the no-reflow phenomenon is a manifestation of a complex cascade of reactions, including ischemic, reperfusion and immune-related injury, as well as distal embolization. Considering its significant contribution to the frequency of adverse outcomes and late complications, it seems necessary to introduce unified approaches to the diagnosis, prevention and treatment of no-reflow, which requires high-quality clinical studies.

Key words: no-reflow, syndrome of non-restored blood flow, no-reflow pathogenesis, reperfusion injury, ST-elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention

For citation: Gilyarov M.Yu., Ivanov I.I., Konstantinova E.V. et al. No-reflow phenomenon and reperfusion injury. Mechanisms and treatment. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K645. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K645.

Введение

Одним из ключевых методов лечения больного с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST является как можно более быстрое, полное и устойчивое восстановление коронарного кровотока в инфаркт-связанной артерии, что достигается либо механическими интервенционными методами, либо медикаментозным путем с помощью тромболитических препаратов. Исторически первым был метод тромболитизиса, первое сообщение о применении которого при ИМ появилось в 1958 г. [1].

В 1993 г., когда был накоплен значительный опыт тромболитической терапии, а за рубежом стали активно применяться и интервенционные методы диагностики и лечения, в журнале *Circulation* была опубликована статья А.М. Lincoff и Е.Е. Topol «Иллюзия реперфузии: кто-нибудь добился адекватной реперфузии при инфаркте миокарда?» [2]. Основное внимание авторы статьи уделили недостаткам тромболитической терапии в плане ее неполной эффективности и возможности возникновения реокклюзионного процесса; также был затронут вопрос отсутствия реперфузии ткани миокарда в ряде случаев, несмотря на восстановленный коронарный кровоток по данным коронароангиографии в инфарктзависимой артерии.

Отсутствие перфузии ранее ишемизированного участка миокарда, несмотря на своевременное восстановление кровотока, начали обсуждать в литературе намного раньше выхода упомянутой статьи. Описа-

ния этого феномена, который впоследствии получил название no-reflow, встречаются в работах А. Krug и соавт. еще в 1966 г. [3] и R. Kloner и соавт. в 1974 г. [4].

Термин “no-reflow” был впервые использован в 1968 г. для обозначения продолжающегося повреждения ишемизированного участка ткани, даже с восстановленным кровотоком, в серии фундаментальных работ группы ученых Бостонского университета (Boston University), изучавших ишемические и реперфузионные процессы в ткани головного мозга [5].

Несмотря на более чем полувековую историю изучения и значительное количество работ, анализ данных литературы показывает, что авторы используют различные критерии для определения феномена no-reflow, а значит, под этим названием в различных случаях может скрываться неодинаковое содержание. Повидимому, с целью преодоления подобных разночтений Е. Eeckhout и М.Е. Kern в 2001 г. предложили оригинальную классификацию феномена no-reflow (см. таблицу) [6].

Эта описательная классификация, хотя не стала общепризнанной, помогает при проведении сравнительного анализа публикаций практикующих врачей и авторов фундаментальных исследований в кардиологии.

Актуальность

По данным литературы, встречаемость no-reflow после успешной реваскуляризации при ИМ варьирует

Классификация no-reflow, предложенная E. Eeckhout и M.J. Kern
 Classification of no-reflow proposed by E. Eeckhout and M.J. Kern

Тип no-reflow No-reflow type	Определение Definition	Механизмы Mechanisms
Экспериментальный Experimental	No-reflow, вызванный в эксперименте No-reflow induced under experimental conditions	• Некроз и оглушение миокарда [7, 8]; реперфузионное поражение и продукция свободных радикалов кислорода [9]; • α-адренергическая микро- и макроваскулярная констрикция [10]; • локальное повышение плотности рецепторов к ангиотензину II [11, 12]; • активация нейтрофилов и их взаимодействие с эндотелием [13, 14] • Myocardial necrosis and stunning [7, 8]; • reperfusion injury and oxygen free radical production [9]; • α-adrenergic micro- and macrovascular constriction [10]; • local increase in angiotensin II receptor density [11, 12]; • neutrophil activation and their interaction with the endothelium [13, 14]
Реперфузионное повреждение при инфаркте миокарда Myocardial infarction reperfusion	No-reflow в условиях медикаментозной или механической реваскуляризации при инфаркте миокарда No-reflow in the setting of pharmacological or mechanical revascularization during myocardial infarction	Такие же, как в эксперименте Same as experimental no-reflow
Ангиографический no-reflow Angiographic no-reflow	No-reflow, ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством No-reflow associated with percutaneous coronary interventions	Дистальная эмболизация атеротромботическими массами [15] и локальное высвобождение вазоконстрикторов [3] Distal embolization with atherothrombotic masses [15] and local release of vasoconstrictors [3]

в чрезвычайно широких пределах — от 2 до 44 % [16–23], а летальность среди этих пациентов колеблется от 7,4 до 30,3 % [24–27]. Вероятно, такой разброс данных связан с различными подходами к диагностике феномена и отсутствием применения во время рутинного выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокочувствительных методов диагностики, таких как эхокардиография с контрастированием и магнитно-резонансная томография сердца. Помимо высокой смертности в когорте пациентов с no-reflow, клинически [26, 28] и экспериментально [29] было доказано, что недостижение адекватной реперфузии миокарда также приводит к более агрессивному ремоделированию сердца с формированием хронической сердечной недостаточности.

Механизмы no-reflow

Дистальная эмболия

Долгое время одним из наиболее значимых и очевидных механизмов формирования no-reflow считалась дистальная эмболия микроциркуляторного русла миокарда вследствие фрагментации атеротромботических масс во время выполнения тромблизиса и процедуры ЧКВ. В связи с этим предпринимались попытки использования специальных устройств с целью профилактики no-reflow, таких как тромбоекстракторы

и фильтр-ловушки. В первых работах об их применении демонстрировались обнадеживающие результаты, но впоследствии эффективность и целесообразность рутинного использования подобных устройств оказались сомнительными. Так, результаты рандомизированных исследований EMERALD [30] и MICADO [31] (аспирация тромба перед баллонной ангиопластикой), а также PROMISE [32] и PREMINAR [33] (использование фильтр-ловушек) показали отсутствие выраженного влияния защитных устройств на степень снижения сегмента ST через 30 мин, размер очага и прогноз. Если еще в 2011 г. в протоколах Американского общества кардиологов (American College of Cardiology Foundation, ACCF), рабочей группы по клиническим рекомендациям в составе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA) и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств (Societies of cardiovascular angiography and interventional interventions, SCAI) рутинное выполнение тромбаспирации было рекомендовано всем пациентам (класс IIa, уровень B) [34], то уже в 2015 г. рутинная аспирация была не рекомендована перед ЧКВ (класс III, уровень A) [35]. В отдельных ситуациях, например при выявлении массивного или флотирующего тромба в коронарной артерии, выполнение тромбаспирации целесообразно. Однако

в подавляющем большинстве случаев феномен дистальной эмболии, вероятно, не вносит ключевой вклад в формирование no-reflow и стоит обратить большее внимание на другие патофизиологические механизмы и способы воздействия на них.

Ишемическое и реперфузионное повреждение

Одним из основных механизмов ишемического и реперфузионного поражения кардиомиоцитов является перегрузка ионами кальция (Ca^{++}). Их внутриклеточная концентрация контролируется с помощью активных (требующих энергии и работающих против градиента концентрации) и пассивных ионных каналов. Потенциал действия, обусловленный деполяризацией клетки ионами Na^+ , приводит к открытию L -кальциевых каналов в кардиомиоците, что, в свою очередь, ведет к высвобождению ионов Ca^{++} из саркоплазматического ретикула и сокращению клетки. Часть Ca^{++} выводится из клетки с помощью $3\text{Na}^+ / 1\text{Ca}^{++}$ антипорта, другая часть реаккумулируется с помощью саркоплазматической Ca -АТФазы. Избыток Na^+ в дальнейшем удаляется из клетки с помощью Na^+ / K^+ -АТФазы [36, 37]. Ишемия и дефицит энергии в клетке нарушает работу АТФаз и таким образом тормозит удаление натрия из клетки и реаккумулирование кальция в саркоплазматический ретикулум. Переход клетки на анаэробный гликолиз приводит к ацидозу с накоплением лактата и ионов H^+ , что активирует Na^+ / H^+ и $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$ -обменники с поступлением Na^+ в клетку. В этих условиях $3\text{Na}^+ / 1\text{Ca}^{++}$ антипорт меняет свое направление, выводя ионы натрия из клетки в обмен на кальций. При реперфузии восстановление внеклеточного рН и увеличение градиента ионов H^+ еще больше стимулирует выведение протонов из клетки в обмен на натрий и драматически повышает уровень внутриклеточного Ca^{++} [38].

Помимо контрактуры кардиомиоцитов, внутриклеточная гиперкальциемия вызывает разрушение митохондрий и активацию митохондриального пути апоптоза. Энергия трансмембранного потенциала митохондрии, поддерживаемая с помощью АТФ-зависимых H^+ -транспортеров, в условиях ишемии полностью расходуется вследствие неконтролируемого поступления кальция внутрь митохондрии и отсутствия источников энергии для восстановления [39]. Высокая концентрация Ca^{++} , утрата мембранного потенциала митохондрии и свободные радикалы кислорода стимулируют открытие митохондриальных пор переходной проницаемости. При их открытии происходит осмотическое поступление воды в митохондрии, их набухание и разрыв мембран. В норме данный механизм служит для избавления клетки от опасных, поврежденных митохондрий. Однако митохондриальные поры переходной проницаемости чувствительны к рН среды — при нарастании ацидоза они закрываются. Быстрая реперфузия с восстановлением внутриклеточ-

ного рН, восстановлением мембранного потенциала с эскалацией поступления Ca^{++} внутрь митохондрии за счет энергии трансмембранного потенциала и продукцией радикалов кислорода вновь открывает митохондриальные поры переходной проницаемости, что вызывает гибель митохондриальной сети, выход ее содержимого в цитозоль, активацию каспаз и апоптоз клетки [40, 41].

Накопление промежуточных продуктов окисления вследствие прерывания дыхательной цепи активирует перекисное окисление липидов, усиливает повреждение клетки и дезорганизует клеточную мембрану [42].

Повреждение эндотелия, как известно, является триггером для активации тромбоцитов и запуска воспалительной реакции, а экстравазация эритроцитов через разрушенные стенки сосуда может приводить к образованию интрамиокардиальной гематомы [43].

Последствия вышеизложенных процессов были описаны R.A. Kloner и соавт. при гистологическом исследовании и электронной микроскопии миокарда, испытывавшего феномен no-reflow. Было обнаружено, что просвет сосудов малого калибра и микроциркуляторное русло в зоне реперфузии были заблокированы деформированными вовнутрь мембранами отекавшего эндотелия, конгломератами форменных элементов крови, а также сдавлены извне кардиомиоцитами в состоянии контрактуры и отека [44].

Понимание этих процессов и их микроскопическое подтверждение указывает на то, что даже в отсутствие дистальной эмболии при реперфузии происходит значительное повреждение эндотелия и миокарда, обуславливающее обструкцию микроциркуляторного русла.

Иммуноопосредованное повреждение

Установлена значительная роль процессов некроза и апоптоза, воспаления и иммунного ответа, разрушения и перестройки внеклеточного матрикса, которые составляют сложную сеть взаимопереплетающихся каскадов. Многие иммунные реакции, наблюдаемые в стерильных условиях при ишемии/реперфузионном повреждении, сходны с таковыми при инфекционных процессах. Высвобождаемые из клеток в зоне ишемии биологически активные вещества активируют тканевые тучные клетки и макрофаги. Те, в свою очередь, продуцируют целый ряд различных медиаторов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1 (ИЛ-1) и другие цитокины, ангиотензин II, фактор адгезии тромбоцитов и лейкотриен B₄). Активность антиадгезивной сигнальной молекулы NO снижена вследствие продукции свободных радикалов кислорода и подавления NO-синтазы в условиях ишемии [45]. Все это вызывает адгезию и инфильтрацию миокарда прибывающими при реперфузии лейкоцитами, активацию тромбоцитов и тромбообразование *in situ*. Высвобождаемые лейкоцитами

гидролитические ферменты и миелопероксидазы разрушают не только погибшие клетки, но и жизнеспособные ткани, а **вновь поступающий кислород** стимулирует образование свободных радикалов.

Одним из ключевых компонентов иммунного ответа является активация Toll-like рецепторов. Будучи одним из важнейших звеньев в первичном распознавании чужеродных антигенов при инфекции, они также участвуют в развитии некоторых хронических воспалительных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [46]. Эти рецепторы были обнаружены и на поверхности большинства клеток сердечно-сосудистой системы, включая эндотелий, гладкую мускулатуру и миокард [47]. В эксперименте на мышах блокада Toll-like рецепторов 2 и 4 существенно снизила интенсивность воспаления в миокарде, размер инфарктного очага и сохранила функцию левого желудочка [48, 49]. Такие же данные были получены в опыте на мышах с генетически обусловленной недостаточностью этих рецепторов [50].

Была доказана роль NOD-подобных рецепторов NLRP3 в развитии и модуляции воспаления при остром ИМ. В ответ на так называемые DAMP и PAMP (сигнальные комплексы опасности и патогена) происходит активация соответствующих инфламмасом с последующей активацией прокаспазы-1 и серии провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-18 и др. [51, 52]. Блокада NLRP3 в эксперименте на животных уменьшила зону некроза при ИМ, а также интенсивность ишемического/реперфузионного повреждения [53–55]. Имеются также данные о прямом участии активированной NLRP3 инфламмасы в венозном тромбозе *in situ* в условиях гипоксии [56].

Другим изученным к настоящему времени компонентом иммунной реакции является активация белка NOD1 – цитозольного NOD-подобного рецептора, в норме участвующего в антибактериальном ответе. Было отмечено его негативное влияние на развитие хронической сердечной недостаточности [57] и диабетической кардиомиопатии [58]. Чувствительность к нарушению гомеостаза Ca⁺⁺ внутри клетки [59, 60] была использована в эксперименте на мышах: активация этого сигнального пути приводила к существенному увеличению зоны ишемического/реперфузионного повреждения и ускорению апоптоза кардиомиоцитов [61].

Проведенные исследования доказывают значительную роль иммунного воспаления при повреждении миокарда после реперфузии и позволяют выявить новые мишени для терапевтического воздействия.

Несомненно, описанные выше механизмы не являются исчерпывающими и составляют лишь часть сложного каскада реакций. Несмотря на более чем полувековую историю изучения, до сих пор нет точного и целостного понимания механизмов формирования феномена и их взаимосвязи между собой.

Коррекция no-reflow

С открытием механизмов реперфузионного повреждения и иммуновоспалительных реакций при ИМ возлагались большие надежды на отдельные группы препаратов. Несмотря на определенные успехи в эксперименте, клинические исследования показали неоднозначный результат.

Аденозин

Известно, что, связываясь с A₂⁻, A_{2A}⁻, A_{2B}⁻-субтипами аденозиновых рецепторов, аденозин вызывает повышение уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, подавляя активность тромбоцитов, образование свободных радикалов кислорода и стимулируя вазодилатацию в микроциркуляторном русле [62, 63]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AMISTAD-I [64] было показано, что использование аденозина при тромболизисе у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST значительно уменьшает площадь инфаркта. Однако в следующем исследовании – AMISTAD-II [65] – не было получено данных об улучшении кратко- и долгосрочных клинических исходов у этих пациентов, в том числе при применении ЧКВ. В метаанализе K. Aung Naing и соавт., включающем 9 рандомизированных клинических исследований с применением аденозина, также не было получено доказательств о снижении смертности и частоты no-reflow у пациентов с ИМ [66].

Нитропруссид

Являясь прямым донатором оксида азота, нитропруссид вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, снижает пред- и постнагрузку на сердце и улучшает его функцию в условиях гипоксии. Q. Su и соавт. [67] в метаанализе, включающем 4 рандомизированных клинических исследования, подтвердили статистически значимое снижение частоты no-reflow и улучшение клинических исходов при интракоронарной инфузии нитропруссида при ЧКВ. К таким же выводам пришли также S. Zhao и соавт.: их метаанализ включал 7 исследований [68]. Тем не менее в связи с методологическими ограничениями исследований авторы считают, что необходимы крупные высококачественные рандомизированные клинические исследования для подтверждения полученных данных.

Блокаторы кальциевых каналов

В работе N. Siminovic и соавт. в эксперименте на крысах было показано, что preconditionирование блокаторами кальциевых каналов – как верапамилом, так и амлодипином – существенно улучшает коронарный кровоток после реперфузии [69]. Вероятно, это достигается посредством снижения перегрузки кальцием во время ишемии и реперфузии, а также вазодилатацией микроциркуляторного русла.

Однако систематический обзор Cochrane Library не обнаружил достоверных данных об улучшении исхода или снижении частоты по-*re*-flow у пациентов с ИМ при использовании верапамила [66].

Никорандил

Куда более позитивные данные были получены для никорандила: метаанализ, включивший в себя 10 исследований и суммарно 1105 пациентов, показал, что при применении никорандила частота развития по-*re*-flow была снижена на 34,3 %, а частота внутригоспитальных больших событий (Major Cardiac Events, MACE) на 15,6 % [70]. Будучи донатором NO и активатором АТФ-зависимых калиевых каналов, никорандил вызывает вазодилатацию, а также снижает активность тромбоцитов, нейтрофилов и макрофагов [71].

Ингибиторы GPIIb/IIIa-рецепторов

Относящиеся к ингибиторам GPIIb/IIIa-рецепторов тирофибан, абциксимаб и эптифибатид блокируют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на мембране тромбоцитов, тем самым предотвращая их связывание с фибриногеном и фактором Виллебранда и агрегацию тромбоцитов.

В эксперименте на животных применение ингибиторов GPIIb/IIIa показало значимое улучшение микроциркуляции и уменьшение площади инфаркта [72]. Однако в случае выполнения планового ЧКВ клинические исследования не выявили дополнительной пользы от применения этих препаратов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в условиях двойной антиагрегантной терапии, включая использование нагрузочной дозы клопидогрела [73, 74]. Метаанализ D.E. Winchester и соавт. показал, что рутинная терапия ингибиторами GPIIb/IIIa снижает частоту нефатальных ИМ, повышая частоту малых геморрагических событий и не оказывая влияния на смертность [75].

Таким образом, согласно последним на момент написания обзора рекомендациям по реваскуляризации миокарда (ESC/EACTS, 2018) применение ингибиторов GPIIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов может рассматриваться только в критических ситуациях, включающих развитие массивного интраоперационного интракоронарного тромбоза, синдром замедленного кровотока или отсутствие кровотока с окклюзией стентированной коронарной артерии.

Антагонисты ИЛ-1 β

Одним из перспективных направлений лечения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST является иммуномодуляция: так, было проведено клиническое исследование применения анакинры (фаза II) [76]. И хотя у пациентов в этом клиническом исследовании не наблюдалось значимого увеличения коронарного кровотока, были значительно снижены смертность,

частота развития хронической сердечной недостаточности и госпитализаций по этому поводу в сравнении с плацебо. Похожие результаты были получены в исследовании CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study) (фаза III) с применением канакинумаба у пациентов, перенесших ИМ. Полученные данные демонстрируют значительный вклад иммуноопосредованного повреждения миокарда у пациентов с ИМ и открывают новые возможности для лечения и профилактики сердечно-сосудистых событий [77].

Все вышеперечисленные исследования предусматривали применение одного препарата в дополнение к существующим стандартам терапии. Учитывая комплексность и тесную взаимосвязь механизмов повреждения микроциркуляторного русла и миокарда, при применении комбинации препаратов, возможно, могут быть получены более позитивные результаты. Так, исследование S.S. Zhou и соавт. с участием 621 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST показало значительное преимущество применения комбинированной терапии (стандартная терапия + тирофибан, тромбоаспирация, аденозин и аторвастатин) по сравнению со стандартной [78]. Частота по-*re*-flow была снижена до 2,8 % против 35,2 % в контрольной группе, а частота MACE составила 6,3 % против 13,2 % ($p < 0,005$) [78].

Терапевтическая гипотермия

В исследованиях M.J. Herring и соавт. [79], а также W. Dai [80] в моделях на животных было показано, что использование терапевтической гипотермии значительно уменьшает зону по-*re*-flow независимо от размера инфарктного очага. Клинические исследования, в которых проводилось системное охлаждение при ЧКВ, не выявили уменьшения размера инфарктного очага, при том что оценка влияния на реперфузионное повреждение и частоту по-*re*-flow не проводилась [81, 82]. Однако пилотные исследования, в которых применялась селективная интракоронарная гипотермия, продемонстрировали уменьшение инфарктного очага и безопасность методики [67, 83]. Возможно, неудача при системном охлаждении связана с недостаточно быстрым достижением целевой температуры, усилением адренергической активации [84], увеличенной преднагрузкой на сердце и системными побочными эффектами. Использование селективной гипотермии может быть эффективным и безопасным дополнением к протоколам ЧКВ, однако требуются крупные рандомизированные исследования.

Заключение

В настоящее время считается, что феномен по-*re*-flow является проявлением каскада патологических реакций, включающих в себя дистальную эмболию, ишемическое и следующее за ними реперфузионное повреждение, а также активный иммунный ответ,

который становится тем выраженнее, чем дольше продолжается ишемия.

Несмотря на достигнутые значительные успехи в медикаментозном и интервенционном лечении пациентов с ИМ, феномен no-reflow и стоящие за ним вышеописанные процессы по-прежнему вносят значительный вклад в неблагоприятные исходы и прогноз у пациентов с ИМ. Учитывая существенно разнящиеся статистические данные касательно no-reflow, кажется целесообразным введение единых подходов к прогнозированию, диагностике и предупреждению данного осложнения.

В настоящее время нет однозначно убедительных данных об эффективности применения тех или иных препаратов. Наиболее надежным, эффективным и доказанным подходом к профилактике no-reflow и улучшению клинического исхода является максимально быстрое достижение реперфузии. Тем не менее некоторые работы показывают обнадеживающие результаты, а наблюдающиеся расхождения в результатах исследований могут быть связаны с их недостаточно высоким качеством и различием в протоколах. Для получения однозначных выводов необходимы дальнейшие крупные клинические рандомизированные исследования.

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

1. Fletcher A.P., Alkjaersig N., Smyrniotis F.E. et al. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Physicians* 1958;71:287–96.
2. Lincoff A.M., Topol E.J. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation* 1993;88(3):1361–74. DOI: 10.1161/01.cir.88.3.1361.
3. Krug A., Du Mesnil de Rochemont null, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966;19(1):57–62. DOI: 10.1161/01.res.19.1.57.
4. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54(6):1496–508. DOI: 10.1172/JCI107898.
5. Ames A., Wright R.L., Kowada M. et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968;52(2):437–53.
6. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22(9):729–39. DOI: 10.1053/eurh.2000.2172.
7. Hearse D.J., Bolli R. Reperfusion induced injury: manifestations, mechanisms, and clinical relevance. *Cardiovasc Res* 1992;26(2):101–8. DOI: 10.1093/cvr/26.2.101.
8. Kloner R.A. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993;21(2):537–45. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90700-b.
9. Kloner R.A., Przyklenk K., Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion. Resolved and unresolved issues. *Circulation* 1989;80(5):1115–27. DOI: 10.1161/01.cir.80.5.1115.
10. Gregorini L., Marco J., Kozáková M. et al. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99(4):482–90. DOI: 10.1161/01.cir.99.4.482.
11. Lefroy D.C., Wharton J., Crake T. et al. Regional changes in angiotensin II receptor density after experimental myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28(2):429–40. DOI: 10.1006/jmcc.1996.0039.
12. Lyons D., Webster J., Benjamin N. Angiotensin II. Adrenergic sympathetic constrictor action in humans. *Circulation* 1995;91(5):1457–60. DOI: 10.1161/01.cir.91.5.1457.
13. Murohara T., Buerke M., Lefer A.M. Polymorphonuclear leukocyte-induced vasoconstriction and endothelial dysfunction. Role of selectins. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol* 1994;14(9):1509–19. DOI: 10.1161/01.atv.14.9.1509.
14. Seydoux C., Goy J.J., Davies G. Platelet and neutrophil imaging techniques in the investigation of the response to thrombolytic therapy and the no-reflow phenomenon. *Am Heart J* 1993;125(4):1142–7. DOI: 10.1016/0002-8703(93)90127-u.
15. Piana R.N., Paik G.Y., Moscucci M. et al. Incidence and treatment of “no-reflow” after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994;89(6):2514–8. DOI: 10.1161/01.cir.89.6.2514.
16. Jaffe R., Charron T., Puley G. et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;117(24):3152–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742312.
17. Gupta S., Gupta M.M. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J* 2016;68(4):539–51. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.006.
18. Wang L., Cheng Z., Gu Y. et al. Short-term effects of verapamil and diltiazem in the treatment of no reflow phenomenon: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BioMed Res Int* 2015;2015:382086. DOI: 10.1155/2015/382086.
19. Abu Arab T., Rafik R., El Etriby A. Efficacy and safety of local intracoronary drug delivery in treatment of no-reflow phenomenon: A pilot study. *J Intervent Cardiol* 2016;29(5):496–504. DOI: 10.1111/joic.12318.
20. Assali A.R., Sdringola S., Ghani M. et al. Intracoronary adenosine administered during percutaneous intervention in acute myocardial infarction and reduction in the incidence of “no reflow” phenomenon. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2000;51(1):27–31. DOI: 10.1002/1522-726x(200009)51:1<27::aid-ccd7>3.0.co;2-0.
21. Niccoli G., Rigattieri S., De Vita M.R. et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (intracoronary nitroprusside versus adenosine in acute myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(6):580–9. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
22. Prati F., Romagnoli E., Limbruno U. et al. Randomized evaluation of intralesion versus intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with ST-elevation myocardial infarction: The COCTAIL II trial. *Am Heart J* 2015;170(6):1116–23. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.08.020.
23. Sakakura K., Funayama H., Taniguchi Y. et al. The incidence of slow flow after rotational atherectomy of calcified coronary arteries: A randomized study of low speed versus high speed. *Catheter*

- Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv 2017;89(5):832–40. DOI: 10.1002/ccd.26698.
24. Hahn J.Y., Song Y.B., Kim E.K. et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: the effects of postconditioning on myocardial reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (POST) randomized trial. *Circulation* 2013;128(17):1889–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001690.
25. Harrison R.W., Aggarwal A., Ou F.S. et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111(2):178–84. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.015.
26. Choo E.H., Kim P.J., Chang K. et al. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis* 2014;25(5):392–8. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000108.
27. Resnic F.S., Wainstein M., Lee M.K.Y. et al. No-reflow is an independent predictor of death and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145(1):42–6. DOI: 10.1067/mhj.2003.36.
28. Galiuto L., Garramone B., Scarà A. et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(5):552–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.
29. Reffelmann T., Hale S.L., Dow J.S. et al. No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. *Circulation* 2003;108(23):2911–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000101917.80668.E1.
30. Webb J., Cox D.A. et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(9):1063–72. DOI: 10.1001/jama.293.9.1063.
31. Matsuo A., Inoue N., Suzuki K. et al. Limitations of using a GuardWire temporary occlusion and aspiration system in patients with acute myocardial infarction: multicenter investigation of coronary artery protection with a distal occlusion device in acute myocardial infarction (MICADO). *J Invasive Cardiol* 2007;19(3):132–8. PMID: 17341781.
32. Gick M., Jander N., Bestehorn H.P. et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation* 2005;112(10):1462–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.545178.
33. Cura F.A., Escudero A.G., Berrocal D. et al. Protection of distal embolization in high-risk patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (PREMIAR). *Am J Cardiol* 2007;99(3):357–63. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.08.038.
34. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(23):574–651. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
35. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2016;133(11):1135–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000336.
36. Bers D.M. Cardiac excitation – contraction coupling. *Nature* 2002;415(6868):198–205. DOI: 10.1038/415198a.
37. Eisner D.A., Choi H.S., Díaz M.E. et al. Integrative analysis of calcium cycling in cardiac muscle. *Circ Res* 2000;87(12):1087–94. DOI: 10.1161/01.res.87.12.1087.
38. Jennings R.B., Shen A.C. Calcium in experimental myocardial ischemia. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1972;1:639–55.
39. Murphy E., Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol Rev* 2008;88(2):581–609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007.
40. Barrabés J.A., Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M. et al. Myocardial segment shrinkage during coronary reperfusion in situ. Relation to hypercontracture and myocardial necrosis. *Pflugers Arch* 1996;431(4):519–26. DOI: 10.1007/BF02191898.
41. Ruiz-Meana M., Inserte J., Fernandez-Sanz C. et al. The role of mitochondrial permeability transition in reperfusion-induced cardiomyocyte death depends on the duration of ischemia. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):1259–68. DOI: 10.1007/s00395-011-0225-5.
42. Gaschler M.M., Stockwell B.R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;482(3):419–25. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
43. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A. et al. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 6(8):e005651. DOI: 10.1161/JAHA.117.005651.
44. Kloner R.A., Rude R.E., Carlson N. et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980;62(5):945–52. DOI: 10.1161/01.cir.62.5.945.
45. Lasukova T.V., Zykova M.V., Belousov M.V. et al. The role of NO synthase in the cardioprotective effect of substances of humic origin on the model of ischemia and reperfusion of isolated rat heart. *Bull Exp Biol Med* 2019;166(5):598–601. DOI: 10.1007/s10517-019-04399-y.
46. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2010;42(4):506–18. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
47. Vallejo J.G. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci Lond Engl* 2011;121(1):1–10. DOI: 10.1042/CS20100539.
48. Shimamoto A., Chong A.J., Yada M. et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2006;114(1):1270–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000901.
49. Arslan F., Smeets M.B., O'Neill L.A.J. et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-toll-like receptor-2 antibody. *Circulation* 2010;121(1):80–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.880187.
50. Shishido T., Nozaki N., Yamaguchi S. et al. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2003;108(23):2905–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000101921.93016.1C.
51. He Y., Hara H., Núñez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci* 2016;41(12):1012–21. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.09.002.
52. Mangan M.S.J., Olhava E.J., Roush W.R. et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(8):588–606. DOI: 10.1038/nrd.2018.97.
53. Liu Y., Lian K., Zhang L. et al. TXNIP mediates NLRP3 inflammasome activation in cardiac microvascular endothelial cells as a novel mechanism in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2014;109(5):415. DOI: 10.1007/s00395-014-0415-z.
54. Van Hout G.P.J., Bosch L., Ellenbroek G.H.J.M. et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38(11):828–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw247.
55. Marchetti C., Chojnacki J., Toldo S. et al. A novel pharmacologic inhibitor

- of the NLRP3 inflammasome limits myocardial injury after ischemia-reperfusion in the mouse. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63(4):316–22. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000053.
56. Gupta N., Sahu A., Prabhakar A. et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(18):4763–8. DOI: 10.1073/pnas.1620458114.
 57. Val-Blasco A., Piedras M.J.G.M., Ruiz-Hurtado G. et al. Role of NOD1 in Heart Failure Progression via Regulation of Ca²⁺ Handling. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(4):423–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.073.
 58. Prieto P., Vallejo-Cremades M.T., Benito G. et al. NOD1 receptor is up-regulated in diabetic human and murine myocardium. *Clin Sci Lond Engl* 2014;127(12):665–77. DOI: 10.1042/CS20140180.
 59. Mendez J.M., Kolora L.D., Lemon J.S. et al. Activation of the Endoplasmic Reticulum Stress Response Impacts the NOD1 Signaling Pathway. *Infect Immun* 2019;87(8):00826–18. DOI: 10.1128/IAI.00826-18.
 60. Molinaro R., Mukherjee T., Flick R. et al. Trace levels of peptidoglycan in serum underlie the NOD-dependent cytokine response to endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2019;294(22):9007–15. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007997.
 61. Yang H., Li N., Song L.N. et al. Activation of NOD1 by DAP contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via multiple signaling pathways. *Apoptosis Int J Program Cell Death* 2015;20(4):512–22. DOI: 10.1007/s10495-015-1089-1.
 62. Linden J. Adenosine in tissue protection and tissue regeneration. *Mol Pharmacol* 2005;67(5):1385–7. DOI: 10.1124/mol.105.011783.
 63. Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ* 2007;14(7):1315–23. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402132.
 64. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata N.A. et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled trial: the Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine (AMISTAD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(6):1711–20. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00418-0.
 65. Ross A.M., Gibbons R.J., Stone G.W. et al. AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005;45(11):1775–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.061.
 66. Aung Naing K., Li L., Su Q. et al. Adenosine and verapamil for no-reflow during primary percutaneous coronary intervention in people with acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009503. DOI: 10.1002/14651858.CD009503.pub2.
 67. Su Q., Li L., Naing K.A. et al. Safety and effectiveness of nitroprusside in preventing no-reflow during percutaneous coronary intervention: a systematic review. *Cell Biochem Biophys* 2014;68(1):201–6. DOI: 10.1007/s12013-013-9690-9.
 68. Zhao S., Qi G., Tian W. et al. Effect of intracoronary nitroprusside in preventing no reflow phenomenon during primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Intervent Cardiol* 2014;27(4):356–64. DOI: 10.1111/joic.12133.
 69. Simonovic N., Jakovljevic V., Jeremic J. et al. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem* 2019;450(1–2):175–85. DOI: 10.1007/s11010-018-3384-y.
 70. Li J., Xu X., Zhou X. et al. Cardiovascular events associated with nicorandil administration prior to primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevated myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18(6):537–47. DOI: 10.1080/14740338.2019.1617848.
 71. Zhao N., Xu J., Singh B. et al. Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(8):CD010726. DOI: 10.1002/14651858.CD010726.pub2.
 72. Kunichika H., Ben-Yehuda O., Lafitte S. et al. Effects of glycoprotein IIb/IIIa inhibition on microvascular flow after coronary reperfusion. A quantitative myocardial contrast echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):276–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.040.
 73. Kastrati A., Mehilli J., Schühlen H. et al. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350(3):232–8. DOI: 10.1056/NEJMoa031859.
 74. Valgimigli M., Percoco G., Barbieri D. et al. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):14–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.042.
 75. Winchester D.E., Wen X., Brearley W.D. et al. Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: A meta-analysis of randomized trials performed in the era of stents and thienopyridines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(10):1190–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.030.
 76. Abbate A., Trankle C.R., Buckley L.F. et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc* 2020;9(5):014941. DOI: 10.1161/JAHA.119.014941.
 77. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
 78. Zhou S.S., Tian F., Chen Y.D. et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol JGC* 2015;12(2):135–42. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.003.
 79. Herring M.J., Dai W., Hale S.L. et al. Rapid induction of hypothermia by the thermosuit system profoundly reduces infarct size and anatomic zone of no reflow following ischemia-reperfusion in rabbit and rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20(2):193–202. DOI: 10.1177/1074248414535664.
 80. Dai W., Hale S., Kloner R.A. Delayed therapeutic hypothermia protects against the myocardial no-reflow phenomenon independently of myocardial infarct size in a rat ischemia/reperfusion model. *Int J Cardiol* 2017;236:400–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.079.
 81. Erlinge D., Götzberg M., Lang I. et al. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(18):1857–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.027.
 82. Dixon S.R., Whitbourn R.J., Dae M.W. et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):1928–34. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02567-6.
 83. Wang Y.S., Zhang J., Li Y.F. et al. A pilot clinical study of adjunctive therapy with selective intracoronary hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2018;92(7):433–40. DOI: 10.1002/ccd.27864.

84. Nichol G., Strickland W., Shavelle D. et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8(3):001965. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001965.

Вклад авторов:

Гиляров М.Ю.: концепция статьи, редактирование;
Иванов И.И.: анализ англоязычной литературы, написание текста;
Константинова Е.В.: концепция и дизайн статьи, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи;
Расчётова Н.И.: анализ англоязычной литературы, сбор и обработка материала;
Шостак Н.А.: редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contributions:

Gilyarov M.Yu.: concept of the article, editing;
Ivanov I.I.: analysis of English-language scientific literature, writing the text;
Konstantinova E.V.: concept and design of the article, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article;
Raschetnova N.I.: analysis of English-language scientific literature, collection and processing of data;
Shostak N.A.: editing, approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Гиляров / M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>
И.И. Иванов / I.I. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3438-069X>
Е.В. Константинова / E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>
Н.И. Расчётова / N.I. Raschetnova: <https://orcid.org/0000-0002-0268-6961>
Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ, ВЫЗВАННЫЙ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, Н.А. Кашенцева, В. Мориц

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

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

Инфекционный эндокардит (ИЭ), вызванный грамотрицательными микроорганизмами, – редкая и недостаточно охарактеризованная форма эндокардита.

В обзоре литературы представлены данные о частоте, течении, факторах риска, диагностике и лечении как ИЭ, вызванного микроорганизмами группы HACEK (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), так и ИЭ, обусловленного другими грамотрицательными бактериями. Грамотрицательные возбудители вызывают 3,6–13,6 % случаев ИЭ (микроорганизмы группы HACEK – 0,8–3 % случаев ИЭ у взрослых, и грамотрицательные возбудители не группы HACEK – 1,8–3,9 %). Больные ИЭ, вызванным возбудителями группы HACEK, моложе, заболевание не связано с предшествующим лечением в стационаре, протекает подостро и имеет благоприятный прогноз (внутрибольничная летальность – 2–3 %). Возбудители группы HACEK в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам. Факторы риска ИЭ, вызванного возбудителями группы HACEK: стоматологические вмешательства, пороки сердца, протезы клапанов или другие имплантированные внутрисердечные устройства. ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями не группы HACEK, чаще возникает у людей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, протекает обычно остро, внутрибольничная летальность составляет 13–36,5 %. Факторы риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не HACEK группы: протезы клапанов, электрокардиостимуляторы, катетеры венозные и центральные, недавнее лечение в стационаре, грамотрицательная бактериемия, нарушения иммунитета, наркомания, мочевиная инфекция, алкоголизм, цирроз печени, удаленная селезенка, связь с укусами собак и кошек, работой с почвой. 28 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не HACEK группы мультирезистентны (MDR/XDR) к антибиотикам.

Таким образом, грамотрицательные бактерии редко вызывают ИЭ, но при выборе эмпирической терапии ИЭ у больных с соответствующими факторами риска необходимо учитывать вероятность грамотрицательных возбудителей в этиологии ИЭ.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; инфекционный эндокардит, вызванный бактериями HACEK группы; инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями; бактериемия, бактерии группы HACEK, эндокардит протезированного клапана, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, антибактериальная терапия, мультирезистентность

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Кашенцева Н.А. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями. Клиницист 2021;15(1–4)–K651. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651.

Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria

N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, N.A. Kashentseva, V. Morits

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalia Semyonovna Chipigina chipigina-natalia56@yandex.ru

Infective endocarditis (IE) caused by Gram-negative bacteria is a rare and insufficiently characterized form of endocarditis.

The literature review presents data on the frequency, course, risk factors, diagnosis and treatment of both IE caused by the HACEK microorganisms (*Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*) and other Gram-negative bacteria. Gram-negative bacteria are the cause of 3.6–13.6 % IE cases (HACEK microorganisms in 0.8–3 % of IE cases in adults, non-HACEK in 1.8–3.9 %). Patients with IE caused by the HACEK

microorganisms are younger, their disease is not associated with previous in-hospital treatment and is subacute with favorable prognosis (intra-hospital mortality is 2–3 %). HACEK microorganisms mostly retain sensitivity to many antibiotics. Risk factors of IE caused by HACEK microorganisms are dental interventions, heart disorders, valve prostheses and other implanted cardiac devices. IE caused by non-HACEK Gram-negative bacteria is more common in elderly with concomitant disorders and usually is acute; intra-hospital mortality is 13–36.5 %. Risk factors of IE caused by non-HACEK microorganisms are valve prostheses, electrical pacemakers, venous and central catheters, recent in-hospital treatment, Gram-negative bacteremia, decreased immunity, drug abuse, urinary infection, alcoholism, cirrhosis of the liver, removed spleen, consequences of dog and cat bites, working with the soil. Among Gram-negative non-HACEK bacteria causing IE, 28 % have multi-drug resistance (MDR/XDR) against antibiotics.

Therefore, Gram-negative bacteria rarely cause IE but during selection of empiric therapy in patients with IE with corresponding risk factors, probability of Gram-negative causative microorganisms in IE etiology should be taken into account.

Key words: infective endocarditis, HACEK endocarditis, Gram-negative infective endocarditis, bacteremia, HACEK group bacteria, prosthetic valve endocarditis, *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp., *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, antibacterial therapy, multi-resistance

For citation: Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Kashentseva N.A. et al. Infective endocarditis caused by gram-negative bacteria. Klinitsist = The Clinician 2021;15(1–4)–K651. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K651.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – заболевание, которое возникает при колонизации эндокарда микроорганизмами в результате бактериемии; инфицирование поверхностей клапанных протезов и других инородных материалов в сердце может происходить также непосредственно во время кардиохирургического вмешательства [1]. Хотя очень многие микроорганизмы, относящиеся к бактериям (включая кокки, микоплазмы, хламидии, микобактерии, спирохеты), и грибы могут быть причиной развития ИЭ, в этиологии заболевания преобладают возбудители, которые наиболее часто вызывают бактериемию у человека, могут длительно сохраняться в кровотоке, а также способны прилипать к эндокарду и образовывать биопленки на эндокарде и поверхностях искусственных материалов в сердце [2–5].

Этиологическая структура современного инфекционного эндокардита

Транзиторная незначительная бактериемия (10^4 колониеобразующих единиц на мл), вызванная типичной микрофлорой полости рта и кишечника – стрептококками зеленящей группы, *Escherichia coli*, энтерококками, нередко наблюдается у человека после легких повреждений слизистых оболочек во время стоматологических, урологических, гинекологических вмешательств, при эндоскопических исследованиях желудочно-кишечного тракта и даже может определяться после чистки зубов [6–8]. Однако в большинстве случаев такая бактериемия быстро элиминируется, например, с участием комплемент-опосредованной бактерицидной активности крови в случаях, вызванных грамотрицательными бактериями [9], и ее роль в генезе ИЭ оценивается противоречиво [1, 10]. Возбудителями, являющимися причиной бактериемии, ассоциированной с нестоматологическими медицинскими

инвазивными вмешательствами, чаще всего являются грамположительные кокки: *Staphylococcus aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки, энтерококки [11, 12]. Спектр наиболее вероятных возбудителей ИЭ в каждом конкретном случае заболевания определяют источник бактериемии и эпидемиологическая ситуация, с которой было связано инфицирование эндокарда (см. таблицу) [13].

В этиологической структуре современного ИЭ, как и в прошлом, 80–90,3 % выделенных возбудителей составляют грамположительные кокки: стафилококки (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки), *Streptococcus viridans* и *Enterococcus* spp. [1, 2, 14–16], которые не только часто вызывают бактериемию у человека, но и обладают рядом изученных механизмов, облегчающих персистенцию в кровотоке и прилипание к эндокарду [17–19]. Грамположительные кокки являются преобладающими возбудителями во всех основных группах риска ИЭ [2] и во всех регионах мира, несмотря на определенные различия эпидемиологических ситуаций [1, 2, 20].

Частота ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями

Систематический обзор С.Т. Vogkou и соавт. 105 исследований ИЭ из 36 стран, опубликованных с 2003 по 2013 гг., включивший 33 214 больных ИЭ, показал, что 5 наиболее частых возбудителей ИЭ во всех исследованиях – это *Staphylococcus aureus*, стрептококки зеленящей группы, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp. и *Streptococcus bovis*. Грамотрицательные бактерии в этом систематическом обзоре в число 5 наиболее частых возбудителей ИЭ не вошли [21]. Тем не менее грамотрицательные бактерии группы HACEK – *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* spp. (ранее *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella* – традиционно входят в число типичных

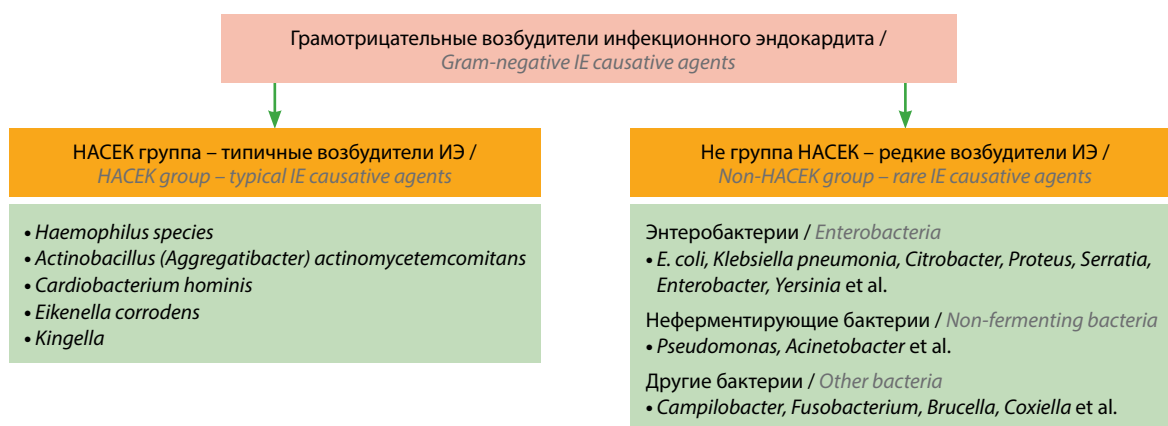
Наиболее вероятные возбудители ИЭ в группах больных в зависимости от эпидемиологических ситуаций (адаптировано из AHA Scientific Statement, 2005, 2015) [13, 52]

The most probable causative microorganisms for IE per patient groups depending on epidemiological situation (adapted from AHA Scientific Statement, 2005, 2015) [13, 52]

Эпидемиологический признак Epidemiological situation	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные, перенесшие операцию по протезированию клапанов сердца менее года назад (ранний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent valve prosthesis surgery less than a year prior (early prosthetic valve IE)	Коагулазонегативные стафилококки, <i>S. aureus</i> , аэробные грамотрицательные палочки , грибы, <i>Corynebacterium</i> Coagulase-negative staphylococci, <i>S. aureus</i> , aerobic Gram-negative rod-shaped bacteria , fungi, <i>Corynebacterium</i>
Больные, перенесшие операцию по протезированию клапанов сердца более года назад (поздний ИЭ протеза клапанов) Patients who underwent valve prosthesis surgery more than a year prior (late prosthetic valve IE)	<i>S. aureus</i> , стрептококки зеленающей группы, энтерококки, грибы, НАСЕК группа <i>S. aureus</i> , α -hemolytic streptococci, enterococci, fungi, HACEK group
Наркоманы (внутривенное введение наркотиков), госпитализированные пациенты с внутривенными катетерами и другими внутрисосудистыми устройствами Drug addicts (intravenous drugs), hospitalized patients with intravenous catheters and other intravascular devices	<i>S. aureus</i> , включая оксациллинрезистентные штаммы; коагулазонегативные стафилококки, β -гемолитические стрептококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии , включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , полимикробная ассоциация <i>S. aureus</i> , including oxacillin-resistant strains; coagulase-negative staphylococci, β -hemolytic streptococci, fungi, aerobic Gram-negative bacteria , including <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , polymicrobial association
Больные с постоянными внутрисердечными устройствами (электрокардиостимуляторами) Patients with permanent intracardiac devices (electrical pacemakers)	<i>S. aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии , <i>Corynebacterium</i> <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, fungi, aerobic Gram-negative bacteria , <i>Corynebacterium</i>
Пациенты с заболеваниями и инфекциями мочеполовой системы, после вмешательств на мочеполовых путях, родов, аборта Patients with diseases and infections of the urogenital tract, after urogenital interventions, labor, abortions	<i>Enterococcus</i> , стрептококки группы В (<i>S. agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , аэробные грамотрицательные бактерии , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Enterococcus</i> , group B streptococci (<i>S. agalactiae</i>), <i>Listeria monocytogenes</i> , aerobic Gram-negative bacteria , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Больные хроническими заболеваниями кожи, включая инфекции Patients with chronic skin disorders including infections	<i>S. aureus</i> , β -гемолитические стрептококки <i>S. aureus</i> , β -hemolytic streptococci
Пациенты с плохим состоянием зубов, после стоматологических лечебных процедур Patients with poor condition of the teeth, after dental treatment	Стрептококки зеленающей группы, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , НАСЕК группа α -hemolytic streptococci, <i>Abiotrophia defectiva</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Gemella</i> , HACEK group
Пациенты с заболеваниями кишечника Patients with intestinal disorders	<i>S. galolyticus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium septicum</i>
Больные алкоголизмом, циррозом печени Patients with alcoholism, liver cirrhosis	<i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>S. pneumonia</i> , β -гемолитические стрептококки <i>Bartonella</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Listeria</i> , <i>S. pneumonia</i> , β -hemolytic streptococci
Больные с ожогами Patients with burns	<i>S. aureus</i> , грибы, аэробные грамотрицательные бактерии , включая <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , fungi, aerobic Gram-negative bacteria , including <i>P. aeruginosa</i>
Больные сахарным диабетом Patients with diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> , β -гемолитический стрептококк, <i>S. pneumonia</i> <i>S. aureus</i> , β -hemolytic streptococci, <i>S. pneumonia</i>
Больные после укусов собак и кошек Patients after dog and cat bites	<i>Bartonella</i> , <i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>
Контакт с зараженным молоком и инфицированными животными на фермах Contact with infected milk and animals on farms	<i>Brucella</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Erysipelothrix</i>

Окончание таблицы
The end of table

Эпидемиологический признак Epidemiological situation	Типичные возбудители ИЭ Typical IE causative agents
Больные с иммуносупрессивными состояниями (ВИЧ-инфекция, солидные опухоли, трансплантация органов, длительный прием глюкокортикоидов, цитостатиков) Patients with immunosuppressive conditions (HIV infection, solid tumors, organ transplants, long-term glucocorticoid, cytostatic drugs administration)	<i>S. aureus, Salmonella, S. pneumonia, Aspergillus, Candida, Enterococcus</i>
Больные пневмонией, менингитом Patients with pneumonia, meningitis	<i>S. pneumonia</i>



Грамотрицательные возбудители инфекционного эндокардита
Gram-negative IE causative agents

возбудителей ИЭ, и при росте в 2 отдельных посевах крови рассматриваются как большой диагностический признак в общепризнанных DUKE критериях ИЭ [22, 23]. Другие грамотрицательные бактерии, не относящиеся к группе НАСЕК, считаются редкими возбудителями ИЭ (см. рисунок).

В большинстве крупных исследований и систематических обзоров частота ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями, колеблется от 3,6 до 13,6 % [2, 24, 25]. В многоцентровом исследовании этиологии ИЭ, проведенном А.И. Даниловым и соавт. в 11 лечебных учреждениях 9 городов Российской Федерации, доля грамотрицательных бактерий составила 9,7 % всех выявленных возбудителей (в том числе 3,6 % в группе проспективного наблюдения и 13,6 % в группе ретроспективного анализа) [16]. В проспективном когортном исследовании, объединившем 25 больниц в Испании, у 93 (5,2 %) из 1804 больных ИЭ заболевание было вызвано грамотрицательными бактериями (*Acinetobacter*, *Actinobacillus*, *Bartonella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Coxiella*, *E. coli*, клебсиеллой, синегнойной палочкой и др.) [26]. При оценке этиологии заболевания у 409 умерших от ИЭ с 1983 по 2006 гг. в больнице г. Триеста (Италия)

R. Bussani и соавт. идентифицировали грамотрицательные возбудители в 10,4 % случаев с доступными бактериологическими данными [27]. Более высокая частота грамотрицательного ИЭ описана в случаях полимикробного ИЭ (25 % против 4 % в случаях с одним возбудителем; $p < 0,001$) [28]. При анализе 1604 случаев ИЭ в Испании была отмечена тенденция к увеличению частоты ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями, после 2000 г. [29]. Кроме того, с учетом трудности культивации некоторых грамотрицательных бактерий, например *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., бактерий группы НАСЕК, не исключается недооценка частоты грамотрицательного ИЭ и рекомендуется применение серологических и молекулярно-биологических методов идентификации этих возбудителей в случаях ИЭ с негативной гемокультурой [25, 30, 31].

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями группы НАСЕК

Бактерии группы НАСЕК – *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter* spp. (*A. actinomycetemcomitans*,

A. aphrophilus, *A. paraphrophilus*, *A. segnis*), *Cardiobacterium* spp. (*C. hominis*, *C. valvarum*), *Eikenella corrodens* и *Kingella* spp. (*K. kingae*, *K. denitrificans*) — относятся к обычной микрофлоре полости рта и верхних дыхательных путей [32, 33]; обладают низкой вирулентностью, способны к формированию биопленок, медленно растут в стандартных культурах крови, что может приводить к негативной гемокультуре в 1/4 посевов, поэтому для их идентификации может потребоваться инкубация посевов крови в течение 2 нед и более [31, 32, 34, 35]. Они входят в число типичных возбудителей ИЭ. Бактериемия, вызванная любым возбудителем из группы НАСЕК (кроме *Haemophilus influenzae*), при отсутствии какого-либо другого доказанного очага инфекции ассоциируется с 23–60 % вероятностью диагностики ИЭ [36, 37] и должна вызывать подозрение на ИЭ [13, 22, 23]. При этом риск развития ИЭ различен в зависимости от возбудителя, вызвавшего бактериемию: наибольший риск (33–50 %) характерен для бактериемии *Aggregatibacter* (особенно бактерий *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* — 62–100 %), *Cardiobacterium* и *Kingella*, тогда как бактериемия *Haemophilus* и *Eikenella* реже приводит к ИЭ (14 и 6 % случаев соответственно) [36, 37]. Бактериемия *Haemophilus influenzae* редко является признаком ИЭ, поэтому этот возбудитель предлагают вообще не включать в группу НАСЕК [37, 38].

Микроорганизмы группы НАСЕК являются возбудителями 0,5–3 % случаев ИЭ у взрослых и до 7,8 % ИЭ у детей (за счет более высокой частоты ИЭ, вызванного *Kingella* spp.) [2, 32–34, 39–41] и вызывают примерно 1,0–1,4 случая ИЭ на 1 000 000 населения в год [37, 40, 42]. Традиционно считалось, что это типично подострый вторичный ИЭ со сравнительно благоприятным течением у молодых больных с пороками или (реже) протезами клапанов сердца после стоматологических процедур, воспалительных процессов в носоглотке или без явных входных ворот инфекции [32, 42, 43]. По данным крупного международного многоцентрового исследования International Collaboration on Endocarditis, опубликованного в 2013 г., микроорганизмы группы НАСЕК были возбудителем ИЭ у 1,3 % включенных в регистр больных (77 из 5591). Наиболее частыми возбудителями из группы НАСЕК были *Haemophilus* (40 %) и *Aggregatibacter* (34 %), тогда как *Cardiobacterium* (14 %), *Eikenella* (5 %) и *Kingella* (5 %) встречались реже; 2 % грамотрицательных микроорганизмов группы НАСЕК не были уточнены [34]. В этом исследовании при сравнении с группой 5514 больных ИЭ другой этиологии было показано, что больные ИЭ, вызванным бактериями группы НАСЕК, моложе (средний возраст 47 лет против 61 года; $p < 0,001$), у них была выше частота ИЭ механических протезов клапанов (30 % против 18 %; $p = 0,02$), чаще наблюдались иммунологические/сосудистые проявления ИЭ (32 % против 20 %; $p < 0,008$), был выше риск эмбологенного инсульта

(25 % против 17 %; $p = 0,05$) и, напротив, ниже риск развития сердечной недостаточности (15 % против 30 %; $p = 0,004$). Внутрибольничная летальность составила 3,4 % и была в 4 раза ниже, чем в контрольной группе больных ИЭ другой этиологии (18 %; $p = 0,001$) [34].

В 2021 г. А. Bläckberg и соавт. опубликовали сравнительный анализ 96 случаев ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК, включенных в Шведский национальный регистр ИЭ (Swedish Registry of Infective Endocarditis – SRIE), — это самое крупное к настоящему времени популяционное исследование ИЭ, вызванного бактериями группы НАСЕК [40]. Как и в других исследованиях, частыми возбудителями НАСЕК ИЭ были *Haemophilus* (25 %), *Aggregatibacter* (51 %), а *Cardiobacterium* (14 %), *Eikenella* и *Kingella* выявлялись реже. Более высокую частоту *Aggregatibacter* в сравнении с *Haemophilus*, который ранее считался самым частым возбудителем ИЭ из этой группы бактерий, авторы объясняют обновлением таксономии бактерий группы НАСЕК [38]. Исследование подтвердило, что пациенты с НАСЕК ИЭ были моложе больных ИЭ другой этиологии ($p \leq 0,01$), реже имели сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, рак ($p \leq 0,05$). Среди них не было внутривенных наркоманов, но у них чаще имелись предрасполагающие к ИЭ заболевания сердца — клапанные пороки, протезированные клапаны, ранее перенесенный ИЭ, имплантированные электрокардиостимуляторы (в сравнении с ИЭ, вызванным *S. Aureus*; $p \leq 0,01$). Эндокардит, вызванный группой НАСЕК, в 1/3 случаев (значительно чаще, чем при ИЭ стафилококковой этиологии) был протезным (35 % против 14 %; $p < 0,001$). Большинство больных (87 %) получали монотерапию антибиотиками (обычно цефалоспорины 3-го поколения или ампициллин) в среднем в течение 32 (28–42) дней, пациентам с НАСЕК ИЭ чаще проводилось кардиохирургическое лечение (39 %) и у них отмечена очень низкая внутрибольничная летальность — 2,1 %, что было существенно ниже летальности при ИЭ другой этиологии в Шведском национальном регистре ИЭ и свидетельствует о достаточной эффективности монотерапии антибиотиком при ИЭ, вызванном бактериями группы НАСЕК. В отличие от более ранних исследований А. Bläckberg и соавт. не подтвердили повышенный риск кардиогенных эмболий при НАСЕК ИЭ [40].

Описания отдельных случаев и небольших серий наблюдения НАСЕК эндокардита привлекают внимание к вероятным особенностям течения заболевания в зависимости от типа микроорганизма НАСЕК группы. Так, для ИЭ, вызванного *H. Parainfluenzae*, отмечен более острый дебют, чем для ИЭ, обусловленного *A. actinomycetemcomitans* или *C. hominis* [42], а также множественные повторные системные эмболии [44, 45]. Описаны ассоциация *C. hominis* инфекции с преимущественным поражением аортального клапана и ассоциация *A. Actinomycetemcomitans* инфекции с протезным

эндокардитом и иммунокомплексными проявлениями эндокардита [31, 42, 46, 47]. L. Molet и соавт. описали парадокс, характерный для вызванного *Cardiobacterium* ИЭ, — развитие тяжелой деструкции клапана, несмотря на стертое проявление воспалительного синдрома [48]. L. Ni и соавт. также наблюдали случай ИЭ *Cardiobacterium valvarum*, возникший через 2 нед после посещения больным дантиста и протекавший без лихорадки, но с крупными вегетациями на клапане [49]. Однако в крупном исследовании A. Bläckberg и соавт. [40] так же, как и при анализе регистра ICE [34], значимых различий в течении ИЭ, вызванного отдельными возбудителями группы НАСЕК, кроме более молодого возраста инфицированных *Haemophilus* spp., выделить не удалось.

Лечение инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными бактериями группы НАСЕК

Выбор антибактериальной терапии при НАСЕК ИЭ, как и при ИЭ другой этиологии, определяется чувствительностью этих микроорганизмов к антибиотикам — важно, что возбудители группы НАСЕК в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам [22]. По данным S. T. Chambers и соавт., 96 % возбудителей НАСЕК ИЭ были чувствительны к пенициллину, 98 % — к ампициллину, 100 % — к цефтриаксону, 94 % — к гентамицину [34]. Но так как в последнее время чаще выявляются штаммы, продуцирующие бета-лактамазу, а кроме того, резистентность к ампициллину возможна и при отсутствии бета-лактамазной активности [50], ампициллин не рассматривается более как антибиотик 1-й линии для лечения НАСЕК ИЭ, хотя рандомизированных контролируемых испытаний ампициллина, как и других рекомендуемых для лечения НАСЕК ИЭ антибиотиков, не было [22, 51, 52]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) стандартная терапия НАСЕК ИЭ должна включать цефтриаксон (2 г/сут) в течение 4 нед при ИЭ естественного клапана и 6 нед при ИЭ клапанного протеза; если выделенные возбудители чувствительны к ампициллину, возможна терапия ампициллином (12 г/сут внутривенно) в комбинации с гентамицином (3 мг/кг/сут) в течение 4–6 нед; эффективность терапии цiproфлоксацином в дозе 400 мг внутривенно 2–3 раза в сутки либо внутрь в дозе 750 мг 2 раза в сутки эксперты ESC считают менее доказанной [22, 42, 47]. Эксперты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) рекомендуют при НАСЕК ИЭ назначать цефтриаксон или другие цефалоспорины 3-го поколения либо (при непереносимости цефалоспоринов) как альтернативу фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин); эксперты допускают применение ампициллина с сульбактамом при подтверждении чувствительности *in vitro*; добавлять при этом аминогликозиды, по их

мнению, нецелесообразно из-за нефротоксичности и подтвержденной эффективности монотерапии антибиотиком [51].

Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК

Несмотря на то что грамотрицательные бактерии не группы НАСЕК достаточно часто являются причиной бактериемии, они редко вызывают эндокардит, так как быстро элиминируются из кровотока под действием бактерицидной активности крови, не имеют механизмов прилипания к измененному и неизменному эндокарду, ограниченно способны (кроме *Salmonella* spp.) к образованию биопленки [53]. Первоначально с 70-х годов, когда были описаны первые случаи ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*), он считался болезнью наркоманов; позднее была отмечена связь развития заболевания с медицинской помощью [54–56]. В начале 2000-х годов наблюдался дальнейший рост числа случаев бактериемии и ИЭ, вызванных грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, как ассоциированных с медицинской помощью, так и у внутривенных наркоманов, особенно ВИЧ-инфицированных [57–59]. В 2007 г. S. Morpeth и соавт. опубликовали результаты 1-го крупного проспективного многоцентрового когортного исследования ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, у 49 (1,8 %) из 2761 пациента ИЭ, включенного в исследование ICE на тот период [60]. Больше половины случаев (57 %) грамотрицательного ИЭ не НАСЕК группы были ассоциированы с медицинской помощью, тогда как связь с наркоманией оказалась редкой (4 %). Обращала внимание необычно высокая частота ИЭ протеза клапана (59 %) и случаев ИЭ имплантированного электрокардиостимулятора по сравнению с ИЭ другой этиологии (29 и 11 % соответственно; $p < 0,001$). Наиболее частыми возбудителями были *Escherichia coli* (29 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (22 %). Летальность составила 24 %, несмотря на высокую частоту кардиохирургического лечения (51 %) [60].

Более высокая частота ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, — 3,9 % (58 из 1722 больных ИЭ) — выявлена в проспективном когортном многоцентровом исследовании в Италии M. Falcone и соавт., опубликованном в 2018 г. [61]. В этиологии грамотрицательного ИЭ не НАСЕК группы преобладали *E. coli* — 31 %, *Pseudomonas* spp. — 19 %, *Klebsiella pneumonia* — 10,3 %, *Citrobacter koseri* — 5,2 %; всего было выделено 16 разных грамотрицательных микроорганизмов (в том числе *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Campylobacter fetus*, *Brucella* spp. и др.), среди которых 27,6 % имели мультирезистентность к антибиотикам (multidrug

resistance — MDR) — резистентность по меньшей мере к 1 антибиотику в 3 и более категориях антимикробных препаратов [62]. Независимыми факторами риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не группы НАСЕК, были мочевиная инфекция (отношение рисков (ОР) 13,59), иммуносупрессия (ОР 5,16), внутрисердечные электронные устройства (ОР 3,57). В отличие от случаев, вызванных грамположительными кокками, при ИЭ, связанном с имплантированными внутрисердечными электронными устройствами, у больных с грамотрицательной инфекцией микроорганизмы, выделенные из кровотока, чаще совпадали с микроорганизмами, полученными при исследовании инфицированной кожи и тканей локально в области кармана устройства. Поэтому, по мнению авторов, инфицирование внутрисердечных электродов и кармана электронного устройства должно вызывать клиническое подозрение на ИЭ, вызванный грамотрицательными бактериями не НАСЕК группы. Летальность при грамотрицательном не НАСЕК ИЭ была 13 % и не отличалась от летальности в группе ИЭ, вызванного другими возбудителями, но MDR была независимо ассоциирована с внутрибольничной летальностью (ОР 21,9; $p = 0,004$) и летальностью в течение 1-го года (ОР 4,4; $p = 0,005$). Летальность была меньше при лечении защищенными пенициллинами или цефалоспоридами, чем карбапенемом, поэтому авторы рекомендуют применять традиционные бета-лактамы антибиотики [61].

Анализ в Испанском национальном проспективном когортном исследовании, опубликованный в 2021 г., выявил грамотрицательный ИЭ не НАСЕК группы у 104 пациентов, что составило 2,6 % больных ИЭ, включенных в исследование [63]. Эти больные были старше, чем пациенты с ИЭ другой этиологии, у них было больше сопутствующих заболеваний и наблюдалась более высокая летальность (36,5 % против 27,1 %; $p = 0,034$). Независимыми факторами риска внутрибольничной летальности были ИЭ протезированного клапана (ОР 2,31; $p = 0,080$) и отсутствие кардиохирургического лечения при наличии показаний (ОР 3,6; $p = 0,025$) [63].

К наиболее «частым» редким грамотрицательным возбудителям ИЭ относятся *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bartonella*, *Campylobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter* и в некоторых регионах *Coxiella* [26, 45, 53, 63–65]. Большинство случаев ИЭ, вызванного грамотрицательными бактериями не группы НАСЕК, возникают у людей старшего возраста, ассоциированы с медицинской помощью, в том числе являются внутрибольничными инфекциями, и наблюдаются у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию в связи с трансплантацией органов. Грамотрицательный ИЭ не является болезнью наркоманов, но в регионах с высокой частотой внутривенной наркомании этот predisposing фактор может иметь значение [65].

Лечение инфекционного эндокардита, вызванного грамотрицательными бактериями, не относящимися к группе НАСЕК

Успех лечения ИЭ во многом зависит от точности этиологической диагностики и возможности выбора этиотропной терапии с учетом чувствительности возбудителя. Истинная негативная гемокультура типична при ИЭ, вызванном *Bartonella*, *Chlamydia species*, *C. burnetii*, *Brucella species*, *Legionella* [31]. Дополнительные микробиологические исследования, направленные на диагностику грамотрицательных бактерий, наиболее оправданы в случаях негативной гемокультуры при ИЭ протезированных клапанов и кардиостимуляторов, на фоне гемодиализа и иммунодефицитных состояний, а также у людей, имеющих риск инфицирования *Bartonella*, *Brucella* или *Chlamydia* при контакте с животными [22, 51]. Помимо трудности бактериологической диагностики многих грамотрицательных возбудителей и, соответственно, вынужденной эмпирической терапии ИЭ в случаях с негативной гемокультурой, при лечении грамотрицательного не НАСЕК ИЭ врач сталкивается с резистентностью многих возбудителей к антибиотикам и отсутствием общепризнанных рекомендаций по терапии ИЭ с этими редкими возбудителями [65, 66]. Такие грамотрицательные бактерии, как *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, входят в группу 6 высоковирулентных и мультирезистентных к антибиотикам бактерий ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*), являющихся главной причиной тяжелых нозокомиальных, или внутрибольничных, инфекций [67].

По данным М.Р. Vêve и соавт., 7 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не НАСЕК группы (все *P. aeruginosa*) были мультирезистентны к антибиотикам (MDR) [53]. В 48,2 % инфекций с бактериемией, вызванной грамотрицательными бактериями не НАСЕК группы, по данным М. Falcone и соавт., возбудители были MDR; независимыми факторами риска MDR-инфекции были длительное пребывание в учреждении по уходу (ОР 9,0; $p = 0,041$), лечение в стационаре в последние 3 мес (ОР 2,8; $p = 0,001$), мочевого катетер (ОР 2,3; $p = 0,012$), антибактериальная терапия в последние 3 мес (ОР 1,8; $p = 0,036$), возраст ≥ 75 лет (ОР 1,8; $p = 0,026$) [68]. Среди 53 изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в Греции, Италии и Испании у пациентов с внутрибольничной пневмонией в условиях искусственной вентиляции легких, 3,8 % изолятов были панрезистентны к антибиотикам (pandrug resistance — PDR), 35,8 % — экстремально резистентны к антибиотикам (extensively drug-resistant — XDR) и 30,2 % — мультирезистентны. 64 % изолятов были резистентны к имипенему, 55 % — к ципрофлоксацину, 23 % — к цефтолозану/тазобактаму и 25 % — к цефтазидиму/авибактаму. Наиболее эффективным антибиотиком против *P. aeruginosa*

в этом исследовании был колистин [69]. Е. Durante-Mangoni и соавт. наблюдали 5 случаев ИЭ, вызванного грамотрицательными MDR/XDR-возбудителями: 2 случая — XDR *Pseudomonas aeruginosa*, по одному — XDR *Acinetobacter baumannii*, MDR *Burkholderia cepacia*, MDR *Escherichia coli*. Все случаи были ассоциированы с медицинской помощью: госпитализация в предшествующие 6 мес, гемодиализ, внутривенное введение лекарств; у всех больных были внутрисердечные устройства. Антибактериальная терапия включала колистин и/или карбапенем, у 3 больных наступил летальный исход [66].

Мы наблюдали случай ИЭ на протезе митрального клапана, вызванный редким возбудителем *Burkholderia cepacia*, который характеризуется мультирезистентностью к антибиотикам [70]. Неэффективность стандартной стартовой эмпирической терапии ИЭ протезированного клапана комбинацией рифампицина, ванкомицина и гентамицина косвенно свидетельствовала о возможном нетипичном возбудителе. Выявленный возбудитель был чувствителен *in vitro* только к хлорамфениколу и резистентен к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефтриаксону, цефепиму, меронему, имипенему/циластатину, пиперациллину/тазобактаму, левофлоксацину, линезолиду, гентамицину, т.е. к большинству антибиотиков, которые обычно рекомендуют для лечения инфекций, вызванных *Burkholderia cepacia*. С учетом данных литературы о наибольшей эффективности в отдельных описанных ранее случаях ИЭ, вызванного этим возбудителем, лечения триметопримом-сульфаметоксазолом в дозах от 960 до 8400 мг/сут внутривенно как монотерапии, так и в комбинации с канамицином и/или полимиксином В (в течение 8–10 нед), мы были вынуждены начать лечение триметопримом-сульфаметоксазолом, которое быстро привело к нормализации температуры тела и уменьшению активности воспалительного процесса, однако течение ИЭ осложнилось тромбоэмболиями с летальным исходом [70]. Это наблюдение иллюстрирует необходимость бактериологической верификации диагноза ИЭ, особенно в случаях, резистентных к стандартной эмпирической терапии, и трудности ведения больного ИЭ, вызванным редким, экстремально резистентным к антибиотикам грамотрицательным возбудителем.

Общепринятых рекомендаций по лечению ИЭ, вызванного отдельными грамотрицательными возбу-

дителями не HACEK группы, нет. Эксперты Американской кардиологической ассоциации [51] предлагают в таких случаях терапию бета-лактамами антибиотиками (пенициллины, цефалоспорины или карбапенемы) с аминогликозидами или фторхинолонами в течение 6 нед с учетом чувствительности микроорганизмов. Эмпирическая терапия антибиотиками острого ИЭ нативного клапана при наличии факторов риска грамотрицательного возбудителя не HACEK группы должна включать антибиотики, к которым чувствительны как грамотрицательные аэробные бактерии, так и наиболее вероятный возбудитель острого ИЭ *Staph. aureus* (ванкомицин, цефепим) [51].

Закключение

Грамотрицательные возбудители редко вызывают ИЭ: микроорганизмы группы HACEK — 0,8–3 % у взрослых, не группы HACEK — 1,8–3,9 %. Больные HACEK ИЭ моложе, заболевание не связано с предшествующим лечением в стационаре, протекает подостро с частыми сосудистыми проявлениями, имеет благоприятный прогноз (внутрибольничная летальность — 2–3 %). Возбудители группы HACEK в целом сохраняют достаточную чувствительность ко многим антибиотикам. Факторы риска ИЭ, вызванного возбудителями группы HACEK: стоматологические вмешательства, пороки сердца, протезы клапанов или другие имплантированные внутрисердечные устройства. Инфекционный эндокардит, вызванный грамотрицательными бактериями не группы HACEK, напротив, чаще возникает у людей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями, протекает обычно остро, внутрибольничная летальность составляет 13–36,5 %. Факторы риска ИЭ, вызванного грамотрицательными возбудителями не HACEK группы: протезы клапанов, электрокардиостимуляторы, катетеры венозные и центральные, недавнее лечение в стационаре, грамотрицательная бактериемия, нарушения иммунитета, наркомания, мочевиная инфекция, алкоголизм, цирроз печени, удаленная селезенка, связь с укусами собак и кошек, работой с почвой. 28 % грамотрицательных возбудителей ИЭ не HACEK группы полирезистентны (MDR/XDR) к антибиотикам. При эмпирической терапии ИЭ необходимо учитывать вероятность грамотрицательных возбудителей в этиологии ИЭ при соответствующих факторах риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Holland T.L., Baddour L.M., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16059. DOI: 10.1038/nrdp.2016.59.
- Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and

outcome of infective endocarditis in the 21st century: The international collaboration on endocarditis-prospective cohort study. Arch Intern Med 2009;169(5):463–73. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.603.

- Scheld W.M., Strunk R.W., Balian G. et al. Microbial adhesion to fibronectin in vitro correlates with production of endocarditis in rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 1985;180(3):474–82. DOI: 10.3181/00379727-180-42205.

4. Fong I.W. New perspectives of infections in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(2):87–104. DOI: 10.2174/157340309788166679.
5. Nienaber J.J., Sharma Kuinkel B.K., Clarke-Pearson M. et al. International collaboration on endocarditis-microbiology investigators. Methicillin-susceptible staphylococcus aureus endocarditis isolates are associated with clonal complex 30 genotype and a distinct repertoire of enterotoxins and adhesins. *J Infect Dis* 2011;204(5):704–13. DOI: 10.1093/infdis/jir389.
6. Forner L., Larsen T., Kilian M. et al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33(6):401–7. DOI: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
7. Poveda-Roda R., Jiménez Y., Carbonell E. et al. Bacteremia originating in the oral cavity: A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(6):355–62. PMID: 18521055.
8. Parahitiyawa N.B., Jin L.J., Leung W.K. et al. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(1):46–64. DOI: 10.1128/CMR.00028-08.
9. Durack D.T., Beeson P.B. Protective role of complement in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *Infect Immun* 1977;16(1):213–7. DOI: 10.1128/iai.16.1.213-217.1977.
10. Cahill T.J., Prendergast B.D. Infective endocarditis. *Lancet* 2016;387(10021):882–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00067-7.
11. Jensen U.S., Knudsen J.D., Ostergaard C. et al. Recurrent bacteraemia: A 10-year regional population-based study of clinical and microbiological risk factors. *J Infect* 2010;60(3):191–9. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.007.
12. Cervera C., Almela M., Martínez-Martínez J.A. et al. Risk factors and management of Gram-positive bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(4):26–30. DOI: 10.1016/S0924-8579(09)70562-X.
13. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for Healthcare professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, Council on cardiovascular disease in the young, and the Councils on Clinical cardiology, stroke, and Cardiovascular surgery and anesthesia, American heart association – Executive summary. *Circulation* 2005;111(23):394–434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.165564.
14. Fernández-Hidalgo N., Tornos M.P. Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013;66(9):728–33. DOI: 10.1016/j.rec.2013.05.002.
15. Damlin A., Westling K., Maret E. et al. Associations between echocardiographic manifestations and bacterial species in patients with infective endocarditis: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1052. DOI: 10.1186/s12879-019-4682-z.
16. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н. и др. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия* 2017;62:1–2. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N. et al. Practice of infective endocarditis treatment in the Russian Federation. *Antibiotics and chemotherapy* 2017;62:1–2. (In Russ.)].
17. Rupp M.E., Ulphani J.S., Fey P.D. et al. Characterization of the importance of polysaccharide intercellular, hemagglutinin of *Staphylococcus epidermidis* in the pathogenesis of biomaterial-based infection in a mouse foreign body infection model. *Infect Immun* 1999;67(5):2627–32. DOI: 10.1128/IAI.67.5.2627-2632.1999.
18. Fowler V.G. Jr, McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlated with an intravascular device source. *J Infect Dis* 2000;182(4):1251–4. DOI: 10.1086/315812.
19. Piroth L., Que Y.A., Widmer E. et al. The fibrinogen- and fibronectin-binding domains of *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein A synergistically promote endothelial invasion and experimental endocarditis. *Infect Immun* 2008;76(8):3824–31. DOI: 10.1128/IAI.00405-08.
20. Ma L., Ge Y., Ma H. et al. Infective endocarditis at a tertiary-care hospital in China. *J Cardiothorac Surg* 2020;15(1):135. DOI: 10.1186/s13019-020-01183-2.
21. Vogkou C.T., Vlachogiannis N.I., Palaodimos L. et al. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(8):1227–45. DOI: 10.1007/s10096-016-2660-6.
22. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Scientific document group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36(44):3075–128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
23. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):633–8. DOI: 10.1086/313753.
24. Tinica G., Tarus A., Enache M. et al. Infective endocarditis after TAVI: A meta-analysis and systematic review of epidemiology, risk factors and clinical consequences. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(2):263–74. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.02.68.
25. Tran H.M., Truong V.T., Ngo T.M.N. et al. Microbiological profile and risk factors for in-hospital mortality of infective endocarditis in tertiary care hospitals of south Vietnam. *PLoS One* 2017;12(12):0189421. DOI: 10.1371/journal.pone.0189421.
26. Muñoz P., Kestler M., de Alarcón A. et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis: A Multicenter, prospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(43):1816. DOI: 10.1097/MD.0000000000001816.
27. Bussani R., DE-Giorgio F., Pesel G. et al. Overview and comparison of infectious endocarditis and non-infectious endocarditis: A review of 814 autopsic cases. *In Vivo* 2019;33(5):1565–72. DOI: 10.21873/invivo.11638.
28. García-Granja P.E., López J., Vilacosta I. et al. Polymicrobial infective endocarditis: Clinical features and prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(49):2000. DOI: 10.1097/MD.0000000000002000.
29. Noureddine-López M., de la Torre-Lima J., Ruiz-Morales J. et al. Left endocarditis, changes in the new millennium. *Med Clin (Barc)* 2019;153(2):63–6. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.04.018.
30. Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д. и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. *Кардиология* 2021;61(1):87–97. [Kotova E.O., Domonova E.A., Kobalava Zh.D. et al. Infective endocarditis of unknown etiology: possibilities for cure and the role of microbiological sciences. *Kardiologia* 2021;61(1):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1218.
31. Brouqui P., Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1):177–207. DOI: 10.1128/CMR.14.1.177-207.2001.
32. Revest M., Egmann G., Cattoir V. et al. HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert rev anti-infect ther* 2016;14(5):523–30. DOI: 10.1586/14787210.2016.1164032.
33. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Под ред. Ю.Л. Шевченко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 358 с. [Tyurin V.P. Infectious endocarditis. M.: GEOTAR-Media, 2012. 358 p.].
34. Chambers S.T., Murdoch D., Morris A. et al. HACEK infective endocarditis: Characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One* 2013;8(5):63181. DOI: 10.1371/journal.pone.0063181.
35. Kaplan J.B., Sampathkumar V., Bendaoud M. et al. *In vitro* characterization of biofilms formed by *Kingella*

- kingae. *Mol Oral Microbiol* 2017;32(4):341–53. DOI: 10.1111/omi.12176.
36. Sen Yew H., Chambers S.T., Roberts S.A. et al. Association between HACEK bacteraemia and endocarditis. *J Med Microbiol* 2014;63(6):892–5. DOI: 10.1099/jmm.0.070060-0.
37. Berge A., Morenius C., Petropoulos A. et al. Epidemiology, bacteriology, and clinical characteristics of HACEK bacteremia and endocarditis: A Population-based retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(3):525–34. DOI: 10.1007/s10096-020-04035-y.
38. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):214–40. DOI: 10.1128/CMR.00103-13.
39. Ambrosioni J., Martinez-Garcia C., Llopis J. et al. HACEK infective endocarditis: Epidemiology, clinical features, and outcome. A case-control study. *Int J Infect Dis* 2018;76:120–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.08.013.
40. Bläckberg A., Morenius C., Olaison L. et al. Infective endocarditis caused by HACEK group bacteria—a registry – based comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(9):1919–24. DOI: 10.1007/s10096-021-04240-3.
41. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):54–79. DOI:10.1128/CMR.00028-14.
42. Das M., Badley A.D., Cockerill F.R. et al. Infective endocarditis caused by HACEK microorganisms. *Annu Rev Med* 1997;48:25–33. DOI: 10.1146/annurev.med.48.1.25.
43. Lynn D.J., Kane J.G., Parker R.H. *Haemophilus parainfluenzae* and *influenzae* endocarditis: A review of forty cases. *Medicine (Baltimore)* 1977;56(2):115–28. DOI: 10.1097/00005792-197703000-00003.
44. Barreto C.M., Teixeira V., Fernandes S.R. et al. *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis with systemic embolisation following maxillary sinusitis. *BMJ Case Rep* 2016;2016:2016216473. DOI: 10.1136/bcr-2016-216473.
45. Loubet P., Lescure F., Lepage L. et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6 year period: Clinical characteristics and outcome. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(12):889–95. DOI: 10.1093/23744235.2015.1075660.
46. Malani A.N., Aronoff D.M., Bradley S.F. et al. *Cardiobacterium hominis* endocarditis: Two cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(9):587–95. DOI: 10.1007/s10096-006-0189-9.
47. Patrel L., Casalta J.P., Habib G. et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Lin Microbiol Infect* 2004;10(2):98–118. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00794.x.
48. Molet L., Revest M., Fournet M. et al. A case of tricuspid valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* which emphasizes the shift between the poverty of clinical symptoms and the severity of cardiac damages. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(6):693–6. DOI: 10.1684/abc.2016.1187.
49. Ni L., Xie X., Ouyang N. et al. A case of *Cardiobacterium valvaris* endocarditis with cerebral hemorrhage after MVR, TVR and vegetation removal operation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17(1):11. DOI: 10.1186/s12941-018-0263-z.
50. Coburn B., Toye B., Rawte P. et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(4):1989–91. DOI: 10.1128/AAC.00111-13.
51. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S. et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation* 2015;132(15):1435–86. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296.
52. Sharara S.L., Tayyar R., Kanafani Z.A. et al. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14(6):539–45. DOI: 10.1080/14787210.2016.1184085.
53. Veve M.P., McCurry E.D., Cooksey G.E. et al. Epidemiology and outcomes of non-HACEK infective endocarditis in the southeast United States. *PLoS One* 2020;15(3):0230199. DOI: 10.1371/journal.pone.0230199.
54. Mills J., Drew D. *Serratia marcescens* endocarditis: A regional illness associated with intravenous drug abuse. *Ann Intern Med* 1976;84(1):29–35. DOI: 10.7326/0003-4819-84-1-29.
55. Wieland M., Lederman M.M., Kline-King C. et al. Left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1986;65(3):180–9. DOI: 10.1097/00005792-198605000-00006.
56. Komshian S.V., Tablan O.C., Palutke W. et al. Characteristics of left-sided endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa* in the Detroit Medical Center. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12(4):693–702.
57. Reyes M.P., Reyes K.C. Gram-negative endocarditis *curr infect. Dis Rep* 2008;10(4):267–74. DOI: 10.1007/s11908-008-0044-5.
58. Prendergast B.D. The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006;92(7):879–85. DOI: 10.1136/hrt.2005.067256.
59. Wu C.J., Lee H.C., Lee N.Y. et al. Predominance of Gram-negative bacilli and increasing antimicrobial resistance in nosocomial bloodstream infections at a university hospital in southern Taiwan, 1996–2003. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39(2):135–43. PMID: 16604246.
60. Morpeth S., Murdoch D., Cabell C.H. et al. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007;147(12):829–35. DOI: 10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00002.
61. Falcone M., Tiseo G., Durante-Mangoni E. et al. Risk factors and outcomes of endocarditis due to non-HACEK gram-negative bacilli: Data from the prospective multicenter Italian endocarditis study cohort antimicrob agents. *Chemother* 2018;62(4):02208–17. DOI: 10.1128/AAC.02208-17.
62. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):268–81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
63. Calder n P.J., de Castro-Campos D., Mu oz G.P. et al. Non-HACEK gram negative bacilli endocarditis: Analysis of a national prospective cohort. *Eur J Intern Med* 2021;92:71–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.04.021.
64. Limonta S., Cambau E., Erpelding M. et al. Infective endocarditis related to unusual microorganisms: A prospective population-based study. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(5):127. DOI: 10.1093/ofid/ofaa127.
65. Bouza E., Munoz P., Burillo A. Gram-negative endocarditis: Disease presentation, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2021;34(6):672–80. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000788.
66. Durante-Mangoni E., Andini R., Agrusta F. et al. Infective endocarditis due to multidrug resistant gram-negative bacilli: Single centre experience over 5 years. *Eur J Intern Med* 2014;25(7):657–61. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.05.015.
67. De Rosa F.G., Corcione S., Pagani N. et al. From ESKAPE to ESCAPE, from KPC to CCC. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1289–90. DOI: 10.1093/cid/ciu1170.
68. Falcone M., Tiseo G., Dentali F. et al. Predicting resistance etiology in hospitalized patients with blood cultures positive for Gram-negative bacilli. *Eur J Intern Med* 2018;53:21–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.01.029.
69. Pérez A., Gato E., Pérez-Llarena J. et al. High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 2019;74(5):1244–52. DOI: 10.1093/jac/dkz030.

70. Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Леонтьева Н.П. и др. Инфекционный эндокардит, вызванный редким возбудителем *Burkholderia Cepacia*. Архивъ внутренней медицины

2018;8(4):317–22.
DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-322. [Chipigina N.S., Karpova N.Yu., Leontieva N.P. et al. Infective Endocarditis caused by a rare agent

Burkholderia Cepacia. The Russian Archives of Internal Medicine 2018;8(4):317–22.
DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-317-22. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Чипигина Н.С.: поиск и анализ литературы, планирование и написание статьи;

Карпова Н.Ю.: поиск и анализ литературы;

Кашенцева Н.А.: поиск и анализ литературы;

Мориц В.: поиск и анализ литературы.

Authors' contribution:

Chipigina N.S.: search and analysis for literary sources, planning and writing text;

Karpova N.Yu.: search for literary sources;

Kashentseva N.A.: search for literary sources;

Morits V.: search for literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Чипигина / N.S. Chipigina: <https://orcid.org/0000-0002-2083-0437>

Н.Ю. Карпова / N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0001-7841-8966>

Н.А. Кашенцева / N.A. Kashentseva: <https://orcid.org/0000-0003-4702-3579>

В. Мориц / V. Morits: <https://orcid.org/0000-0001-5675-9487>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Conflict of interests. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 20.12.2021. Принята к публикации: 28.12.2021.

Article submitted: 20.12.2021. Accepted for publication: 28.12.2021.

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ФОКУС НА АРТРАЛГИИ И МИАЛГИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, А.А. Кондрашов, Д.Ю. Андрияшкина, Ю.М. Саакян,
Г.А. Вараксин, А.Ю. Тарантина

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

Контакты: Наталья Александровна Демидова ndemidova03@gmail.com

При новой коронавирусной инфекции (COVID-19) возможен большой спектр различных клинических проявлений, в том числе поражения скелетно-мышечной системы, зачастую длительно сохраняющихся после перенесенной инфекции. Предполагается, что в патогенезе мышечно-суставных проявлений COVID-19 основную роль играет системное воспаление, сопровождающееся гиперэкспрессией цитокинов (интерферон γ , интерлейкины 1 β , 6, 8, 17, фактор некроза опухоли α), а также гипоксия, вызывающая перепроизводство воспалительных цитокинов, активацию резорбции кости остеокластами, что приводит к снижению минеральной плотности костной ткани и в некоторых случаях – к развитию остеонекроза. Также следует учитывать возможность развития патологии скелетно-мышечной системы вследствие воздействия лекарственных препаратов, которые назначаются пациенту с COVID-19 (некоторые противовирусные препараты и глюкокортикоиды). В остром периоде COVID-19 наиболее часто наблюдаются миалгии, однако в редких случаях может возникать миозит с развитием проксимальной мышечной слабости и повышением уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Артралгии в остром периоде COVID-19 наблюдаются реже, чем миалгии. В исследованиях, посвященных клиническим проявлениям COVID-19, частота артралгий и миалгий в остром периоде составляет от 15,5 до 50 %. После перенесенного COVID-19 их частота постепенно снижается, однако описаны случаи длительных болей в суставах и мышцах, а также случаи поствирусного артрита, развитие артритов в рамках различных аутоиммунных заболеваний. Миалгии и артралгии при COVID-19, как правило, регрессируют самостоятельно и у большинства больных не требуют назначения обезболивающих препаратов, однако в некоторых случаях необходимо купирование болевого синдрома. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и витамина D при COVID-19 безопасно и эффективно для купирования боли, в частности, миалгии и артралгии. Большое значение имеют программы реабилитации для улучшения функционального состояния и восстановления пациентов, перенесших умеренное и тяжелое течение COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, скелетно-мышечные проявления, артралгия, миалгия, остеонекроз, токсическая миопатия, болевой синдром, постковидный синдром, длительный COVID-19, нестероидные противовоспалительные препараты, витамин D, SYSADOA, Алфлутоп

Для цитирования: Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. и др. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии. Клиницист 2021;15(1–4)–K650. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K650.

Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: focus on arthralgia and myalgia

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, N.A. Demidova, A.A. Kondrashov, D. Yu. Andryashkina, Yu. M. Saakyan,
G.A. Varaksin, A. Yu. Tarantina

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

Contacts: Natalia Aleksandrovna Demidova ndemidova03@gmail.com

The new coronavirus infection (COVID-19) is associated with a wide spectrum of various clinical manifestations including involvement of the musculoskeletal system which can persist for a long time after the infection. Supposedly, pathogenesis of musculoskeletal manifestations of COVID-19 is primarily caused by systemic inflammation accompanied by cytokine hyperexpression (interferon γ , interleukins 1 β , 6, 8, 17, tumor necrosis factor α), as well as hypoxia leading

to overproduction of inflammatory cytokines, activation of bone reabsorption by osteoclasts and subsequent decrease of mineral bone density and osteonecrosis in some cases. Additionally, some drugs prescribed to patients with COVID-19 (some antiviral drugs and glucocorticoids) should also be taken into account as they can lead to development of musculoskeletal pathology. In the acute period of COVID-19, myalgias are common, but in rare cases myositis with proximal muscular weakness and increased levels of creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase can occur. Arthralgias in the acute period of COVID-19 are rarer than myalgias. In the studies of clinical manifestation of COVID-19, frequency of arthralgias and myalgias in the acute period is between 15.5 and 50 %. After COVID-19, frequency of arthralgias and myalgias gradually decreases, however there are cases of long-term joint and muscle pains, as well as post-viral arthritis, development of arthritis in the context of various autoimmune disorders. Myalgias and arthralgias during COVID-19 usually regress spontaneously and in most patients do not require prescription of antipain medications, but in some cases pain management is necessary. Use of non-steroid anti-inflammatory drugs and vitamin D during COVID-19 is a safe and effective method of pain management, including myalgia and arthralgia. Rehabilitation programs play an important role in improvement of functional state and patient recovery after moderate and severe COVID-19.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, musculoskeletal manifestations, arthralgia, myalgia, osteonecrosis, toxic myopathy, pain syndrome, post-COVID syndrome, long-term COVID-19, non-steroid anti-inflammatory drugs, vitamin D, SYSADOA, Alflutop

Citation: Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A. et al. Musculoskeletal manifestations of the new coronavirus infection: Focus on arthralgia and myalgia. Klinitsist = The Clinician 2021;15(1–4)–K650. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K650.

Введение

Инфекция, вызванная новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2, COVID-19, Coronavirus disease – 2019), — заболевание, основными симптомами которого являются лихорадка, слабость и респираторные симптомы — от заложенности носа до тяжелой пневмонии, сопровождающейся острым респираторным синдромом (SARS) [1]. Кроме этого, при COVID-19 возможен большой спектр различных клинических проявлений, в том числе поражение скелетно-мышечной системы, зачастую длительно сохраняющееся после перенесенной инфекции. В остром периоде COVID-19 среди скелетно-мышечных проявлений могут наблюдаться:

- артралгии,
- миалгии,
- проксимальная мышечная слабость с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) [2].

Последствия острой инфекции COVID-19, также известные как «длительный COVID», «постковидный синдром», применяются для описания долгосрочных симптомов, которые могут проявляться или сохраняться в течение нескольких недель или месяцев после первичного заражения SARS-CoV-2. Проявления постковидного синдрома наиболее часто включают ощущение слабости, усталости, одышку, изменение или отсутствие запаха или вкуса, боль в мышцах и суставах, боль в спине и др. После перенесенного COVID-19 описан большой спектр ревматологических проявлений, которые можно объединить в следующие группы:

- артралгии и миалгии;
- поствирусный артрит;
- аутоиммунные нарушения, в том числе дебют аутоиммунных заболеваний;
- остеонекроз, снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), саркопения.

Миалгия — боль или дискомфорт в мышцах, которые чаще имеют диффузный характер. Артралгия определяется как боль в суставах или скованность. Миалгия принципиально отличается от миозита, сопровождающегося повышением уровня КФК, характерными изменениями по данным визуализирующих методов исследования мышц, а артралгия — от артрита, сопровождающегося припуханием и болезненностью сустава при пальпации. И миалгия, и артралгия относятся к скелетно-мышечной боли, которую большинство людей испытывает хотя бы раз в жизни. О возможном развитии скелетно-мышечных болей — от артралгии и миалгии до хронического артрита на фоне респираторных инфекций — известно давно (табл. 1) [3, 4]. Еще до эпидемии COVID-19 было отмечено, что коронавирус обычно вызывает не клинически выраженный артрит, а, скорее, артралгию, не миозит с повышением КФК, а миалгию [1, 5–8]. Именно артралгиям и миалгиям, ассоциированным с новой коронавирусной инфекцией, в настоящей статье мы уделим особое внимание.

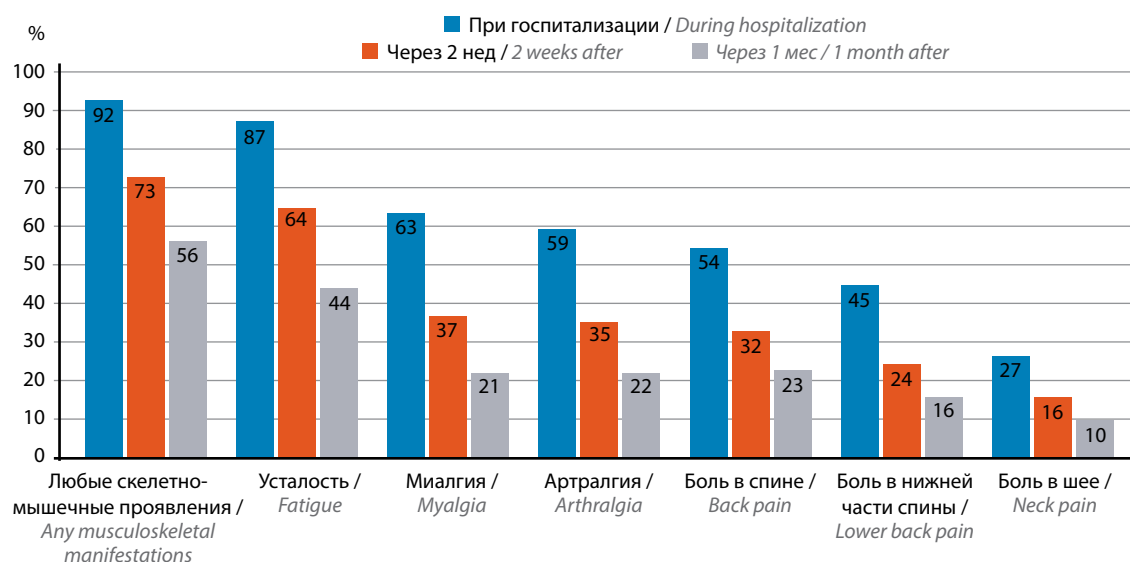
Частота артралгии и миалгии в остром периоде COVID-19 и при постковидном синдроме

У больных с COVID-19 боль является достаточно распространенной жалобой. В работе S. Murat и соавт. показано, что из 210 больных с диагнозом «COVID-19» (амбулаторных и госпитализированных пациентов; умершие не включались в подборку) у 46,61 % боль была одной из основных жалоб при госпитализации. Из структуры болевого синдрома видно, что 69,2 % пациентов испытывали боль в мышцах и суставах, 50,4 % — головную боль, 43,6 % — боль в спине, 33,1 % — боль в поясничном отделе позвоночника, 25 % — боль в груди, 13,6 % — боль в животе. После выздоровления

Таблица 1. Скелетно-мышечные симптомы, связанные с инфекционными агентами (адаптировано из [10])

Table 1. Musculoskeletal symptoms associated with infectious agents (adapted from [10])

Скелетно-мышечные проявления. Инфекционный агент Musculoskeletal manifestations. Infectious agent	Артралгия и/или миалгия Arthralgia and/or myalgia	Нестойкий артрит Nonstable arthritis	Затяжное/хроническое течение артрита Long-term/chronic arthritis
Коронавирусы Coronaviruses	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гриппа Flu virus	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data	Недостаточно данных Not enough data
Парвовирус B19 Parvovirus B19	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус краснухи Rubella virus	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	Редко Rare	Часто Frequent	Недостаточно данных Not enough data
Вирус гепатита С Hepatitis C virus	Редко Rare	Редко Rare	Часто Frequent
Альфовирусы (лихорадка Чикунгунья и др.) Alfaviruses (Chikungunya fever et al.)	Редко Rare	Редко Rare	Часто Frequent



Динамика скелетно-мышечных симптомов во время госпитализации, через 2 нед и через 1 мес после выписки (n = 300) [адаптировано из [10]]
Dynamics of musculoskeletal symptoms during hospitalization, 2 weeks and 1 month after discharge from hospital (n = 300) [adapted from [10]]

на момент проведения опроса 96,2 % пациентов, испытывающих боль в остром периоде, о ней уже не сообщали (рис. 1) [9, 10].

При эндемичных коронавирусных инфекциях боль в суставах и мышцах встречается менее чем в 10 % случаев, однако уже в первых публикациях, касающихся скелетно-мышечных проявлений COVID-19, была отмечена большая частота артралгий (15 % пациентов) и миалгий (44 % случаев) [1, 5]. В исследованиях, посвященных клиническим проявлениям COVID-19, частота различных скелетно-мышечных симптомов отличается, однако в большинстве из них частота артралгий/миалгий в остром периоде превышает 50 %

[11, 12]. По данным Z.A. Memish и соавт., миалгия при SARS-CoV-2 наблюдается в 49–68 % случаев, артралгия – в 11 % случаев [8]. По другим данным, частота артралгий в остром периоде COVID-19 выше и встречается у 59,3 % [10].

Необходимо отметить, что большинство исследователей объединяют миалгию и артралгию в единый симптомокомплекс. В крупном исследовании, включавшем 12046 пациентов, миалгия и/или артралгия присутствовали у 15,5 % пациентов с коронавирусной инфекцией [13].

Вариабельность частоты встречаемости скелетно-мышечных симптомов в исследованиях может быть

связана с разной тяжестью течения коронавирусной инфекции и различным лечением. Так, например, у госпитализированных больных применение глюкокортикоидов (ГК) способствует уменьшению выраженности скелетно-мышечных проявлений [8]. С другой стороны, некоторые лекарственные препараты, применяемые для лечения коронавирусной инфекции, в частности противовирусные, могут способствовать поражению мышц и вызывать артралгии [12].

Что касается связи выраженности клинических проявлений и тяжести COVID-19 в остром периоде с развитием скелетно-мышечных симптомов, то данные различных авторов противоречивы. Так, L. M. Weng и соавт. установили положительную корреляционную связь между частотой и выраженностью миалгии и артралгии с тяжестью заболевания [12]. До пандемии сообщалось о выраженных миалгиях и мышечных дисфункциях у пациентов с SARS [6, 14]. P. Xu и соавт. отмечали распространенные миалгии и артралгии у больных с тяжелым течением SARS-CoV-2 [15], однако в другом исследовании связь наличия скелетно-мышечных проявлений с тяжестью COVID-19 не прослеживалась [1].

После перенесенной коронавирусной инфекции частота скелетно-мышечных проявлений постепенно снижается (рис. 1) [10]. Через 1 мес. после выписки из стационара 56 % больных сообщили о каком-либо симптоме со стороны скелетно-мышечной системы: 44,3 % больных беспокоила усталость, 22,0 % — артралгия, 21 % — миалгия, 22,7 % — боль в спине, 16,3 % — боль в пояснице и 10,3 % — боль в шее (из исследования исключались пациенты, находившиеся в отделении интенсивной терапии) [10].

В работе K. Yomogida и соавт., включавшей 791 больного, опрошенного через 2 мес после получения положительного результата теста ПЦР на SARS-CoV-2 (медиана — 202 дня; диапазон — 78–368 дней), о наличии артралгии/миалгии после перенесенной инфекции сообщали уже 10,9 % больных [11].

Механизмы артралгии и миалгии при коронавирусной инфекции

Патогенез миалгии и артралгии в остром периоде COVID-19 изучен недостаточно. Известно, что SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки и репликации рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, присутствующий во многих типах тканей, включая гладкие мышцы, синовиальную ткань и хрящ. Данный фермент выполняет множество функций, в частности противовоспалительную, ограничивает резорбцию костной ткани [13, 16]. Однако результаты аутопсии пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не подтверждали наличие вируса в скелетных мышцах, а также в синовии при артрите, что свидетельствует о других возможных механизмах повреждения указанных тканей [17, 18]. Ранее было показано, что в раз-

витии мышечной боли важную роль играет интерлейкин-6 (IL-6) [19, 20]. Кроме того, возникающее при COVID-19 повышение уровня цитокинов и сигнальных молекул, таких как интерферон γ (IFN- γ), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 и фактор некроза опухолей α (TNF- α), влияет на скелетные мышцы, вызывая протеолиз волокон и снижение синтеза белка [13]. В результате гиперэкспрессии цитокинов усиливается выработка простагландина E₂, который, воздействуя на периферические болевые рецепторы, может вызывать боль в мышцах [21]. Вероятно, что причинами вирус-ассоциированной артралгии являются транзиторные синовиты или энтезопатии [22]. Также было показано, что IL-1 β , IL-17 и TNF- α способствуют развитию тендопатии вследствие нарушения биологической активности теноцитов [13].

У больных COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, помимо системного воспаления может быть большое количество других причин поражения мышечной ткани. Вследствие полиорганной недостаточности, сепсиса, гипергликемии, искусственной вентиляции легких и парентерального питания развиваются электролитные и метаболические изменения, которые также могут способствовать так называемой миопатии и полинейропатии критического состояния [13]. Локальная боль в мышцах может быть следствием внутримышечных гематом, которые возникают в связи с применением антикоагулянтов для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений при COVID-19 [23]. Гематомы проявляются в виде пальпируемых образований, часто сопровождающихся болью и экхимозами; может отмечаться снижение гематокрита. Иногда внутримышечные гематомы вызывают неврологические симптомы в результате сдавления соседних сосудисто-нервных структур [24]. В последующем может развиваться атрофия пораженной мышцы с развитием жировой инфильтрации и кальцификации [23].

Важным механизмом влияния на мышечную ткань является периферическая невропатия, в частности постинфекционная. Возможна также травматизация нерва вследствие применяющейся пролонгированной позиции [23]. Кроме того, SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать как центральную нервную систему, так и периферические нервы [25]. Сообщалось о демиелинизации нейронов у пациентов с COVID-19, что может приводить к атрофии мышц, снижению мышечной силы и утомляемости [24, 26].

Системное воспаление влияет на мышечную, костную ткань и хрящ не только в остром периоде инфекции, но и в долгосрочной перспективе. IL-1 β и IL-6 могут вызывать фиброз мышц посредством повышения активности мышечных фибробластов. IL-1 β , IL-6 и TNF- α вызывают повреждение и разрушение хряща, что приводит к артралгии и прогрессированию остеоартрита [13].

Вызванная COVID-19 гипоксия может вызывать перепроизводство воспалительных цитокинов, таких как активатор рецептора лиганда ядерного фактора-В, фактор роста эндотелия сосудов и фактор, стимулирующий колонии макрофагов, которые могут активировать остеокласты и блокировать синтез и дифференцировку остеобластов. В свою очередь, это ассоциируется с усилением резорбции и нарушением образования кости [13]. Данный механизм, основанный на активации системного воспаления, и применение ГК играют важную роль в снижении МПК, а также в развитии остеонекроза. О снижении МПК сообщалось ранее при острых критических состояниях, независимо от того, назначались больным ГК или нет [27]. После выздоровления важной причиной снижения МПК и мышечной силы является уменьшение функциональных возможностей пациентов. Известно, что только 40 % больных, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, возвращаются к работе через 2–3 мес после госпитализации [28].

Причин для возникновения остеонекроза после перенесенной коронавирусной инфекции и возникающего вследствие этого суставного синдрома множество: кроме системного воспалительного ответа, это и гиперкоагуляция [29], и перенесенный острый респираторный дистресс-синдром, и лечение ГК [30, 31]. В большинстве случаев поражается головка бедренной кости, дистальный эпифиз бедренной и большеберцовой костей, головка плечевой кости, реже – таранная кость, пяточная кость и другие анатомические области [27].

Миозит, проявляющийся слабостью проксимальных мышц, миалгией, повышением КФК, а также подтверждающими миозит данными магнитно-резонансной томографии, в остром периоде COVID-19 наблюдается редко. У больных с миозитом, наряду с повышением КФК, отмечается высокий уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина в сыворотке крови [32]. По данным L. Мао и соавт., у 19,3 % больных COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, наблюдались признаки повреждения мышечной ткани [25]. Описанные случаи распространенного рабдомиолиза при COVID-19 чаще всего заканчиваются фатально [33, 34].

Немаловажную роль в развитии ревматических проявлений отводят лекарственному поражению мышечно-суставных структур. Некоторые препараты, потенциально влияющие на развитие повреждения мышц, пациенты принимают до COVID-19, например статины или амиодарон. При назначении антибактериальных, противовирусных препаратов принимаемые лекарства вступают во взаимодействие друг с другом или возникает суммация токсических эффектов, что необходимо учитывать при лечении коморбидных пациентов. К препаратам, с которыми чаще всего ассоциируется развитие токсической миопатии, отно-

сятся статины, амиодарон, хлорохин, гидроксихлорохин, колхицин, некоторые противовирусные препараты и ГК [35, 36]. Часто применяемые ГК способны вызывать атрофию и слабость мышц, снижение минеральной плотности костной ткани [37]. В табл. 2 перечислены препараты, оказывающие влияние на развитие скелетно-мышечных проявлений, которые использовались ранее, а некоторые применяются до сих пор для лечения COVID-19 [38].

Токсическая миопатия сопровождается острыми или подострыми явлениями миалгии, повышением КФК и миоглобина, миоглобинурией с повреждением почечного фильтра и в тяжелых случаях – развитием острого почечного повреждения. Необходимо помнить о препаратах с отрицательным действием на мышечную ткань, так как:

- 1) некоторые мышечные симптомы коронавирусной инфекции могут скрывать токсичность, вызванную лечением COVID-19;
- 2) негативное воздействие на скелетные мышцы SARS-CoV-2 и препаратов, используемых для лечения COVID-19, может усугубить скелетно-мышечные симптомы и вызванные повреждения;
- 3) применение препаратов для лечения COVID-19 может иметь потенциально неблагоприятные последствия в отношении мышечной ткани у пациентов, которые уже получают другие лекарства с известными токсическими эффектами на мышцы;
- 4) применение препаратов для лечения COVID-19 может иметь потенциально неблагоприятные последствия для мышц у пациентов с уже существующими нервно-мышечными расстройствами [38].

Клиническая характеристика артралгии и миалгии в остром периоде COVID-19 и после выздоровления

Боль различной локализации беспокоит приблизительно половину больных COVID-19. В структуре боли в остром периоде COVID-19 лидирующие позиции занимают головная боль, артралгии и миалгии [1].

Безусловно, при наличии жалоб на боль в суставах требуются их тщательный осмотр и пальпация, оценка объема движений в суставе для исключения артрита, в том числе поствирусного, подагрического и др., а также остеонекроза.

Важно, что приблизительно у половины больных артралгии, реже миалгии, могут возникать за 2 дня до обращения за медицинской помощью. Чем раньше начинается боль, чем она сильнее и чем чаще имеет распространенный характер, тем вероятнее ее переход в хроническую [9].

Интенсивность боли, связанная с COVID-19, варьирует от легкой до умеренной, как и при других вирусных инфекциях [39]. В исследовании S. Murat и соавт. интенсивность боли по визуальной аналоговой

Таблица 2. Препараты, применяемые при COVID-19, с возможным влиянием на скелетно-мышечную систему (адаптировано из [38])

Table 2. Drugs used in COVID-19 with potential effects on musculoskeletal system (adapted from [38])

Препарат Drug	Показания к применению Indications
Гидроксихлорохин Hydroxychloroquine	Миопатия и нейропатия Myopathy and neuropathy
Лопинавир/ритонавир Lopinavir/ritonavir	Мышечно-скелетная боль, артралгия, остеонекроз, гиперурикемия, васкулит Musculoskeletal pain, arthralgia, osteonecrosis, hyperuricemia, vasculitis
Фавипиравир Favipiravir	Гиперурикемия Hyperuricemia
Рибавирин Ribavirin	Артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине, миозит Arthralgia, musculoskeletal pain, back pain, myositis
Азитромицин Azithromycin	Мышечная слабость, миалгия, артралгия Muscle weakness, myalgia, arthralgia
Респираторные фторхинолоны Respiratory fluoroquinolones	Тендинит, боль в мышцах, артралгия Tendinitis, muscle pain, arthralgia
Дексаметазон Dexamethasone	Мышечная слабость, боль в мышцах и связках, атрофия мышц, миопатия, остеонекроз, нейропатическая боль Muscle weakness, pain in joints and ligaments, muscle atrophy, osteonecrosis, neuropathic pain
Плазма пациентов, выздоровевших от COVID-19 Plasma of patients healed from COVID-19	Риск гипериммунных реакций Risk of hyperimmune reactions
Гепарин Heparin	Боль в спине, артралгия Back pain, arthralgia
Канакинумаб Canakinumab	Артралгия, скелетно-мышечная боль, боль в спине Arthralgia, musculoskeletal pain, back pain
Интерферон Interferon	Миалгия, артралгия, ревматические заболевания (ревматоидный артрит, лекарственная волчанка, синдром Шегрена и др.) Myalgia, arthralgia, rheumatic disorders (rheumatic arthritis, drug-induced lupus, Sjogren's syndrome, et al.)
Наркотические препараты Opioids	Мышечная токсичность, иммунологические реакции Muscle toxicity, immunological reactions

шкале (прежде всего артралгий и миалгий) в момент поступления в стационар в связи с COVID-19 составила 4,8 (умеренная) по шкале от 3 до 7. Большинство больных (92,58 %) COVID-19 ранее не жаловались на боль в суставах и мышцах. У 63,2 % пациентов боль в суставах носила распространенный характер, причем чаще наблюдалась у женщин (58,3 % случаев). У 36,8 % больных боль имела локальный характер и чаще наблюдалось у мужчин [9]. При локальном характере артралгий боль чаще беспокоила в области коленных и голеностопных суставов [10]. Пациенты с артралгиями относились к старшей возрастной группе, симптомы у них были более продолжительными по сравнению с пациентами с миалгией, а начало артралгии иногда наблюдалось за несколько дней до или после появления лихорадки и респираторных симптомов. В отличие от миалгии больным с артралгиями чаще требовалась обезболивающая терапия, большинство пациентов имели стойкую боль в суставах более недели, а иногда боль сохранялась в течение месяца (реактивный артрит

у этой группы пациентов был исключен) [40]. Напротив, миалгия чаще совпадала с возникновением симптомов COVID-19 и часто проходила после исчезновения лихорадки [18]. Показано, что наличие скелетно-мышечных симптомов не было связано с развитием вирусной пневмонии при COVID-19 [40].

При анализе корреляционных связей наличие артралгии и миалгии в начале COVID-19 статистически значимо взаимосвязано с женским полом, утомляемостью, потерей вкуса и запаха, интенсивностью боли и общей болью. Также существовала значительная корреляция между продолжающейся болью (после выписки из стационара/выздоровления) и ее интенсивностью в начале болезни, а также распространенным характером (пациенты описывали ее как «боль во всем теле») [9].

Через 1 мес после перенесенной коронавирусной инфекции согласно данным F. Karaarslan и соавт. вероятность сохранения усталости, миалгии и артралгии не была связана с возрастом, полом и продолжительностью

пребывания в больнице [10]. Однако в другом исследовании постковидные проявления наблюдали чаще у женщин старше 40 лет [11]. С более высокой вероятностью сохранения усталости (отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ) – 1,08, $p = 0,003$), артралгии (ОШ – 1,07, $p = 0,012$) и миалгии (ОШ – 1,08, $p = 0,015$) было связано увеличение индекса массы тела [10]. Известно, что люди с ожирением более подвержены риску COVID-19, госпитализации, в том числе в отделения интенсивной терапии, смертностью, а также сохранением постковидных симптомов [41, 42]. Тяжесть COVID-19 у пациентов с ожирением связывают с изначально имеющимся нарушением функции легких, метаболической дисфункцией, нарушениями иммунного ответа, воспалением жировой ткани [43].

Методы купирования артралгии и миалгии при коронавирусной инфекции и постковидном синдроме

Миалгии и артралгии при COVID-19, как правило, регрессируют самостоятельно и у большинства больных не требуют назначения обезболивающих препаратов, однако в некоторых случаях, чаще при артралгии, требуется купирование болевого синдрома. В качестве препаратов, купирующих скелетно-мышечные проявления, традиционно могут применяться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеющие выраженные противовоспалительный и обезболивающий эффекты. В начале пандемии отмечалось настороженное отношение к ибупрофену в связи с опасениями ухудшения течения COVID-19, однако в дальнейшем было доказано, что применение ибупрофена и других НПВП не приводит к увеличению 30-дневной смертности, частоты госпитализаций или осложнений [44]. Также не отмечалось повышения частоты госпитализаций у больных с COVID-19, которые ранее страдали ревматическими заболеваниями и постоянно принимали НПВП [45]. Положительные эффекты НПВП при вирусной инфекции могут объясняться подавлением циклооксигеназы 2, за счет чего снижается уровень TNF- α , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и IL-6 [46] без увеличения титров вируса, что было показано ранее при гриппе А [47]. Таким образом, НПВП безопасны в качестве препаратов для купирования боли, в частности миалгий и артралгий при COVID-19. Если боль в мышцах и суставах сохраняется, не регрессирует при приеме НПВП, требуется тщательное обследование для исключения воспалительных заболеваний мышц и суставов.

Еще одним лекарственным препаратом при COVID-19 и постковидном синдроме, который может воздействовать на скелетно-мышечную боль, является витамин D, поскольку давно известна связь между его недостаточностью и хронической болью, миалгией

и артритом [48]. Пациенты с болью имели значительно более низкую концентрацию витамина D, по сравнению пациентами, не испытывающими боль [49].

Также известно иммуномодулирующее влияние витамина D [50, 51]. При COVID-19 у пациентов с тяжелым дефицитом этого витамина (<10 нг/мл) отмечались более высокие уровни D-димера и С-реактивного белка, большая выраженность поражения легких и большая продолжительность пребывания в стационаре, чем у больных без дефицита [52].

Некоторые авторы рассматривают возможность применения витамина D для компенсации его дефицита в качестве профилактики COVID-19, улучшения прогноза и снижения риска летальности [53, 54]. Безопасной дозой этого витамина является суточная доза колекальциферола, не превышающая 10 000 МЕ [55], однако обсуждается применение более высоких доз, достигающих 50 000 МЕ колекальциферола для снижения риска COVID-19 [56]. Как правило, назначаются 7000–10 000 МЕ колекальциферола пациентам с дефицитом/недостаточностью витамина D в течение 1–2 мес ежедневно с контролем концентрации 25(OH)D₃ в крови в динамике лечения. Данных о влиянии дефицита/недостаточности витамина D на развитие скелетно-мышечных проявлений постковидного синдрома мало.

В случае наличия у пациента после перенесенной коронавирусной инфекции скелетно-мышечной боли (в том числе неспецифической боли в спине), остеоартрита возможно назначение симптоматических средств замедленного действия, к которым относится хондроитин и глюкозамин сульфат, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения сои и авокадо, диациреин, а также оригинальный стандартизированный биоактивный концентрат мелких морских рыб (Алфлутоп). Биоактивный концентрат мелких морских рыб состоит из сульфатированных гликозаминогликанов, аналогичных соответствующим компонентам матрикса гиалинового хряща (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюконовая кислота), пептидов, аминокислот и ионов (натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка) [57]. Препарат обладает противовоспалительным, антиоксидантным и анальгетическим действием за счет снижения высвобождения провоспалительных цитокинов, подавления окислительного стресса и апоптоза, уменьшения внеклеточного высвобождения сосудистого эндотелиального фактора роста, а также хондротективным эффектом за счет предотвращения деградации внеклеточного матрикса, активации дифференцировки хондроцитов [58, 59]. У него хороший профиль безопасности, в частности, у больных с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, дислипидемией, а также не имеет влияния на параметры гемокоагуляции [59], то есть Алфлутоп возможно назначать при сопутствующей терапии антикоагулянтами. В случае развития коронавирусной

инфекции, после выздоровления и при планируемой вакцинации не требуется отмена хондропротективных препаратов, в том числе Алфлутопа [60], так как согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, он не имеет зарегистрированных лекарственных взаимодействий [57]. Различные препараты SYSADOA имеют различные режимы курсового назначения. У препарата Алфлутоп в проведенном сравнительном исследовании было показано отсутствие различий в эффективности и безопасности между внутримышечными режимами назначения: 1 мл каждый день №20 и 2 мл через день №10 [61]. В результате такой режим назначения был добавлен в инструкцию по медицинскому применению. Благодаря удобству для пациента короткий курс из 10 внутримышечных инъекций по 2 мл внутримышечно через день может способствовать повышению приверженности пациентов терапии [59].

Большое значение имеют программы реабилитации для улучшения функционального восстановления пациентов, перенесших умеренное и тяжелое течение COVID-19. Рандомизированное контролируемое ис-

следование 133 пациентов с SARS-CoV-2 показало, что 6-недельная прогрессивная программа аэробных упражнений и упражнений с отягощениями, состоящая из 60–90-минутных занятий, проводимых 4–5 раз в неделю, может быть эффективной как для улучшения состояния сердечно-легочной системы, так и для улучшения силы и функции мышечно-суставного аппарата [62].

Заключение

Системное воспаление и цитокиновый ответ, возникающие в ответ на внедрение SARS-CoV-2 в дыхательные пути, влияет на многие органы, включая опорно-двигательный аппарат. Симптомы, представляющие интерес для ревматолога, часто возникают при COVID-19 как в остром периоде болезни, так и спустя недели и месяцы после инфицирования. Боль в суставах и мышцах является распространенной жалобой среди пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом. Выяснение частоты мышечно-суставного синдрома, установление его нозологической характеристики представляются открытыми и имеют практический интерес.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20. PMID: 32109013. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Beydon M., Chevalier K., Al Tabaa O. et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021;80(3):42. PMID: 32327427. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217573.
- Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med* 2016;16(2):129–34. PMID: 27037381. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
- Schett G., Manger B., Simon D. et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16(8):465–70. PMID: 32561873. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
- Friedman N., Alter H., Hindiyeh M. et al. Human coronavirus infections in Israel: Epidemiology, clinical symptoms and summer seasonality of HCoV-HKU1. *Viruses* 2018;10(10):515. PMID: 30241410. DOI: 10.3390/v10100515.
- Christian M.D., Poutanen S.M., Loutfy M.R. et al. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1420–7. PMID: 15156481. DOI: 10.1086/420743.
- Li S., Wang R., Zhang Y. et al. Symptom combinations associated with outcome and therapeutic effects in a cohort of cases with SARS. *Am J Chin Med* 2006;34(06):937–47. PMID: 17163583. DOI: 10.1142/S0192415X06004417.
- Memish Z.A., Perlman S., Kerkhove M.D.V. et al. Middle east respiratory syndrome. *Lancet* 2020; 395(10229):1063–77. PMID: 32145185. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.
- Murat S., Karatekin B.D., Icagasioglu A. et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci* 2021;190(3):913–7. PMID: 33188626. DOI: 10.1007/s11845-020-02433-x.
- Karaarslan F., Demircioglu G.F., Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int* 2021;41(7):1263–71. PMID: 33978818. DOI: 10.1007/s00296-021-04882-8.
- Yomogida K., Zhu S., Rubino F. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥18 Years — Long Beach, California, April 1 — December 10, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(37):1274–7. PMID: 34529639. DOI: 10.15585/mmwr.mm7037a2.
- Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): A Literature Review. *J Pain Res* 2021;14:147–59. PMID: 33531833. DOI: 10.2147/JPR.S269206.
- Hasan L.K., Deadwiler B., Haratian A. et al. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: Clinician's guide. *Orthop Res Rev* 2021;13:141–50. PMID: 34584465. DOI: 10.2147/ORR.S321884.
- Fang D. Editorial: SARS: Facts and considerations for the orthopaedic community. *J Orthop Surg* 2003;11(1):3–5. PMID: 12810963. DOI: 10.1177/230949900301100102.
- Xu P., Sun G.D., Li Z.Z. Clinical characteristics of two human-to-human transmitted coronaviruses: Corona virus disease 2019 vs. Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(10):5797–809. PMID: 32495918. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21374.
- Cipollaro L., Giordano L., Padulo J. et al. Musculoskeletal symptoms in SARS-CoV-2 (COVID-19) patients. *J Orthop Surg Res* 2020;15(1):178. PMID: 32423471. DOI: 10.1186/s13018-020-01702-w.
- Ding Y., He L., Zhang Q. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203(2):622–30. PMID: 15141376. DOI: 10.1002/path.1560.
- Liew I.Y., Mak T.M., Cui L. et al. A Case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection.

- JCR J Clin Rheumatol 2020;26(6):233. PMID: 32694352. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001560.
19. Manjavachi M.N., Motta M.E., Marrota D.M. et al. Mechanisms involved in IL-6-induced muscular mechanical hyperalgesia in mice. *Pain* 2010;151(2): 345–55. PMID: 20709454. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.018.
20. Saricaoglu E.M., Hasanoglu I., Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol* 2021;93(1):192–3. PMID: 32652541. DOI: 10.1002/jmv.26296.
21. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5(11):718–25. PMID: 16253889. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X.
22. Whitelaw C.C., Varacallo M. Transient synovitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
23. Kanmaniraja D., Le J., Hsu K. et al. Review of COVID-19. P. 2: Musculoskeletal and neuroimaging manifestations including vascular involvement of the aorta and extremities. *Clin Imaging* 2021;79:300–13. PMID: 34388683. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.08.003.
24. Fernandez C.E., Franz C.K., Ko J.H. et al. Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. *Radiology* 2021;298(3):117–30. PMID: 33258748. DOI: 10.1148/radiol.2020203116.
25. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683. PMID: 32275288. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
26. Ding Y., Wang H., Shen H. et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol* 2003;200(3):282–9. PMID: 12845623. DOI: 10.1002/path.1440.
27. Griffith J. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin. Musculoskelet Radiol* 2011;15(5):554–60. PMID: 22081289. DOI: 10.1055/s-0031-1293500.
28. Lau H.M.C., Lee E.W.C., Wong C.N.C. et al. The Impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(6):1134–40. PMID: 15954051. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.09.025.
29. Tang N., Li D., Wang X. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844–7. PMID: 32073213. DOI: 10.1111/jth.14768.
30. Guo K.J., Zhao F.C., Guo Y. et al. The influence of age, gender and treatment with steroids on the incidence of osteonecrosis of the femoral head during the management of severe acute respiratory syndrome: A retrospective study. *Bone Jt J* 2014;96-B(2):259–62. PMID: 24493194. DOI: 10.1302/0301-620X.96B2.31935.
31. Li W., Huang Z., Tan B. et al. General recommendation for assessment and management on the risk of glucocorticoid-induced osteonecrosis in patients with COVID-19. *J Ortho Transl* 2021;31:1–9. PMID: 34692412. DOI: 10.1016/j.jot.2021.09.005.
32. Mehan W.A., Yoon B.C., Lang M. et al. Paraspinal myositis in patients with COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol* 2020;41(10):1949–52. PMID: 32763902. DOI: 10.3174/ajnr. A6711.
33. Husain R., Corcuera-Solano I., Dayan E. et al. Rhabdomyolysis as a manifestation of a severe case of COVID-19: A case report. *Radiol Case Rep* 2020;15(9): 1633–7. PMID: 32690987. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.07.003.
34. Revzin M.V., Raza S., Srivastava N.S. et al. Multisystem imaging manifestations of COVID-19. P. 2: From cardiac complications to pediatric manifestations. *RadioGraphics* 2020;40(7):1866–92. PMID: 33136488. DOI: 10.1148/rg.2020200195.
35. Doughty C.T., Amato A.A. Toxic Myopathies. *Contin. Lifelong learn. Neurol* 2019;25(6):1712–31. PMID: 31794468. DOI: 10.1212/CON.0000000000000806.
36. Hilton-Jones D. Statin-related myopathies. *Pract Neurol* 2018;18(2):97–105. PMID: 29496886. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001738.
37. Webster J.M., Fenton C.G., Langen R. et al. Exploring the interface between inflammatory and therapeutic glucocorticoid induced bone and muscle loss. *Int J Mol Sci* 2019;20(22):5768. PMID: 31744114. DOI: 10.3390/ijms20225768.
38. De Giorgio M.R., Di Noia S., Morciano C. et al. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol* 2020;39(4):307–12. PMID: 33458586. DOI: 10.36185/2532-1900-034.
39. Song X.J., Xiong D.L., Wang Z.Y. et al. Pain management during the COVID-19 pandemic in China: Lessons Learned. *Pain Med* 2020;21(7):1319–23. PMID: 32321173. DOI: 10.1093/pm/pnaa143.
40. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C. et al. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis* 2021;104:363–9. PMID: 33476761. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.031.
41. Popkin B.M., Du S., Green W.D. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020;21(11). PMID: 32845580. DOI: 10.1111/obr.13128.
42. Fernández-de-las-Peñas C., Torres-Macho J., Elvira-Martínez C.M. et al. Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract* 2021:e14917. PMID: 34569684. DOI: 10.1111/ijcp.14917.
43. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020;142(1):4–6. PMID: 32320270. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
44. Lund L.C., Kristensen K.B., Reilev M. et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLOS Med* 2020;17(9):1003308. PMID: 32898149. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308.
45. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79(7):859–66. PMID: 32471903. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
46. Carey M.A., Bradbury J.A., Reboloso Y.D. et al. Pharmacologic Inhibition of COX-1 and COX-2 in Influenza A Viral Infection in Mice. *PLoS* 2010;5(7):11610. PMID: 20657653. DOI: 10.1371/journal.pone.0011610.
47. Lee S.M.Y., Cheung C.Y., Nicholls J.M. et al. Hyperinduction of Cyclooxygenase-2-Mediated Proinflammatory Cascade: A Mechanism for the Pathogenesis of Avian Influenza H5N1 Infection. *J Infect Dis* 2008;198(4):525–35. PMID: 18613795. DOI: 10.1086/590499.
48. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W. et al. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2018;21(11):2022–37. PMID: 29559013. DOI: 10.1017/S1368980018000551.
49. Michalska-Kasiczak M., Sahebra A., Mikhailidis D.P. et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia – A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol* 2015;178:111–6. PMID: 25464233. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118.
50. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;1252. PMID: 32217607. DOI: 10.1136/bmj.m1252.
51. Lemire J.M., Adams J.S., Kermani-Arab V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134(5):3032–5. PMID: 3156926.

52. Demir M., Demir F., Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol* 2021;93(5):2992–9. PMID: 33512007. DOI: 10.1002/jmv.26832.
53. Youssef D.A., Ranasinghe T., Grant W.B. et al. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Dermatoendocrinol* 2012;4(2):167–75. PMID: 22928073. DOI: 10.4161/derm.20789.
54. Grant W., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988. PMID: 32252338. DOI: 10.3390/nu12040988.
55. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии* 2016;4:60–84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii* = *Problems of Endocrinology* 2016;62(4):60–84. (In Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662460-84.
56. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biom Pharm Sci* 2020;7(3):432–8. URL: https://www.researchgate.net/publication/340102912_Global_epidemic_of_coronaviruses-COVID-19_What_can_we_do_to_minimize_risks_-_EJBPS/link/5e78eb434585158bd50069f3/download.
57. Инструкция по медицинскому применению Алфлутоп. Регистрационный номер П N012210/01 от 26.03.2017. [Instructions for medical use of Alflutop. Registration number P N012210/01 от 26.03.2017.].
58. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология* 2020;14(4):111–24. [Karateev A.E. Bioactive concentrate of small marine fish: evaluation of the effectiveness and safety of the drug based on the analysis of 37 clinical studies. *Modern rheumatology* 2020;14(4):111–24. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-124.
59. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Применение биоактивного концентрата мелкой морской рыбы (препарата Алфлутоп): 25 лет в России — исследования и практические выводы. *Эффективная фармакотерапия* 2021;17(7):6–12. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A. Application of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop preparation): 25 years in Russia — research and practical conclusions. *Effective pharmacotherapy* 2021;17(7):6–12. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-6-12.
60. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология* 2021;59(3):239–54. [Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immuno-inflammatory rheumatic diseases. Recommendations of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia". *Scientific and practical rheumatology* 2021;59(3):239–54. (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-239-254.
61. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология* 2019;13(3):51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter prospective randomized study of the efficacy and safety of the drug Alflutop in an alternating mode compared with the standard mode. Message 1: evaluation of the effectiveness of the drug in various application schemes. *Modern rheumatology* 2019;13(3):51–59. (In Russ.)].
62. Lau H.M.C., Ng G.Y.F., Jones A.Y.M. et al. A randomised controlled trial of the effectiveness of an exercise training program in patients recovering from severe acute respiratory syndrome. *Aust J Physiother* 2005;51(4):213–9. PMID: 16321128. DOI: 10.1016/s0004-9514(05)70002-7.

Вклад авторов:

Шостак Н.А.: утверждение финального варианта статьи;
 Клименко А.А.: научная консультация;
 Демидова Н.А.: дизайн статьи, поиск источников литературы, написание текста;
 Кондрашов А.А.: научная консультация;
 Андрияшкина Д.Ю.: написание текста, поиск источников литературы;
 Саакян Ю.М.: написание текста, поиск источников литературы;
 Вараксин Г.А.: поиск источников литературы;
 Тарантина А.Ю.: поиск источников литературы.

Authors' contribution:

Shostak N.A.: approval of the final version of the article;
 Klimenko A.A.: scientific consultation;
 Demidova N.A.: article design, search for literary sources, text writing;
 Kondrashov A.A.: scientific consultation;
 Andriyashkina D.Yu.: text writing, search for literary sources;
 Sahakyan Yu.M.: text writing, search for literary sources;
 Varaksin G.A.: search for literary sources;
 Tarantina A.Yu.: search for literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Ю.М. Саакян / Y.M. Saakyan: <https://orcid.org/0000-0002-0457-8921>

Г.А. Вараксин / G.A. Varaksin: <https://orcid.org/0000-0002-7932-6323>

А.Ю. Тарантина / A.Yu. Tarantina: <https://orcid.org/0000-0001-6528-9093>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

РЕНАЛАЗА – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ В МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.М. Алиева¹, М.А. Батов¹, К.В. Воронкова¹, О.А. Эттингер¹, Р.К. Валиев², И.Г. Никитин¹

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

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

Контакты: Амина Магомедовна Алиева amisha_alieva@mail.ru

Сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Процент заболеваемости и смертности от осложнений СН растет, несмотря на разработку и внедрение программ по раннему выявлению и лечению СН у бессимптомных пациентов. В настоящее время изучено большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения СН, но только мозговые натрийуретические пептиды нашли применение в реальной клинической практике. Реналаза – это недавно открытый цитокин, который синтезируется почками и выделяется в кровь. К настоящему времени обнаружено 7 подтипов этого биомаркера, каждый из которых играет различную физиологическую роль в организме человека. Реналаза обычно позиционируется как сигнальная молекула, которая активирует цитопротекторные внутриклеточные сигналы, приводящие к снижению артериального давления и защите сердечной мышцы. Концентрация свободно циркулирующей в кровотоке взрослого человека реналазы составляет приблизительно 3–5 мкг/мл. В настоящее время ее уровень определяют иммуноферментным методом с диапазоном обнаружения от 3,12 до 200 нг/мл, тогда как минимальная обнаруживаемая концентрация маркера составляет менее 1,38 нг/мл. Наличие миссенс-полиморфизма реналазы связано с дисфункцией миокарда. Данные, полученные в исследованиях на животных и людях, показали, что она играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов и кардиопротективных процессах. Также доказан ее вклад в возникновение сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета и стеноза аорты. Более того, детализированные протоколы многоцентровых проспективных исследований продемонстрировали, что функциональный полиморфизм гена реналазы был ассоциирован с гипертрофией миокарда у больных со стенозом устья аорты, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, нестабильной стенокардией и стабильными формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов, получающих заместительную почечную терапию. На основании этих данных и дальнейших исследований реналаза была предложена в качестве прогностического биомаркера ишемии у пациентов с коронарной микрососудистой дисфункцией, а также в качестве предиктора клинически значимого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашем обзоре представлены данные о роли реналазы при СН.

Дальнейшее изучение ее структуры и функции, а также будущие клинические исследования позволят определять диагностическую, прогностическую и, возможно, терапевтическую значимость данного биологического маркера при СН и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность, ген, молекула, нуклеотид, биологический маркер, реналаза, катехоламины, фракция выброса, левый желудочек, смертность

Для цитирования: Алиева А.М., Батов М.А., Воронкова К.В. и др. Реналаза – новый инструмент в многокомпонентной оценке сердечной недостаточности. Клиницист 2021 15(1–4)–К644. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K644.

Renalase – a new instrument in multicomponent heart failure assessment

A.M. Alieva¹, M.A. Batov¹, K.V. Voronkova¹, O.A. Ettinger¹, R.K. Valiev², I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health; 86 Entuziastov hwy., Moscow 111123, Russia

Contacts: Amina Magomedovna Alieva *amisha_alieva@mail.ru*

Heart failure (HF) remains a serious problem in Russian and world health care due to the growing morbidity and mortality from complications of heart failure, despite the development and implementation of programs for the early detection and treatment of heart failure in asymptomatic patients. Currently, a large number of new biological markers have been studied that could serve as a laboratory tool for diagnosing and predicting the course of heart failure, but only brain natriuretic peptides have found application in real clinical practice. Renalase is a recently discovered cytokine that is synthesized by the kidneys and released into the blood. To date, seven subtypes of renalase have been found, each of which plays a different physiological role in the human body. Renalase is usually positioned as a signaling molecule that activates cytoprotective intracellular signals, leading to a decrease in blood pressure and protection of the heart muscle. The concentration of renalase freely circulating in the bloodstream of an adult is approximately 3–5 ng/mL. Currently, the level of renalase is determined by the enzyme immunoassay with a detection range of 3.12 to 200 ng/mL, while the minimum detectable concentration of the marker is less than 1.38 ng/mL. The presence of missense polymorphism of renalase is associated with myocardial dysfunction. Data from animal and human studies have shown that renalase plays a key role in the metabolism of catecholamines and in cardioprotective processes. Studies have shown the contribution of renalase to the occurrence of cardiovascular diseases: ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, and aortic stenosis. Moreover, detailed protocols of multicenter prospective studies have demonstrated that functional polymorphism of the renalase gene was associated with myocardial hypertrophy in patients with aortic stenosis, hypertension, metabolic syndrome, unstable angina pectoris and stable forms of coronary artery disease, as well as in patients receiving renal replacement therapy. Based on these data and further studies, renalase has been proposed as a predictive biomarker of ischemia in patients with coronary microvascular dysfunction, as well as a predictor of clinically significant progression of chronic kidney disease in patients with cardiovascular diseases. Our review presents data on the role of renalase in heart failure. Further study of the structure and function of renalase, as well as future clinical studies, will allow determining the diagnostic, prognostic and, possibly, therapeutic significance of this biological marker in HF and other cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular disease, heart failure, gene, molecule, nucleotide, biological marker, renalase, catecholamines, ejection fraction, left ventricle, mortality

For citation: Alieva A.M., Batov M.A., Voronkova K.V. et al. Renalase – a new instrument in multicomponent heart failure assessment. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K644. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K644.

Введение

Сердечная недостаточность остается серьезной проблемой отечественного и мирового здравоохранения. Несмотря на разработку и внедрение программ по раннему выявлению и лечению сердечной недостаточности (СН) у бессимптомных пациентов, заболеваемость и смертность от осложнений СН растет [1]. В настоящее время изучено большое количество новых биологических маркеров, которые могли бы служить лабораторным инструментом диагностики и прогнозирования течения СН, но только мозговые натрийуретические пептиды (МНУП, BNP) нашли применение в реальной клинической практике [2, 3]. В настоящей статье представлены результаты систематического обзора научной литературы по перспективному, но малоизученному биомаркеру – реналазе.

Структура и биологическая функция реналазы

Реналаза – относительно недавно идентифицированная G. V. Desir флавопротеинооксидаза, секретируемая в основном почками и принимающая участие в расщеплении катехоламинов [4]. Как известно, инактивация катехоламинов приводит к снижению активности симпатической системы и, как следствие, к снижению артериального давления, сократимости

миокарда, частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса [5]. Помимо своей ферментативной способности, реналаза обладает цитопротекторными свойствами, обусловленными влиянием на митогенактивируемую протеинкиназу [6]. Концентрация свободно циркулирующей в кровотоке взрослого человека реналазы составляет приблизительно 3–5 мкг/мл [7]. В настоящее время ее уровень определяют иммуноферментным методом с диапазоном обнаружения от 3,12 до 200 нг/мл, тогда как минимальная обнаруживаемая концентрация этого маркера составляет менее 1,38 нг/мл. Чувствительность метода определяется самым низким значением белка, отличным от нуля [8].

Ген реналазы, расположенный на 10-й хромосоме q23.33, содержит 9 экзонов и имеет длину 309462 bp (NC_000010.11). Для кодируемого им белка характерно менее 20 % сходства с другими известными протеинами, наличие структуры сигнального пептида и отсутствие трансмембранной структуры [9]. В состав реналазы входят 2 вида матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК): молекулы транскрипт 1 и транскрипт 2. Эти виды мРНК кодируют предполагаемые пептиды, известные как предшественники изоформы 1 реналазы (hRenalase1) и изоформы 2 (hRenalase2) [9]. Были изучены как минимум 4 изоформы сплайсинга,

идентифицированные у человека (от hRenalase1 до hRenalase4) [4]. К настоящему времени обнаружено 7 подтипов реналазы, каждый из которых играет различную физиологическую роль в организме человека [10]. hRenalase1 является наиболее распространенным подтипом. Доминирующая мРНК содержит 1477 нуклеотидов и кодирует белок из 342 аминокислот массой 37,58 кДа. Как подтип с самой длинной последовательностью и основная форма реналазы, hRenalase1 имеет консервативную структуру с гомологией к аминокислотной последовательности реналазы у шимпанзе (идентична на 95 %) и цианобактерии (идентична на 20 %) [11]. hRenalase2 содержит 315 аминокислот с расчетной молекулярной массой 34,95 кДа и отличается от hRenalase1 одним однонуклеотидным полиморфизмом в 1-м экзоне, что приводит к замене глутамата на аспартат. Оба подтипа включают N-концевой сигнальный пептид — участок, связывающий кофактор флавинадениндинуклеотид и домен аминоксидазы.

В настоящее время hRenalase3 и hRenalase4 мало изучены. Некоторые исследователи предполагают, что hRenalase3 и 4 не имеют функции аминоксидазы, потому что их структура имеет укороченные аминоксидазные домены. β -никотинамид-адениндинуклеотид (β -NADH) и β -никотинамид-адениндинуклеотид-фосфат (β -NADPH) являются косубстратами реналазы: оба окисляются реналазой с образованием β -никотинамид-адениндинуклеотидфосфата (β -NAD(P)⁺) путем переноса 2 электронов на кофактор флавина и преобразования конфигурации рибозы C1 α в C1 β [9]. Эта каталитическая активность обеспечивает детоксикацию и восстановление метаболитов. Третичная структура реналазы состоит из примерно равных пропорций вторичных структур α и β [9].

Реналаза отличается от моноаминоксидаз особенностями метаболизма катехоламинов, в основном синтезируется эпителиальными клетками почечных канальцев и секретируется в кровь, где участвует в прямом метаболизме катехоламинов. Дальнейшее изучение молекулярной структуры этого биомаркера позволит более широко понять его функции и механизм действия в контексте сердечно-сосудистой системы человека. Иммуногистохимическое исследование показало, что реналаза также экспрессируется в миокарде, скелетных мышцах, эпителии тонкого кишечника, глии и периферической нервной системе [9].

Реналаза и ее вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Проведенные исследования показали вклад реналазы в возникновение сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, стеноза аорты и сахарного диабета [9–11]. Более того, детализированные протоколы многоцентровых проспективных исследований продемонстрировали, что функциональный полиморфизм этого гена

был ассоциирован с гипертрофией миокарда у больных со стенозом устья аорты, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, нестабильной стенокардией и стабильными формами ишемической болезни сердца, а также у пациентов, получающих заместительную почечную терапию [9]. Реналаза была предложена в качестве прогностического биомаркера ишемии у пациентов с коронарной микрососудистой дисфункцией, а также в качестве предиктора клинически значимого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9, 12]. В доступной нам литературе мы нашли небольшое количество работ по ее изучению у пациентов с СН.

Ключевые исследования функциональной активности реналазы

Для анализа связи реналазы и циркулирующего норадреналина при СН исследователи из Нанкинского медицинского университета (Nanjing Medical University, Китай) использовали экспериментальную модель крыс с СН, возникшей вследствие индуцированного инфаркта миокарда. Результаты их исследования показали, что снижение почечного кровотока, возникающее при СН, приводит к подавлению синтеза реналазы и, как следствие, к увеличению циркулирующего норадреналина, что вносит вклад в формирование порочного круга постоянной активации гуморального компонента симпатической системы [13]. В другом исследовании новорожденным самцам крыс провели нефрэктомия. Авторы показали, что после проведенного оперативного вмешательства увеличение активности сердечной G-протеинсвязанной рецепторной киназы-2 и норадреналина приводит к гипертрофии сердца у крыс. Более того, по сравнению с дооперационным периодом уровень реналазы в послеоперационном периоде значимо снизился [14].

Связь между реналазой и сердечной дисфункцией была показана в экспериментах на животных, а также в нескольких клинических протоколах [15, 16]. Обследовав 590 добровольцев с разными генотипами, было обнаружено, что генотип CC имеет повышенный риск развития гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (отношение шансов (ОШ) 1,43, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–2,06), систолической дисфункции (ОШ 1,72, 95 % ДИ 1,01–2,94), диастолической дисфункции (ОШ 1,75, 95 % ДИ 1,05–2,93) и снижения толерантности к физической нагрузке (ОШ 1,61, 95 % ДИ 1,05–2,47). Это свидетельствует о том, что описанные ранее миссенс-полиморфизмы реналазы связаны с дисфункцией миокарда [15]. Кроме того, исследование перфузии сердца *in vitro* показало, что экзогенная рекомбинантная реналаза улучшает функцию ЛЖ и снижает конечное систолическое давление [4]. Эти данные указывают ее потенциальную способность участвовать в компенсации дисфункции миокарда путем

подавления активности симпатической нервной системы и снижения уровня катехоламинов [16].

Проведенное в 2021 г. исследование D. Stojanovic и соавт. показало, что независимыми предикторами бессимптомной ишемии у пациентов с СН являются повышенные концентрации в плазме крови BNP, реналазы, «растворимого» ST2-рецептора (sST2), галектина-3 (Gal-3), ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) и синдекана-1 (SDC-1) [17].

При этом в группе больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <45 % независимыми предикторами были BNP, реналаза, sST2, галектин-3, GDF-15 и SDC-1. Прогностические параметры реналазы, галектина-3 и GDF-15 оказались сходными и не уступали BNP в отношении прогноза ишемии миокарда у пациентов с СН. У пациентов с фракцией выброса ЛЖ >45 % статистически значимых результатов не получено [17].

Сотрудниками кафедры медицинской статистики и информатики медицинского факультета Нишского университета (University of Niš, Сербия) проведено исследование, целью которого стало изучение связи реналазы со следующими биологическими маркерами: Gal-3, sST2, GDF-15, SDC-1, BNP и цистатином С у лиц с СН со сниженной ФВ ЛЖ (HFrEF) и сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF). Пациентов с СН ($n = 76$) разделили на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (сохраненная или сниженная). Для этого использовали среднюю плазменную реналазу (113 нг/мл) в качестве порогового значения (низкая/высокая) и создали 4 подгруппы пациентов с СН: HFpEF/низкий уровень реналазы ($n = 19$), HFpEF/низкий уровень реналазы ($n = 19$), HFpEF/высокий уровень реналазы ($n = 32$) и HFpEF/высокий уровень реналазы ($n = 6$). Контрольную группу ($n = 35$) составили здоровые добровольцы. Концентрации оцениваемых биомаркеров в плазме крови оказались самыми высокими у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ ($p < 0,001$). Также были получены положительные корреляции реналазы со всеми биомаркерами: галектином-3 ($r = 0,913$; $p < 0,001$), sST2 ($r = 0,965$; $p < 0,001$), GDF-15 ($r = 0,887$; $p < 0,001$), SDC-1 ($r = 0,922$;

$p < 0,001$), BNP ($r = 0,527$; $p < 0,001$) и цистатином С ($r = 0,844$; $p < 0,001$) и сильная отрицательная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ($r = -0,456$, $p < 0,001$). Тяжелая почечная недостаточность независимо от ФВ оказалась независимым фактором риска увеличения всех перечисленных маркеров ($p < 0,001$), однако повышение уровня реналазы и снижение ФВ были единственными независимыми факторами риска повышения уровня BNP и цистатина С ($p < 0,001$). Результаты, полученные после многопараметрических статистических корректировок, оказались идентичными [18].

Рекомбинантная реналаза значительно улучшала показатели при экспериментальной СН у взрослых крыс, вызванной перегрузкой давления вследствие поперечного сужения аорты. Посредством регулирования передачи сигналов через 2 основных сигнальных пути митогенактивируемой протеинкиназы ФВ ЛЖ оставалась стабильной. Полученные результаты демонстрируют, что в будущем, возможно, экзогенная рекомбинантная реналаза окажется новым биологическим препаратом для лечения пациентов с СН [19].

Заключение

На сегодняшний день в арсенале биомедицинской науки находится большое количество современных биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения воспалительных процессов и формирования фиброзной ткани в сердце, а также характера поражения других органов и систем человеческого организма [20].

Данные, полученные в результате исследований животных и людей, показали, что относительно недавно открытый белок реналаза играет ключевую роль в метаболизме катехоламинов и кардиопротективных процессах. Дальнейшее изучение структуры и функции реналазы, а также будущие клинические исследования позволят определить диагностическую, прогностическую и, возможно, терапевтическую значимость данного биологического маркера.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Boorsma E.M., Ter Maaten J.M., Damman K. et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(10):641–55. PMID: 32415147. DOI: 10.1038/s41569-020-0379-7.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины* 2018;8(5):333–45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arhiv" vnutrennej mediciny = Archive of Internal Medicine* 2018;8(5):333–45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. (In Russ.)].
- Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А. и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив* 2019;91(9):145–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. [Aliyeva A.M., Baykova I.E., Kislyakov V.A. et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(9):145–9. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000226. (In Russ.)].
- Desir G.V. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renin. *Kidney Int* 2009;76(4):366–70. PMID: 19471322. DOI: 10.1038/ki.2009.169.
- Skrzypczyk P., Okarska-Napiera A.M., Stelmazczyk-Emmel A. et al. Reninase in children with chronic kidney disease. *Biomarkers* 2019;24(7):638–44.

- PMID: 31293181.
DOI: 10.1080/1354750X.2019.1642957.
6. Martynowicz H., Czerwińska K., Wojakowska A. et al. Renalase and hypertension-demographic and clinical correlates in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021;25(2):669–75. PMID: 32761534. DOI: 10.1007/s11325-020-02157-3.
 7. Wang Y., Safirstein R., Velazquez H. et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling. *J Cell Mol Med* 2017;21(7):1260–5. PMID: 28238213. DOI: 10.1111/jcmm.13062.
 8. Северина И.С., Федченко В.И., Веселовский А.В. и др. История реналазы от аминоксидазы до α-NAD(P)-H-оксидазы/аномеразы. *Биомедицинская химия* 2015;61(6):667–79. DOI: 10.18097/PBMC20156106667. [Severina I.S., Fedchenko V.I., Veselovsky A.V. et al. History of renalase from amine oxidase to α-NAD(P)-H-oxidase/anomerase. *Biomedicinskaya himiya = Biomedical Chemistry* 2015;61(6):667–79. DOI: 10.18097/PBMC20156106667. (In Russ.)].
 9. Li Y., Wu W., Liu W. et al. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: A promising therapeutic target. *Biomed Pharmacother* 2020;131:e110712. PMID: 32916539. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110712.
 10. Guo X., Wang L., Velazquez H. et al. Renalase: its role as a cytokine, and an update on its association with type 1 diabetes and ischemic stroke. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(5):513–8. PMID: 24992568. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000044.
 11. Desir G.V., Peixoto A.J. Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(1):22–8. PMID: 24137013. DOI: 10.1093/ndt/gft083.
 12. Wisniewska M., Serwin N., Dziedziczko V. et al. Renalase in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2021;10(4):680. PMID: 33578719. DOI: 10.3390/jcm10040680.
 13. Gu R., Lu W., Xie J. et al. Renalase deficiency in heart failure model of rats – a potential mechanism underlying circulating norepinephrine accumulation. *PLoS One* 2011;6(1):e14633. PMID: 21297953. DOI: 10.1371/journal.pone.0014633.
 14. Ghosh S.S., Krieg R.J., Sica D.A. et al. Cardiac hypertrophy in neonatal nephrectomized rats: the role of the sympathetic nervous system. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):367–77. *PLoS One* 2011;6(1):e14633. PMID: 18797934. DOI: 10.1371/journal.pone.0014633.
 15. Farzaneh-Far R., Desir G.V., Na B. et al. A functional polymorphism in renalase (Glu37Asp) is associated with cardiac hypertrophy, dysfunction and ischemia: data from the heart and soul study. *PLoS One* 2010;5(10):e13496. PMID: 20975995. DOI: 10.1371/journal.pone.0013496.
 16. Li X., Huang R., Xie Z. et al. Renalase, a new secretory enzyme: Its role in hypertensive-ischemic cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2014;20:688–92. PMID: 24762661. DOI: 10.12659/MSM.890261.
 17. Stojanovic D., Mitic V., Stojanovic M. et al. The Discriminatory Ability of Renalase and Biomarkers of Cardiac Remodeling for the Prediction of Ischemia in Chronic Heart Failure Patients with the Regard to the Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:e691513. PMID: 34395559. DOI: 10.3389/fcvm.2021.691513.
 18. Stojanovic D., Mitic V., Stojanovic M. et al. The partnership between renalase and ejection fraction as a risk factor for increased cardiac remodeling biomarkers in chronic heart failure patients *Curr Med Res Opin* 2020;36(6):909–19. PMID: 32297799. DOI: 10.1080/03007995.2020.1756233.
 19. Wu Y., Quan C., Yang Y. et al. Renalase improves pressure overload-induced heart failure in rats by regulating extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 signaling. *Hypertens Res* 2021;44(5):481–8. PMID: 33420473. DOI: 10.1038/s41440-020-00599-6.
 20. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum* 2021;23(6):522–6. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606. [Alieva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum* 2021;23(6):522–6. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200606. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Алиева А.М.: дизайн статьи, поиск источников литературы, написание текста;
Батов М.А.: написание текста, поиск источников литературы;
Воронкова К.В.: научная консультация;
Эттингер О.А.: редактирование статьи, поиск источников литературы;
Валиев Р.К.: поиск источников литературы, редактирование статьи;
Никитин И.Г.: утверждение финального варианта статьи.

Authors' contributions:

Alieva A.M.: article design, search for literary sources, text writing;
Batov M.A.: writing text, searching for literary sources;
Voronkova K.V.: scientific consultation;
Ettinger O.A.: editing the article, searching for literary sources;
Valiev R.K.: search for literary sources, editing the article;
Nikitin I.G.: approval of the final version of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Алиева / A.M. Alieva: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>
М.А. Батов / M.A. Batov: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>
К.В. Воронкова / K.V. Voronkova: <https://orcid.org/0000-0003-1111-6378>
О.А. Эттингер / O.A. Ettinger: <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>
Р.К. Валиев / R.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>
И.Г. Никитин / I.G. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.
Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки в рамках государственного задания ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (№ госрегистрации НИР АААА-А18-118040390145-2).

Financing. The authors declare no funding for this study. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Pirogov Russian National Research Medical University (registration number NIR АААА-А18-118040390145-2).

Статья поступила: 30.09.2021. **Принята к публикации:** 12.11.2021.

Article submitted: 30.09.2021. **Accepted for publication:** 12.11.2021.

ПАТОЛОГИЯ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА И МЯГКИХ ТКАНЕЙ – КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, В.Т. Тимофеев, Д.В. Абельдяев

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

Болевой синдром в плече встречается у каждого 5-го взрослого и является 2-й по частоте причиной обращения за первичной медицинской помощью среди всех мышечно-скелетных заболеваний. Группа локальных причин болевого синдрома в области плеча остается самой распространенной. Отправной точкой для дифференциального поиска служит возраст пациента. Для лиц моложе 40 лет наиболее характерны нестабильность сустава (вывихи/подвывихи), а также легкое повреждение мышц вращательной манжеты плеча вследствие травм. У пациентов старше 40 лет имеется повышенный риск тяжелых хронических заболеваний указанных мышц, адгезивного капсулита и остеоартрита плечевого сустава. Лечение патологии плечевого сустава и мягких тканей носит нозологическую направленность и должно быть патогенетически обосновано. Хондрорепа­ранты – новый класс препаратов на основе гиалуроновой кислоты, модифицированной низкомолекулярными соединениями методом твердофазной стабилизации. При физической стабилизации (механосинтезе) гиалуроновой кислоты не применяются химические «сшиватели», что обеспечивает их хорошую переносимость и высокую безопасность. Модифицированная гиалуроновая кислота в формулах Гиалрипайер имеет ряд структурных особенностей и не распознается тканевыми гиалуронидазами, вследствие чего замедляется ее биodeградация в тканях. В состав формулы Хондрорепа­рант Гиалрипайер-10 входят гиалуроновая кислота, аскорбилфосфат, цинк, цистеин и глутатион; в состав Хондрорепа­рант Гиалрипайер-02 – гиалуроновая кислота, аскорбилфосфат, L-пролин, L-лизин и глицин. Использование внутрисуставного и периартикулярного введения гиалуроновой кислоты может быть эффективным в рамках комплексной патогенетической терапии патологии плеча и мягких тканей.

Ключевые слова: патология плечевого сустава, болевой синдром, тендинит, вращательная манжета плеча, разрывы, синдром субакромиального соударения, импинджмент-синдром, диагностические тесты, патогенетическая терапия, ортобиологическая терапия, гиалуроновая кислота, хондрорепа­рант, Гиалрипайер

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Тимофеев В.Т. и др. Патология плечевого сустава и мягких тканей – клинические варианты, современные возможности патогенетической терапии. Клиницист 2021;15(1–4)–K652. DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K652.

Pathology of the shoulder joint and soft tissues: clinical variants, current capabilities of pathogenesis-directed therapy

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, V.T. Timofeev, D.V. Abeldyaev

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

Contacts: Natalia Grigorievna Pravdyuk pravda547@yandex.ru

Pain syndrome in the shoulder occurs in every 5th adult and is the 2nd most frequent reason for seeking primary medical care among all musculoskeletal disorders. Group of local causes of pain syndrome in the shoulder area. The starting point for differential search is patient's age. For persons younger than 40, the most common causes are joint instability (dislocations/subluxations), as well as mild damage of the rotator cuff muscles due to injury. Patients older than 40 have an increased risk of severe chronic disorders of the above-mentioned muscles, adhesive capsulitis, and osteoarthritis

of the shoulder joint. Treatment of shoulder joint and soft tissue pathology is nosological in nature and has to be justified by pathogenesis. Chondroreparants are a new class of pharmaceuticals based on hyaluronic acid modified by low molecular weight compounds using solid-phase stabilization. During physical stabilization (mechanosynthesis) of hyaluronic acid, chemical crosslinkers are not used, which leads to high tolerability and safety. Modified hyaluronic acid in Hyalrepair formulas has a number of structural features leading to its slower biodegradation in the tissues. Chondroreparant Hyalrepair-10 consists of hyaluronic acid, ascorbyl phosphate, zinc, cysteine, and glutathione; Hyalrepair-2 consists of hyaluronic acid, ascorbyl phosphate, L-proline, L-lysine, and glycine. Use of intra-joint and periarthral injection of hyaluronic acid can be an effective approach in combination pathogenesis-directed therapy of the shoulder and soft tissues.

Key words: shoulder joint pathology, pain syndrome, tendinitis, rotator cuff, tears, subacromial impingement syndrome, diagnostic tests, pathogenesis-directed therapy, orthobiologic therapy, hyaluronic acid, chondroreparant, Hyalrepair

Citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T. et al. Pathology of the shoulder joint and soft tissues: Clinical variants, current capabilities of pathogenesis-directed therapy. *Klinitsist = The Clinician* 2021;15(1–4)–K652. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2021-15-1-4-K652.

Введение

Болевой синдром в плече является 2-й по частоте причиной обращения за первичной медицинской помощью среди всех пациентов с мышечно-скелетными заболеваниями. Группа локальных причин болевого синдрома в области плеча является самой распространенной.

Возраст пациента зачастую определяет спектр патологии — травма вращательной манжеты плеча (ВМП) часто наблюдается у молодых людей, тогда как адгезивный капсулит (АК), остеоартрит распространены в среднем и пожилом возрасте.

Патология вращательной манжеты плеча

Патология ВМП — континуум патологических состояний, от тендинитов, частичного и полного разрывов сухожилий до артропатии. При травматическом генезе повреждения манжеты имеет место одномоментная травма с падением на верхнюю конечность, прямой удар в область плечевого сустава или вывих плеча. Дегенеративный генез повреждения ротаторной манжеты плеча обусловлен снижением механической прочности сухожилий, и на этом фоне незначительные нагрузки (резкий взмах рукой при попытке сохранить равновесие, встряхивание одежды и т. д.) ведут к повреждению манжеты. Факторами риска разрывов сухожилий являются также возраст, курение, гиперхолестеринемия, нарушения осанки и профессиональные перегрузки доминантной руки. Выделяют 4 вида повреждений: 1) частичное — внесуставное или чаще внутрисуставное повреждение части сухожилия надостной мышцы; 2) локальное — повреждение сухожилия надостной мышцы, проходящее через всю его толщину; 3) обширное — вовлечение сухожилий надостной, частичное или полное повреждение сухожилий подостной и малой круглой мышц; 4) чрекозное — отрыв костного фрагмента большого бугорка плечевой кости с прикрепляющимися к нему сухожилиями мышц ротаторной манжеты плеча (как альтернатива локальному или обширному повреждению) [1].

Разрывы структур ВМП могут иметь и бессимптомное течение. Ультразвуковой скрининг у 237 бессимптомных лиц выявил 17,3 %-ную одностороннюю распространенность разрывов ВМП. Повозрастная распространенность составляла 20 % у пациентов 60–69 лет и 40,7 % среди лиц в возрасте 70 лет и старше [2]. Связь бессимптомных разрывов с возрастом позволяет думать о разрывах как о составляющей естественного процесса старения [3]. Распространенность повреждений ВМП у пациентов с симптомами составляет до 64 %. В клинической картине заболевания доминируют боль и нарушение активных движений (при сохранности пассивных движений) с участием вовлеченных мышц. Оценка состояния сухожилий мышц ВМП и других структур сустава на этапе физикального осмотра сводится к проведению диагностических тестов (табл. 1). Вспомогательное диагностическое значение имеет проведение резистивных активных тестов с участием врача (табл. 2) [4, 5].

Усугубление боли и уменьшение мышечной силы плеча предвещают возникновение или увеличение размера существующих разрывов. Для выявления слабости мышц, которая может возникнуть в результате разрыва ВМП или тендинита, необходимо провести тесты на оценку мышечной силы. Течение синдрома повреждения ВМП может осложняться развитием вторичного АК. Верификация надрыва/разрыва сухожилий проводится с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии.

Синдром субакромиального соударения (импинджмент-синдром)

Этот синдром связан со сдавливанием и воспалением сухожилия надостной мышцы при его прохождении через субакромиальное пространство, сопровождается болью и ограничением движений при отведении руки. Субакромиальное пространство представлено головкой плечевой кости снизу, передним краем и нижней поверхностью передней трети акромиона, коракоакромиальной связкой и акромиально-ключичным суставом

Таблица 1. Оценка состояния анатомических структур области плеча на основании скрининговых диагностических тестов

Table 1. Evaluation of the condition of anatomic structures in the shoulder area based on screening diagnostic tests

Боль, ограничение движений Pain, limited movement	Пораженная структура Affected structure
Отведение руки (средний сектор дуги Дауборна) Arm abduction (median sector of the coracoacromial arch)	Сухожилие надостной мышцы. Субакромиальная сумка Supraspinatus tendon. Subacromial bag
Максимальный подъем руки вверх (верхний сектор дуги Дауборна) Maximal vertical arm elevation (upper sector of the coracoacromial arch)	Ключично-акромиальный сустав Acromioclavicular joint
Наружная ротация (попытка причесаться) External rotation (attempt to brush hair)	Сухожилия подостной и малой круглой мышц Tendons of the infraspinatus and teres minor muscles
Внутренняя ротация (попытка завести руку за спину) Internal rotation (attempt to bring the arm behind the back)	Сухожилие подлопаточной мышцы Tendon of the subscapularis muscle
Сгибание в локтевом суставе и супинация предплечья (подъем тяжести, поворот ключа в двери кнаружи) Elbow joint flexion and forearm supination (heavy load picking, external rotation of a key in a lock)	Сухожилие двуглавой мышцы плеча Tendon of the bicep
Нарушенность (болезненность и/или ограниченность) всех видов движения All movements are abnormal (painful and/or limited)	Поражение капсулы (или собственно плечевого сустава) Capsule (or the shoulder joint) injury
Боль в области плечевого сустава, не связанная с движениями в плечевом суставе Pain in the shoulder joint area not associated with any movements in the joint	Плексит, синдром грудного выхода Plexitis, thoracic outlet syndrome

Таблица 2. Оценка состояния анатомических структур области плеча на основании резистивных активных диагностических тестов

Table 2. Evaluation of the condition of anatomic structures in the shoulder area based on active resistance diagnostic tests

Активность Activity	Диагностика Diagnosis
Сопротивление активному отведению и разгибанию в плечевом суставе Resistance to active abduction and extension in the shoulder joint	Оценивается состояние сухожилий надостной мышцы. Отрицательный результат теста при положительном тесте дуги Дауборна (боль в среднем секторе) свидетельствует о поражении субакромиальной сумки Evaluation of the condition of the supraspinatus muscle tendons. Negative result for positive painful arc test (pain in the median sector) indicates injury of the subacromial bag
Сопротивление активной наружной ротации в плечевом суставе (врач оказывает противодействие отведению предплечья, придерживая локоть пациента) Resistance to active external rotation in the shoulder joint (doctor resists forearm abduction holding patient's elbow)	Оценивается состояние сухожилий подостной и/или малой круглой мышц. Возникающая в момент напряжения боль в области плечевого сустава свидетельствует о патологии сухожилий этих мышц Evaluation of the condition of the infraspinatus and/or teres minor muscles. Pain at the time of muscle contraction indicates pathology of the tendons of these muscles
Сопротивление активной внутренней ротации в плечевом суставе (врач оказывает противодействие приведению предплечья, стабилизируя локоть пациента) Resistance to active internal rotation in the shoulder joint (doctor resists adduction of the forearm stabilizing patient's elbow)	Оценивается состояние сухожилия подлопаточной мышцы Evaluation of the condition of the subscapularis muscle tendon

сверху. Высота пространства между акромионом и головкой плечевой кости, определяемая при рентгенографии, колеблется от 1,0 до 1,5 см. Между 2 костными структурами расположены сухожилия вращающей

манжеты, сухожилие длинной головки двуглавой мышцы, суставная сумка и коракоакромиальная связка. Любая аномалия, нарушающая взаимоотношения субакромиальных структур, может привести к импинджменту

[6]. Описаны 3 стадии синдрома столкновения: 1-я характеризуется отеком и кровоизлиянием в субакромиальную сумку и манжету плеча. Обычно выявляется у пациентов младше 25 лет. На 2-й стадии возникают необратимые изменения, такие как фиброз и тендинит ВМП, которые обычно обнаруживаются у пациентов в возрасте от 25 до 40 лет. 3-я стадия характеризуется частичным или полным разрывом ВМП и встречается в старшей возрастной группе [7].

В клинической диагностике синдрома субакромиального соударения используют тесты Нира и Хоукинса, при которых вызываются сдавление субакромиальных структур (дополнительное прижатие их головкой плечевой кости к нижней поверхности акромиона) и воспроизведение таким образом характерного болевого синдрома. Тест Нира выполняют так: одной рукой врач фиксирует лопатку пациента, а другой поднимает его вытянутую руку под углом, средним между передним сгибанием и отведением. При этом происходит пассивное сдавление структур под передней частью акромиона. Боль при выполнении этого движения свидетельствует о субакромиальном синдроме. Тест Хоукинса: при сгибании руки пациента под углом 90° в локтевом и плечевом суставах производят дополнительную внутреннюю ротацию в плечевом суставе путем форсированного давления на локтевой сустав снизу. Появление боли в этот момент свидетельствует о поражении субакромиальных структур. Помимо функциональных тестов в диагностике субакромиального синдрома используют пробное введение анестетика в субакромиальную сумку. Если после процедуры боли при выполнении активных и пассивных движений полностью исчезают, диагноз субакромиального синдрома считают обоснованным [8].

Для оценки анатомических структур плеча необходимо выполнение стандартных рентгенограмм, включающих изображения внутренней и внешней ротации, подмышечной области и выходного отверстия надостной мышцы, а также исследование Y-образной проекции. При рентгенографии можно выявить характерные изменения ВМП, включая субакромиальные остеофиты, субакромиальный склероз, кистозные изменения большей бугристости и сужение расстояния между акромионом и головкой плеча. Магнитно-резонансная томография позволяет детализировать потенциальные места субакромиального столкновения через выходное отверстие надостной мышцы. Оссификация коракоакромиальной связки лучше всего визуализируется в косой сагиттальной плоскости. При наличии субакромиального/субдельтовидного бурсита толщина суставной сумки составляет более 3 мм; также отмечается наличие жидкости медиальнее акромиально-ключичного сустава и в передней части бursy. Обычно магнитно-резонансная томография проводится с приведенной рукой, однако эта проекция не воссоздает позицию столкновения [9, 10].

Нестабильность плечевого сустава

Нестабильность плечевого сустава часто возникает у молодых людей. Плечевой сустав очень подвижен, имеет широкий диапазон движений. Нестабильность — это патологический процесс, который включает симптоматическое увеличение смещения головки плечевой кости относительно суставной губы. Привычные вывихи плеча могут стать 1-м симптомом гипермобильного синдрома, а также наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани: Элерса-Данлоса, синдрома Марфана. Генерализованная гипермобильность суставов может быть ведущим признаком как недифференцированной дисплазии соединительной ткани, так и частью дифференцированных синдромов. Гипермобильность оценивают в баллах: 1 балл означает патологическое переразгибание в 1 суставе на одной стороне. Максимальная величина показателя с учетом 2-сторонней локализации — 9 баллов (8 — за 4 первых пункта и 1 — за 5-й пункт). Показатель от 4 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности.

Адгезивный капсулит

Адгезивный капсулит следует рассматривать как один из вариантов комплексного регионального болевого синдрома (синдром «плечо-кисть»), который отличается от тендинитов отсутствием дегенеративного компонента в патогенезе, диффузностью поражения капсулы плечевого сустава, ее фиброзом, вовлечением костных структур в виде регионарного остеопороза. Встречается в 2 % случаев, чаще болеют женщины. Различают идиопатический (первичный) и вторичный АК. Последний возникает после травмы, длительной иммобилизации верхней конечности, на фоне сахарного диабета (чаще инсулинозависимого), при остром нарушении мозгового кровообращения, туберкулезе легких, опухолевом процессе. При АК синовиальная оболочка сустава в процесс не вовлекается, воспалительные изменения в суставе минимальны. Для АК характерны боль, которая нарушает ночной сон, является выраженной в передней или средней дельтовидной области, усиливается при движении руки, а также нарастание ограничения объема всех видов движения (активных и пассивных).

В течении АК выделяют III стадии: I стадия длится от 2 до 4 мес с постепенным нарастанием болевого синдрома, особенно в ночное время, без ограничения движений в суставе. Постепенно присоединяются ограничения активных и пассивных движений в следующей последовательности: наружная ротация — отведение — внутренняя ротация. Имеют место отек, тугоподвижность в лучезапястном суставе и мелких суставах кисти. Продолжительность II стадии заболевания составляет 3–5 мес. Она характеризуется уменьшением болевого синдрома в покое, возникновением его только при движениях. На III стадии объем движений восстанавливается (2–3 мес). Общая продолжительность заболевания составляет 10–12 мес, а инструментальная

диагностика направлена на исключение других возможных причин поражения плечевого сустава. Обязательным условием для постановки диагноза «АК» являются нормальные показатели скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка [5].

Лечение патологии плечевого сустава, связанной с повреждением ротаторной манжеты плеча

В лечении патологии плечевого сустава, ассоциированной с повреждением ротаторной манжеты плеча, и синдрома субакромиального соударения используются консервативные и хирургические методы. За последнее десятилетие было опубликовано несколько систематических обзоров, где сравнивалась эффективность лечения по ряду критериев исхода, включая боль, диапазон движений, функциональные ограничения и возвращение к работе.

Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты могут быть полезны в краткосрочной перспективе людям с острым тендинитом/субакромиальным бурситом [11]. М. Petri и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировали эффективность перорального приема напроксена [12]. Однако большинство авторов не рекомендуют изолированный прием подобных препаратов при указанных состояниях.

Инъекции глюкокортикоидов (ГКС) в субакромиальное пространство и физиотерапевтические методы, часто в комплексе, составляют основу консервативного лечения патологии ротаторной манжеты. С.А. Cummins и соавт. проспективно оценивали результаты 100 пациентов, у которых вводимые ГКС сочетались с лечебным курсом физиотерапии [13]. 79 % пациентов в последующие 2 года не нуждались в хирургическом вмешательстве, однако 30 % больных продолжали испытывать боль в плече.

W. Dong и соавт. провели систематический обзор PRISMA и метаанализ различных вариантов лечения субакромиального синдрома [14]. Они пришли к выводу, что лечебная физкультура, иглоукалывание, ультразвуковая терапия, лечение импульсным электромагнитным полем и инъекции ГКС уменьшают боль в указанной группе больных. Однако любой из представленных методов лечения в сочетании с лечебной физкультурой демонстрирует наилучший результат.

В последние годы все активнее применяются методы ортобиологии. Под ортобиологией подразумевается использование биологических веществ, восстанавливающих поврежденные анатомические структуры при заболеваниях костно-мышечной системы — вариант патогенетической терапии [15]. В эту группу входят обогащенная тромбоцитами плазма (Platelet rich plasma — PRP), стволовые клетки, факторы роста и гиалуроновая кислота (ГК). Недавний метаанализ 18 исследований продемонстрировал убедительные доказательства

в поддержку использования PRP для лечения тендинопатии [16]. ГК, компонент синовиальной жидкости, является еще одним ортобиологическим препаратом, который был предложен для лечения патологии плечевого сустава и мягких тканей. Ранние исследования, сравнивающие инъекцию ГК с ГКС и инъекцию плацебо, не показали симптоматического или функционального улучшения пациентов с субакромиальным поражением [17]. Однако обзор 11 исследований показал, что внутрисуставное введение ГК эффективно при синдроме субакромиального соударения в сочетании с разрывами ВМП [20].

Хондрорепа­ранты — новый класс препаратов на основе ГК, модифицированной низкомолекулярными соединениями методом твердофазной стабилизации. При физической стабилизации (механосинтезе) ГК не применяются химические сшиватели, что обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность препаратов. Среднемолекулярная ГК массой 3,0 МДа высокой степени очистки стабилизируется при одновременном воздействии сверхвысокого давления и сдвиговой деформации (скручивании) и сшивается в механополимер с помощью «мостиков» из аскорбилфосфата (химически стабильной формы аскорбиновой кислоты). Дальнейшее изменение пространственной структуры ГК обеспечивается нашиванием биоактивных компонентов — аминокислот и олигопептидов. Таким образом, макрокомплекс представляет собой локальное депо активных элементов с пролонгированным действием. Вследствие неферментного гидролиза в течение 3 нед происходит постепенное высвобождение активных компонентов и запускаются каскадные механизмы репарации соединительной ткани. Сотрудники Международного научно-исследовательского центра инновационных технологий «МАРТИНЕКС» и института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова разработали серию уникальных формул с запатентованным составом «Гиалрипайер» для внутрисуставного введения (в шприце) и внесуставных инъекций (во флаконах) [19].

Модифицированная ГК в формулах Гиалрипайер имеет ряд структурных особенностей и не распознается тканевыми гиалуронидазами, вследствие чего замедляется ее биodeградация в тканях. Период биodeградации Гиалрипайер в несколько раз превышает подобный показатель нативной ГК. Поскольку механополимер стабилизирован без ковалентных химических связей, макрокомплекс не является новым химическим соединением, его эффекты реализуются через действие отдельно взятых компонентов состава. ГК в обеих формулах препаратов Хондрорепа­рант Гиалрипайер (ХР-02, ХР-10) играет типичную роль лубриканта и регулирует состояние синовиальной среды и гиалинового хряща. Аскорбилфосфат также содержится в обеих формулах и выполняет несколько функций: сшивающего агента между цепями ГК, ингибитора

гиалуронидаз и антиоксиданта. Остальные компоненты 2 формул препаратов принципиально различны, что объясняет разницу клинических эффектов при их применении [20].

ХР-02 помимо ГК и аскорбилфосфата содержит *L*-пролин, *L*-лизин и глицин. Пролин – протеиногенная аминокислота, участвующая в синтезе коллагена и обладающая антиоксидантными свойствами. Аминокислота лизин также обладает протеиногенными свойствами, за счет которых стимулирует синтез и формирование коллагена и эластина. Глицин участвует в синтезе коллагена и улучшает процессы регенерации. В совокупности ХР-02 оказывает репаративное действие и способствует восстановлению матрикса соединительной ткани. В состав ХР-10 помимо модифицированной ГК входят цинк, который замедляет передачу болевого импульса за счет участия в синтезе и распаде трансммиттеров, повышая тем самым болевой порог, аскорбилфосфат натрия, *L*-цистеин, *L*-глутатион – триада активных антиоксидантов с внеклеточной и внутриклеточной синергической активностью.

В доклинических исследованиях проводилась оценка репаративных свойств препаратов в условиях *in vivo* на крысах-самцах линии Вистар. Формировались 2 патологические модели – травма сустава и воспаление в суставе (в полость сустава однократно вводили 0,02 мл стерильного 1,5 %-ного раствора лиофилизированного липополисахарида *Escherichia coli* на физрастворе). Животным обеих моделей двукратно вводили в полость сустава с 3-дневным интервалом ХР-02 или ХР-10. Животным контрольной группы – нативную ГК. Часть животных выводили из эксперимента на сроке формирования патологических изменений в суставах для гистологического подтверждения факта моделирования. 2-я серия выведения проводилась на 7-е сут после курса инъекций с последующим морфологическим исследованием образцов гиалинового хряща. Авторы сделали вывод, что ХР-02 и ХР-10 обладают выраженным репаративным эффектом: ускоряют восстановление хрящевой ткани из полнослойных дефектов при обоих типах патологического процесса [21].

Препарат «Гиалрипайер Хондрорепарат» выпускается в шприцах 2,0 мл (концентрация ГК – 1,5 %) и во флаконах 5,0 мл (концентрация ГК – 0,8 %). Во 2 случае ГК имеет невысокую концентрацию (0,8 %), а также низкую вязкость, благодаря чему легко вводится в мягкие ткани и места прикрепления сухожилий.

Первое открытое исследование эффективности периартикулярного введения ГК проведено врачами спортивной медицины [22]. В пилотном моноцент-

ровом проспективном неконтролируемом открытом исследовании II фазы изучали эффективность и безопасность препарата при энтезопатиях различной локализации. При тендинитах ВМП препарат вводили субакромиально, в субдельтовидное пространство, в дельтовидную мышцу, в область большого и малого бугорков плечевой кости. В случае обострения заболевания на первых процедурах до стихания боли вводили ГХ-10, далее – ГХ-02 в дозе $\leq 0,5$ мл на 1 «точку» инъекции, 4–6 процедур на курс с интервалом 2–3 нед, в случаях хронического варианта течения применяли монотерапию ГХ-02. У всех больных отмечены регресс болевого синдрома и восстановление функций суставов.

В 2019 г. проведено клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности совместного применения 2 форм Хондрорепаративных для внутрисуставного и внесуставного введения при комплексном лечении пациентов с патологией плечевого сустава [23]. Лечебный курс состоял из 3 введений с интервалом в 14 дней (1 инъекция ХР-10 и 2 инъекций ХР-02). Динамика альгофункциональных показателей (визуальная аналоговая шкала, функциональные тесты) наблюдалась в 1, 15, 30-й дни. Авторы демонстрируют значимую анальгетическую (уменьшение боли в 5 раз) эффективность и безопасность препарата при лечении болевого синдрома в плечевом суставе, ассоциированного с остеоартритом. Кроме этого, после комбинированного курса внутрисуставного, около- и внесуставного инъекционного лечения ОА плечевого сустава с импинджмент-синдромом и стойкой контрактуры плечевого сустава наблюдалось увеличение объема движений в плечевом суставе в 1,75–2 раза. Включение препарата «Хондрорепарат Гиалрипайер» в комплексную терапию указанной группы больных позволило купировать болевой синдром, увеличить объем движений в плечевом суставе и отсрочить или избежать оперативного лечения.

Заключение

Таким образом, учитывая необходимость длительной терапии болевого синдрома при патологии области плеча, потребность в максимальном продлении функциональной активности пациента и контроле болевого синдрома, необходимо обеспечить эффективность и безопасность проводимого лечения, в том числе у пациентов с коморбидной патологией, кому противопоказаны нестероидные противовоспалительные препараты и ГКС. Это достигается комплексным применением лекарственной терапии, в том числе ортобиологического профиля, в сочетании с физиотерапевтическим лечением и лечебной физкультурой.

1. Аскерко Э.А. Классификация патологии ротаторной манжеты плеча. Вестник ВГМУ 2006;5(2):1–6. [Askerko E.A. Classification of rotator cuff pathology. Vestnik VGMU = Vestnik of the Vitebsk State Medical University 2006;5(2):1–6. (In Russ.)].
2. Kim H.M., Teefey S.A., Zelig A. et al. Shoulder strength in asymptomatic individuals with intact compared with torn rotator cuffs. J Bone Joint Surg Am 2009;91(2):289–96. DOI: 10.2106/JBJS.H.00219. PMID: 19181972.
3. Sambandam S.N., Khanna V., Gul A. et al. Rotator cuff tears: An evidence based approach. World J Orthop 2015;6(11):902–18. DOI: 10.5312/wjo.v6.i11.902. PMID: 26716086.
4. Koopman W.J. (ed.). Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology, 13th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997.
5. Hakim A., Clunie G., Hag I. Oxford handbook of rheumatology. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 2008.
6. Umer M., Qadir I., Azam M. Subacromial impingement syndrome. Orthop Rev (Pavia) 2012;4(2):18. DOI: 10.4081/or.2012.e18.
7. Neer C.S. 2nd. Impingement lesions. Clin Orthop Relat Res 1983;173:70–7. PMID: 6825348.
8. Бельский А.Г. Субакромиальный (impingement) синдром. Русский медицинский журнал 2005;(8):545–7. [Belskiy A.G. Subacromial (impingement) syndrome. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2005;(8):545–7. (In Russ.)].
9. House J., Mooradian A. Evaluation and management of shoulder pain in primary care clinics. South Med J 2011;103(11):1129–35. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e3181f5e85f.
10. Harrison A.K., Flatow E.L. Subacromial impingement syndrome. J Am Acad Orthop Surg 2011;19(11):701–8. DOI: 10.5435/00124635-201111000-00006.
11. Kulkarni R., Gibson J., Brownson P. et al. Subacromial shoulder pain. Shoulder Elbow 2015;7(2):135–43. DOI: 10.1177/1758573215576456. PMID: 27582969.
12. Petri M., Dobrow R., Neiman R. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the treatment of the painful shoulder. Arthritis Rheum 1987;30(9):1040–5. DOI: 10.1002/art.1780300911. PMID: 19095464.
13. Cummins C.A., Sasso L.M., Nicholson D. Impingement syndrome: temporal outcomes of nonoperative treatment. J Shoulder Elbow Surg 2009;18(2):172–7. DOI: 10.1016/j.jse.2008.09.00. PMID: 19095464.
14. Dong W., Goost H., Lin X.B. et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: A PRISMA systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94(10): PMID: 25761173. DOI: 10.1097/MD.0000000000000510.
15. Dhillon M.S., Behera P., Patel S. et al. Orthobiologics and platelet rich plasma. Indian J Orthop 2014;48(1):1–9. DOI: 10.4103/0019-5413.125477. PMID: 24600055.
16. Fitzpatrick J., Bulsara M., Zheng M.H. The effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of tendinopathy: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Am J Sports Med 2017;45(1):226–33. DOI: 10.1177/0363546516643716. PMID: 27268111.
17. Penning L.I., de Bie R.A., Wälenskamp G.H. The effectiveness of injections of hyaluronic acid or corticosteroid in patients with subacromial impingement: a three-arm randomised controlled trial. J Bone Joint Surg Br 2012;94(9):1246–52. PMID: 22933498. DOI: 10.1302/0301-620X.94B9.28750.
18. Osti L., Buda M., Buono A.D. et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. Muscles Ligaments Tendons J 2016;5(4):270–5. DOI:10.11138/mltj/2015.5.4.270. PMID: 26958534.
19. Шавловская О.А., Михайлова Н.П., Погодина М.А. Хондропротектор нового поколения Гиалрипайер хондрорепарат в терапии болевых синдромов различной этиологии. Русский медицинский журнал 2015;(16): 932. [Shavlovskaya O.A., Mikhailova N.P. Pogodina M.A. Chondroprotector of a new generation Hyalrepair chondroreparant in treatment of pain syndromes of different etiology. Russkiy meditsinskiy zhurnal 2015;(16):932–7. (In Russ.)].
20. Хабаров В.Н., Селянин М.А., Михайлова Н.П. Инновационные технологии в инъекционной косметологии с точки зрения биоорганической химии: линия «Гиалрипайер». Вестник эстетической медицины 2010;9(2): 25–32. [Khabarov V.N., Selyanin M.A., Mikhaylova N.P. Innovative technologies in injection cosmetology from the point of view of bioorganic chemistry: Hyalrepair line. Vestnik esteticheskoy meditsiny = Herald of Esthetic Medicine 2010;9(2):25–32. (In Russ.)].
21. Перова Н.М., Мнихович М.В., Сон Г.В. и др. Исследование по влиянию препаратов на регенеративные процессы суставного хряща после внутрисуставного введения при моделировании патологии у животных. ФГБУ ВНИИИМТ Росздравнадзора. Отчет 28/НИР-13-014 от 21.06.2013. [Perova N.M., Mnikhovich M.V., Son G.V. et al. Study of the effects of pharmaceuticals on regenerative processes of the joint cartilage after intra-joint injection in model pathology in animals. All-Russian Scientific Research and Experimental Institute of Medical Technologies. Report 28/NIR-13-014 from 21.06.2013. (In Russ.)].
22. Страхов М.А., Скороглядов А.В., Костив И.М. и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника 2013;2(1): 54–60. [Strakhov M.A., Skoroglyadov A.V., Kostiv I.M. et al. Use of hyaluronic acid bound to low molecular weight compounds in athletes with pain syndrome of extra-articular location. Poliklinika = Polyclinic 2013;2(1):54–60. (In Russ.)].
23. Лурье Д.М., Садыков Р.И. Дифференцированное применение гиалуронатов в лечении остеоартрита плечевого сустава. Поликлиника 2019;(3):54–8. [Lurie D.M., Sadykov R.I. Differential use of hyaluronates in treatment of shoulder joint osteoarthritis. Poliklinika = Polyclinic 2019;(3):54–8. (In Russ.)].

Вклад авторов:

Шостак Н.А.: дизайн статьи, утверждение финального варианта статьи;
 Правдюк Н.Г.: дизайн статьи, поиск источников литературы, написание текста;
 Тимофеев В.Т.: научная консультация;
 Абельдяев Д.В.: поиск источников литературы.

Authors' contribution:

Shostak N.A.: article design, approval of the final version of the article;

Pravdyuk N.G.: article design, search for literary sources, text writing;

Timofeev V.T.: scientific consultation;

Abeldyaev D.V.: search for literary sources.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.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>

В.Т. Тимофеев / V.T. Timofeev: <https://orcid.org/0000-0002-3805-5942>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Conflict of interests. The authors declare that this work, its theme, subject matter and content do not affect competing interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 22.12.2021. **Принята к публикации:** 31.12.2021.

Article submitted: 22.12.2021. **Accepted for publication:** 31.12.2021.

МАТЕРИАЛЫ

КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ*

VIII Всероссийской научно-практической
конференции «НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

27 марта 2021 г.
г. Москва

*Представленные тезисы не рецензировались и публикуются в оригинальной авторской редакции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление	ОБП — органы брюшной полости
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОГК — органы грудной клетки
АНА — антинуклеарные антитела	РА — ревматоидный артрит
АНФ — антинуклеарный фактор	РКТ — рентгеновская компьютерная томография
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела	РФ — ревматоидный фактор
АСЛО — антистрептолизин-О	РГ — рентгенография
АСТ — аспаратаминотрансфераза	СДЛА — среднее давление в легочной артерии
АФС — антифосфолипидный синдром	СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани
АЦЦП — антитела циклического цитруллинного пептида	СКВ — системная красная волчанка
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты	СМП — скорая медицинская помощь
ГКС — глюкокортикостероиды	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ГПА — гранулематоз с полиангиитом	СРБ — С-реактивный белок
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ССД — системная склеродермия
КТ — компьютерная томография	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
КФК — креатинфосфокиназа	УЗИ — ультразвуковое исследование
МПО — миелопероксидаза	ФК — функциональный класс
МРТ — магнитно-резонансная томография	ХБП — хроническая болезнь почек
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	ЧДД — частота дыхательных движений
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты	ЧСС — частота сердечных сокращений
ОАК — общий анализ крови	ЭхоКГ — эхокардиография
ОАМ — общий анализ мочи	Нв — гемоглобин
	Ig — иммуноглобулин

РЕДКАЯ ВИСЦЕРАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ
РЕВМАТОИДНЫХ УЗЕЛКОВЕ.Ю. Акулинушкина¹, Э.Ф. Исхакова¹,
Л.С. Костакова¹, В.А. Никифорова¹, С.П. Якупова²¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет»

Минздрава России;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства
здравоохранения Республики Татарстан», Казань
e-mail: katewenterly@gmail.com

Цель работы — представить дифференциальную диагностику образований в глазнице и легких у пациента с РА.

Материалы и методы. Пациент С., 45 лет, наблюдался с РА в течение 8 лет. За год до дебюта РА при плановой флюорографии обнаружено образование в левом легком, исключены туберкулез и онкология. Выставлен диагноз «абсцедирующая пневмония», проведена резекция левой доли легкого. Описание гистологического материала: бесструктурная некротическая ткань. У данного пациента РА манифестировал с поражения лучезапястных, пястно-фаланговых суставов, позже присоединились артриты плечевых, коленных суставов. В дебюте присутствовали снижение массы тела, общая слабость, субфебрильная температура. На РГ выявлены единичные эрозии в пястно-фаланговых, плюснефаланговых суставах. Несмотря на яркие клинические проявления РА, в течение нескольких лет РФ и АЦЦП оставались в пределах нормы. В течение 3 мес пациент находился на базисной терапии метотрексатом (20 мг/нед), но в связи с нежелательными реакциями препарат заменен на лефлуномид (20 мг/сут) с последующим достижением низкой активности заболевания (DAS-28–2,7).

Результаты. В феврале 2015 г. у пациента выявлен правосторонний выпотной плеврит. Исключались другие СЗСТ. Лабораторно: АНФ, АНЦА и антитела к ДНК — в норме. Впервые обнаружено повышение РФ и АЦЦП более 3 норм (до 183 МЕ/мл и 97 Ед/мл соответственно). После исключения туберкулеза и онкологических заболеваний плеврит расценили как внесуставное проявление РА, к терапии добавлен преднизолон (30 мг/сут) с последующим снижением до поддерживающей дозы. Отмечалась положительная динамика в отношении плеврального выпота. На фоне иммуносупрессивной терапии наблюдались рецидивирующие кожные сапрофитные инфекции, по поводу которых проводилась антибактериальная терапия с положительным эффектом. С начала 2018 г. на фоне низкой активности РА (DAS-28–2,9) пациента стали беспокоить боли в области левого глаза с нарастающими покраснением и гноетечением, на суставах кистей и локтях появились ревматоидные узелки. Данные РКТ: объемное образование в верхнелатеральных отделах левой глазницы размерами 32 × 10 × 22 мм, отек

параорбитальной клетчатки, по биопсии: участки некротизирующей ткани с окружающим валом эпителиоидных клеток и наружной фиброзной тканью с минимальной лимфоидной инфильтрацией. В связи с отсутствием эффекта от длительной консервативной терапии (бринзоламид + тимолол, хлоргексидин, тобрамицин, диклофенак натрия) в 2019 г. выполнена левосторонняя блефарорафия. При проведении РКТ ОГК выявлены множественные участки уплотнений с четкими контурами и деструктивными полостями в структуре. Учитывая выявленные изменения, проведено обследование для исключения ГПА (лорпатологии не выявлено, АНЦА — в норме). Клинически преобладали суставной синдром и поражение глаз, со стороны органов дыхания симптомов и объективных изменений не выявлено. Фтизиатром повторно исключен туберкулез. В связи с частыми инфекциями лефлуномид временно отменен с последующим обострением суставного синдрома. После исключения СЗСТ, IgG4-ассоциированных заболеваний, туберкулеза и онкологии предположено, что образования в глазнице и легких — это ревматоидные узелки висцеральной локализации. Повторная ревизия гистологического материала подтвердила хроническое гранулематозное воспаление. Пациенту запланировали терапию ГИБП (абатацепт — с учетом частых вторичных инфекционных осложнений у больного), но он скончался от инфаркта миокарда до начала данной терапии.

Заключение. По данным литературы, ревматоидные узелки в легких при РА выявляются на РКТ у 10–20 % пациентов, в большинстве случаев они бессимптомны, как у нашего пациента. Но в описанном клиническом случае у ревматоидных узелков, кроме легочной, выявлена более редкая локализация — в органах зрения. Это привело к значительному снижению качества жизни больного и потребовало проведения дополнительной дифференциальной диагностики с большим кругом заболеваний.

ПОЗДНЯЯ ДИАГНОСТИКА РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА ВЕДЕТ К НЕСВОЕВРЕМЕННОМУ НАЧАЛУ
СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ:

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А.А. Ансарова, Е.В. Калинина, Х.Ш. Ансаров

Кафедра факультетской терапии
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет» Минздрава России
e-mail: dr.ansarov@mail.ru

Цель работы — провести анализ клинического случая запоздалой диагностики РА, которая привела к существенной задержке рациональной терапии РА с применением иммунодепрессанта метотрексата, рекомендованного в качестве стартового препарата у пациентов с верифицированным диагнозом РА.

Материалы и методы. Проведены анализ медицинской документации и клиническое обследование пациентки А., 50 лет.

Результаты. Из анамнеза следует, что впервые боли в суставах кистей и утренняя скованность появились в апреле 2016 г. Больная обратилась к ревматологу в поликлинику, проведены стандартные обследования — клиническое, лабораторное и инструментальное. В анализах крови (апрель 2016 г.): лейкоциты — $6,4 \times 10^9$, СОЭ — 14 мм/ч, СРБ и РФ — отрицательные. При рентгенологическом обследовании кистей выявлено сужение межсуставных щелей, единичные кистовидные просветления, что расценено как остеоартроз суставов кистей I стадии. Рекомендован прием НПВП. В сентябре 2018 г. усилились боли и скованность в суставах кистей, появилась припухлость лучезапястных суставов. При осмотре отмечены экссудация и ограничение движений в лучезапястных суставах, болезненность при движениях и пальпации в области пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, положительный симптом «сжатия». Со стороны внутренних органов патологии при осмотре и последующем стандартном обследовании не выявлено. Лабораторное исследование крови: уровень лейкоцитов — $6,8 \times 10^9$, СОЭ — 46 мм/ч, СРБ — 24 мг/мл, РФ — 16 МЕ/мл, АЦЦП — 867,14 мл. Рентгенологическое исследование кистей: выявлено сужение суставных щелей, кистовидные просветления. Данные УЗИ суставов кистей: обнаружены единичные эрозии. Индекс активности заболевания DAS-28 (СОЭ) — 6,8 балла. Пациентке поставлен диагноз: РА серопозитивный (РФ+, АЦЦП+), развернутая клиническая стадия, активность — 3, рентгенологическая стадия — 2, ФК — 2. Назначена терапия метотрексатом (стартовая доза 10 мг/нед, эскалация — до 20 мг/нед), назначены НПВП по требованию. Через 6 мес от начала базисной терапии состояние пациентки значительно улучшилось: отмечалось уменьшение боли в суставах, исчезла экссудация, утренняя скованность сократилась, снизился индекс активности заболевания DAS-28 — до 4,2 балла, в анализах крови СРБ и РФ — отрицательные, АЦЦП — 167,8 Ед/мл. Состояние пациентки через 12 мес стабильное, индекс DAS-28—3,1 балла, что соответствует низкой активности РА. Переносимость терапии хорошая.

Заключение. Приведенный клинический пример демонстрирует типичные трудности, возникающие при диагностике РА на ранних стадиях заболевания у пациентов среднего и старшего возраста при наличии рентгенологических изменений, соответствующих признакам остеоартрита кистей. Поздняя диагностика связана и с отсутствием характерных для РА лабораторных сдвигов в дебюте заболевания. Следует отметить, что при первичном обращении не проведено исследование специфического для РА маркера АЦЦП. Недостаточно внимательно проанализирован характер

суставного синдрома. Не учтены такие важные признаки РА, как симметричность артрита, поражение мелких суставов кистей, длительность утренней скованности. Не проведено УЗИ или МРТ суставов. Таким образом, диагноз РА смогли установить лишь на развернутой клинической стадии заболевания, протекавшего с высокой активностью. Начатая терапия метотрексатом дала хороший клинический эффект в течение первых 6 мес лечения со снижением активности РА от высокой до минимальной. Наблюдаемый случай подтверждает тот факт, что рациональная терапия РА с включением метотрексата в рекомендованных дозах позволяет получить достаточно быстрый и стойкий ответ на лечение.

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С IGG4-АССОЦИИРОВАННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

М.В. кзы Ахмедли¹, Н.Д. Смирнова¹, З.В. Кап²,
Н.М. Никитина¹

¹Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

²ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов
e-mail: maleyka.ahmedli@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания, осложнившегося COVID-19 на фоне терапии ритуксимабом.

Материалы и методы. Пациентка Ш., 34 лет, считает себя больной с октября 2014 г., когда во время 2-й беременности заметила боль в левом глазном яблоке. После родов отмечают отечность области левого глаза, птоз верхнего века слева, отек верхнего века справа. Данные КТ орбит: образование левой орбиты с формированием энтофтальма, гипотофтальма левого глаза, компрессией левого зрительного нерва, в правой орбите — подозрение на образование наружной прямой мышцы и зрительного нерва. В июле 2015 г. зафиксирована поднадкостничная орбитотомия с биопсией и иммуногистохимическим исследованием. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали IgG4-ассоциированному заболеванию. Больная направлена к ревматологу. В процессе обследования обнаружены повышение IgG4 в крови, интерстициальные изменения легких (по данным КТ), неэрозивный артрит, фотодерматит (в анамнезе). В связи с угрозой полной потери зрения, неэффективностью высоких доз преднизолона (1 мг/кг внутрь, пульс-терапия) и метотрексата, пациентке назначена терапия ритуксимабом (в дозе 2000 мг на курс лечения). После 1-го курса отмечено уменьшение головной боли, отечности периорбитальных областей, нормализация уровня IgG4 и СРБ. Терапия ритуксимабом продолжена (доза 2000 мг 1 раз в 6 мес). В связи со стабилизацией состояния через 2 года доза ритуксимаба снижена

до 1000 мг на курс, преднизолона — до 4 мг/сут внутрь. Очередное (18.09.2020) введение ритуксимаба выполнено без осложнений. Больная отметила (21.09.2020) выраженную слабость, сухой кашель, повышение температуры до 39–39,5 °С. Данные ПЦР-теста на COVID-19 (25.09.2020) положительные. При КТ легких (28.09.2020) зафиксирована двусторонняя полисегментарная пневмония, 20–25 % поражения легких (КТ1–2). Госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом: новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Фоновое заболевание: IgG4-ассоциированное заболевание с поражением глаз, легких, кожи, суставов. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение.

Результаты. В общем и биохимическом анализе крови при поступлении выявлены умеренная тромбоцитопения ($156 \times 10^9/\text{л}$), гипергликемия (7,77 ммоль/л), повышение уровня АСТ (115 Ед/л), АЛТ (64 Ед/л), СРБ (34 мг/л), положительный Д-димер. Несмотря на проводимую терапию (антибактериальная, гормональная — повышение дозы преднизолона внутрь до 20 мг/сут, пульс-терапия средними дозами, антикоагулянтная), отмечено появление лимфопении (8 %), рост СРБ (до 187,8 мг/л), нарастание дыхательной недостаточности (одышка в покое, SaO_2 на воздухе — 80 %, с O_2 — 92 %), увеличение объема поражения легких до 80–90 % (07.10.2020, КТ4). Решением врачебного консилиума в связи с развитием цитокинового шторма назначена терапия блокатором интерлейкина-6 — тоцилизумабом: дважды по 400 мг внутривенно капельно. С учетом предшествующей иммуносупрессии вводился внутривенный Ig. На фоне терапии — нормализация температуры, SaO_2 — 97 % на воздухе. Пациентка выписана (26.10.2020) с улучшением. На момент выписки сохранялись умеренная общая слабость, редкий кашель, одышка смешанного характера при незначительной физической нагрузке, СРБ — 17,7 мг/л. Через 3 нед после выписки — лихорадка 39 °С, усиление одышки, боли в левом глазном яблоке. При КТ легких — уменьшение распространенности, выраженности интерстициальной инфильтрации в легких с двух сторон, появления участков консолидации, мазок на COVID-19 отрицательный. Исключена бактериальная инфекция, антибактериальная терапия — без эффекта. Данное состояние расценено как активность основного заболевания, что потребовало усиления гормональной терапии (проведение пульс — терапии, увеличение дозы гормонов внутрь). На фоне терапии — положительная динамика: нормализация температуры, состояния. Выписана из стационара. Наблюдение продолжается.

Заключение. Согласно имеющимся рекомендациям во время пандемии COVID-19 следует прервать терапию анти-В-клеточными препаратами (ритуксимаб). В данном случае у пациентки при отсутствии лечения ритуксимабом имелся риск развития необратимого

поражения внутренних органов (органа зрения), что делало продолжение терапии жизненно необходимой. Проведение терапии осложнилось коронавирусной инфекцией тяжелого течения с развитием «цитокинового шторма», потребовавшего назначения блокаторов интерлейкина-6. В свою очередь, инфекция стала триггером к активации IgG4-ассоциированного заболевания.

Данный клинический случай демонстрирует сложные взаимосвязи между аутоиммунным заболеванием и COVID-19.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

В.В. Бабак, М.Д. Супрун, А.Н. Хелковская-Сергеева, Л.В. Кондратьева

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: lerababak@gmail.com

Цель работы — представить клинический случай паранеопластического дерматомиозита, его течение и терапию.

Материалы и методы. Пациентка В., 56 лет, госпитализирована в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в феврале 2020 г. с жалобами на затруднение при проглатывании твердой и жидкой пищи, слабость мышц плечевого и тазового пояса, генерализованные кожные высыпания, сопровождающиеся кожным зудом, воспаление околоногтевых валиков, отек, шелушение и покраснение периорбитальной области, выпадение волос. Дебют заболевания начался с декабря 2019 г. с кожного синдрома: появились отек и покраснение лица, гелиотропная сыпь, язвочки в уголках глаз, шелушение кожи лица и нижних конечностей, гиперемия, затем присоединились мышечная слабость и нарушение глотания. Данные исследований (декабрь 2019 г.): АСТ — 129 Ед/л, АЛТ — 124 Ед/л, КФК — 146 Ед/л, ЛДГ — 231 Ед/л. В связи с предположительным диагнозом «дерматомиозит» назначен преднизолон (30 мг/сут). В течение месяца несколько уменьшилась сыпь, но мышечная слабость и дисфагия сохранялись, поэтому дозу преднизолона увеличили (до 50 мг/сут). Проведенная КТ ОГК не выявила признаков интерстициального поражения легких и злокачественного новообразования. На фоне увеличения дозы глюкокортикоидов пациентка отметила незначительное улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности кожного синдрома и увеличение мышечной силы.

Результаты. При госпитализации в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой привлекли внимание следующие показатели: небольшое повышение уровня ЛДГ; высокий титр АНФ (HEp-2) 1/1280; показатели КФК, АСТ, АЛТ, СРБ, аДнк, С3, С4, aRo, aLa, aRNP-70, aJo-1 — в норме. Клинический анализ крови в норме. Игольчатая электромиография выявила активный

первично-мышечный процесс. По данным капилляроскопии, это миопатический тип. Выполнена МРТ органов малого таза: картина злокачественного новообразования правого яичника с инвазией в брюшину. Подтвержден паранеопластический характер дерматомиозита.

Учитывая наличие генерализованного кожного поражения, мышечной слабости и дисфагии, продолжена терапия высокими дозами глюкокортикоидов, проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 500 мг № 3) и введен Ig (в/в). На фоне терапии состояние пациентки стабилизировалось, что дало возможность осуществить лечение рака яичников.

В марте 2020 г. проведено радикальное оперативное лечение рака правого яичника T3bN × M0, III стадия. После операции на фоне продолжения терапии глюкокортикоидами восстановилась мышечная сила и глотание, значительно уменьшился кожный синдром, однако эритема лица и эритема Готтрона сохранились. Проведено 6 курсов паклитаксел/карбоплатин (последний курс в августе 2020 г.) на фоне снижения дозы преднизолона (с 30 до 10 мг/сут), проводились повторные курсы Ig (в/в). За время наблюдения обострений миопатического синдрома и дисфагии не отмечено, однако кожная сыпь сохранялась и периодически усиливалась, несмотря на отсутствие прогрессирования онкологического заболевания, по данным ПЭТ-КТ. Обострение кожного синдрома купировано повторными введениями небольших доз Ig (в/в).

Заключение. Паранеопластический дерматомиозит может отличаться тяжелым кожным синдромом, мышечной слабостью и дисфагией (в том числе тяжелой степени). Ведение таких пациентов осуществляется при тесном сотрудничестве ревматолога и онколога. Терапия дерматомиозита определяется стадией опухолевого процесса и планируемым объемом онкологического лечения. Приоритетным остается лечение опухоли. Однако в случаях генерализованного кожного васкулита, выраженной мышечной слабости и, в особенности, дисфагии, необходимо назначать активную терапию высокими дозами глюкокортикоидов незамедлительно, так как прогрессирование дисфагии может нести жизнеугрожающий характер, а симптомы мышечной слабости и генерализованного кожного васкулита затрудняют лечение злокачественного новообразования в полном объеме. Долгосрочный прогноз паранеопластического дерматомиозита определяется возможностью радикального лечения опухоли, однако ни хирургическое лечение, ни тем более химиотерапия, не способны привести к купированию проявлений дерматомиозита в короткие сроки. Назначение цитостатических препаратов при паранеопластическом дерматомиозите нецелесообразно ввиду увеличения миелотоксического эффекта химиотерапевтических препаратов. Добавление к лечению Ig (в/в) может улучшить переносимость полихимиотерапии, не увеличи-

вает риск инфекционных осложнений, обладая в то же время стероид-сберегающим эффектом.

БОЛЕЗНЬ ШАМБЕРГА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Х.А. Баходурова¹, П.В. Новиков², В.В. Азаровская²,
М.А. Громова¹, А.А. Копелев¹

¹Кафедра факультетской терапии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1
им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»
e-mail: xbaходurova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай высокой активности болезни Шамберга, требовавшей исключения СЗСТ.

Материалы и методы. Больной М., 30 лет, поступил в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова (06.10.2020) с жалобами на сливную пятнисто-папулезную сыпь, умеренный отек голеней и стоп, болезненность в кисти справа при сжатии и поясничном отделе при разгибании, дискомфорт в горле. Из анамнеза: хронический тонзиллит с детства, мочекаменная болезнь — длительность не помнит, не лечился. В мае 2020 г. перенес корона-вирусную пневмонию, по клиническим, лабораторным и КТ-данным излечен. Настоящее ухудшение (08.09.2020) произошло без видимой причины, отмечены боль в горле, «потемнение мочи», лихорадка до 40 °С с рвотой на высоте, снижение аппетита. В тот же день, со слов больного, сделан осмотр врачом СМП, назначен амоксилав по 1 табл. утром в течение недели (дозировку не помнит). Далее присоединилась сыпь (12.09.2020) на стопах, голенях, верхних конечностях, боковых областях туловища, по словам пациента, с жжением, болью во всех суставах, мышцах и пояснице. Лечение (снова по СМП) симптоматическое, далее — в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (20–25 сентября 2020 г.): профильная патология исключена, в анализах лимфоцитарный лейкоцитоз — $11-9,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ — 21,8 мг/л, креатинин — 153 мкмоль/л, умеренная лейкоцитурия. На фоне ГКС-терапии произошел регресс жалоб, кроме дискомфорта в горле. Отмечены (28.09.2020) рецидив боли и отека голеней, стоп, сыпи на них, далее (02.10.2020) — лихорадка, присоединение болезненности в кисти справа при сжатии и поясничном отделе при разгибании. В связи с чем больной дообследован в Московском ревматологическом центре при ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова: в моче зафиксировано появление белка — 0,5 г/л, кетоновые тела без глюкозы; при нормализации креатинина крови в анализе по Нечипоренко лейкоциты — 4000/мл; маркеры инфекций повторно и антитела к циклическому цитруллин-линированному пептиду, цитоплазме нейтрофилов, базальной мембране клубочков, протеиназе-3, МПО,

нативной ДНК, АНФ, С3- и С4-компоненты комплемента — отрицательные; при УЗИ — гепатоспленомегалия (умеренная, пациент полный) с диффузными изменениями печени, поджелудочной железы, микролиты почки слева; на КТ (01.10.2020) картина диффузных изменений печени, билиарного сладжа, патология легких не отмечена. Больной направлен в ревматологическое отделение для дальнейшего лечения и обследования.

Результаты. В анализе крови: СОЭ — 38 мм/л, СРБ — 28,98 мг/л, АСЛО — 546,4 МЕ/мл при отсутствии других отклонений, в том числе иммунологических и показателей функции печени (трансаминазы, ГГТ, ALP, билирубин) и почек (мочевина, креатинин). Также отмечены нормализация клинического анализа мочи и отсутствие бактериального роста в ее посевах. Рентгенологически повторно исключена патология легких, в поясничном отделе зафиксирована только картина спондилоартроза. Данные УЗИ: исключена патология сердца, в том числе инфекционный эндокардит, гепатоспленомегалия — без существенной динамики, отмечена нормализация остальной картины. Оториноларингологом подтвержден диагноз «хронический тонзиллит, токсико-аллергическая форма II степени», также установлен диагноз «искривление перегородки носа с нарушением функции дыхания», но обострение и связь с кожными проявлениями исключена, рекомендована тонзиллэктомия в плановом порядке. В связи с исключением системности процесса, но распространенности кожных проявлений, лихорадкой в анамнезе, повышением СОЭ, СРБ, АСЛО, поставлен диагноз «полиморфный дермальный васкулит, петехиальный тип (болезнь Шамберга) II степени». Лечение назначено в соответствии с рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов: НПВП, ингибитор протонного насоса в профилактической дозе. На этом фоне жалобы купированы, отмечены снижение СОЭ — до 29 мм/ч, АСЛО — до 472,7 МЕ/мл, нормализация СРБ.

Заключение. Внеорганные симптомы, высокая активность и рецидивы болезни Шамберга требовали дифференциальной диагностики с СЗСТ. Тем не менее, даже при подтверждении ограничения процесса заболевания кожей, назначение ГКС оправданно.

ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ

М.О. Ганюкова¹, О.С. Малышенко², М.В. Королева², М.В. Летаева², Т.А. Раскина²

¹ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн» Профсоюза работников здравоохранения РФ;

²кафедра преподавательской и внутренней патологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России
e-mail: malyshenko.mos@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки старшей возрастной группы с диагнозом РА.

Материалы и методы. Пациентка С., 80 лет, доставлена (03.12.2020) бригадой СМП в Областной клинический госпиталь для ветеранов войн (Кемерово) с жалобами на повышение температуры тела до 38–38,4 °С, выраженную общую слабость, отсутствие аппетита. Сбор жалоб и анамнеза затруднен ввиду выраженных когнитивных нарушений, на вопросы не отвечала, негативна к осмотру. По данным амбулаторной карты: в 2007 г. (69 лет) выставлен диагноз: РА, серопозитивный, II R-стадия (эрозивный), активность — 3 (DAS-28–5,94), ФН — 3; начат прием метотрексата 12,5–17,5 мг/нед. На фоне проводимого лечения сохранялась клиничко-лабораторная активность заболевания (СРБ — до 96 мг/л, РФ — до 384 МЕ/мл, DAS-28–5,98), поэтому в июле 2009 г. инициирована терапия ритуксимабом по стандартной схеме. На фоне комбинированного лечения метотрексатом (17,5 мг/нед) и ритуксимабом до октября 2015 г. достигнута стойкая ремиссия заболевания (СРБ — 4 мг/л, РФ — отрицательный, DAS-28–2,56). На фоне приема метотрексата (10 мг/нед) состояние оставалось стабильным до настоящего времени. Настоящее ухудшение самочувствия (с 01.12.2020): после контакта с больным коронавирусной инфекцией, больная отметила повышение температуры тела до 38–38,4 °С.

Результаты. На момент поступления состояние средней степени тяжести, обусловлено острой дыхательной недостаточностью (SpO_2 —90 %), интоксикацией и когнитивными нарушениями. Лабораторно выявлено: в ОАК — палочкоядерный сдвиг в формуле до 23 % без лейкоцитоза, анемия (Hb — 104 г/л), ускорение СОЭ (до 44 мм/ч); в биохимическом анализе крови — повышение фибриногена (до 4,9 г/л) и СРБ (до 106,9 мг/л), протеинемия (до 50 г/л); в анализе мочи — незначительная протеинурия и лейкоцитурия; ПЦР на коронавирус — положительная реакция; антитела IgG и IgM к коронавирусу SARS-CoV-2 методом ИФА не обнаружены. Данные РГ ОГК: признаки 2-сторонней полисегментарной пневмонии (с 2 сторон

в нижнем легочном поле незначительное усиление легочного рисунка с небольшой периваскулярной инфильтрацией легочной ткани), РГ1. Выставлен диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная ПЦР (04.12.2020), тяжелой степени. Осложнения: внебольничная 2-сторонняя полисегментарная пневмония, средней степени тяжести. Сопутствующий: гипертоническая болезнь III стадии, степень артериальной гипертензии – 3, риск – 4. Синдром выраженных когнитивных нарушений с поведенческими нарушениями (негативизм). Отмечены: РА, серопозитивный, поздняя стадия, II R-стадия (эрозивный), активность 1, ФН – 3. С учетом основного диагноза метотрексат и НПВП отменены. На фоне противовирусной (арпефлю), антибактериальной (ампициллин + сульбактам) и антикоагулянтной (гепарин) терапии на 4-й день госпитализации температура тела нормализовалась, сатурация поднялась до 94–96 %. Вечером 21 декабря 2020 г. зафиксированы повышение температуры тела до 38,5 °С, снижение сатурации до 88 %, двигательное и речевое возбуждение, неадекватное агрессивное поведение с отказом от лечения, назначена инсуффляция кислорода и прием пищи. Лабораторно отмечено в анализах крови снижение общего белка до 36 г/л, по остальным показателям без существенной динамики. Данные РГ ОГК: незначительная отрицательная динамика – появление участков усиления легочного рисунка в верхнем легочном поле с двух сторон (РГ2). Для дальнейшего лечения больная переведена в отделение реанимации, где начата респираторная поддержка через лицевую маску аппаратом «Авента-М» в режиме SPONT (PEEP – 5 см вод. ст., FiO₂ – 80 %, триггер – 3 л/мин, SpO₂ – 95 %), усилена антибактериальная (цефтриаксон и левофлоксацин) и антикоагулянтная (клопидогрел и эноксапарин) терапия. На 5-е сутки отмечена положительная динамика: нормализовалась температура тела, купирована дыхательная недостаточность (SpO₂ >95 %), улучшились показатели периферической крови, СРБ – 23,5 мг/л, результаты РГ ОГК (29.12.2020) показали, что пневмония разрешилась. За все время госпитализации проявления суставного синдрома были минимальными. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на этап амбулаторного долечивания.

Заключение. Пациенты с РА пожилого и старческого возраста составляют группу риска неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Данный клинический случай демонстрирует относительно благоприятное течение коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентки старшей возрастной группы с длительным анамнезом РА.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ OVERLAP-СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ, СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СИНДРОМА ШЕГРЕНА

А.С. Гаффарова¹, И.А. Яцков², А.В. Петров²,
Л.Н. Степанюк³, А.А. Клименко¹

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

²кафедра внутренней медицины (№ 2) 2-го медицинского
факультета Медицинской академии С.И. Георгиевского,
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского», Симферополь;

³ГБУЗ Республики Крым «Республиканская клиническая
больница им. Н.А. Семашко», Симферополь
e-mail: anife.gaffarova96@gmail.com

Цель работы – описать клинический случай overlap-синдрома ССД, СКВ, РА, синдрома Шегрена.

Материалы и методы. Больная Л., 65 лет, поступила в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко» в Симферополе (3.12.2019) с жалобами на боли в мелких суставах кистей, в тазобедренных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, ограничение движений в них, высыпания красно-багрового цвета на предплечьях, области декольте, шее, сухость в глазах, носу и во рту, выпадение волос летом, покраснение лица на солнце. Из анамнеза заболевания известно, что боли в мелких суставах кисти и коленных суставах впервые манифестировали в сентябре 2018 г., поставлен диагноз РА. С 22.05.2019 по 05.06.2019 больная госпитализирована с диагнозом «РА, синдром Шегрена». Из анамнеза жизни известно, что в 2005 г. пациентка перенесла холецистэктомию, из гинекологического анамнеза – наличие 5 самопроизвольных выкидышей, в 1999 г. произведена экстирпация матки.

Результаты. При осмотре отмечены бледность кожных покровов, красно-багровые высыпания в области шеи и декольте, «кисет» вокруг рта, индурация кожи кистей, снижение мышечной силы, признаки артрита суставов. Данные ОАК: лейкопения ($3,4 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($125 \times 10^9/\text{л}$), незначительное повышение СОЭ (16 мм/ч). Также зафиксировано повышение уровня общего холестерина (6,7 ммоль/л), СРБ (2,4 мг/л), РФ (125 МЕ/л). Отмечена СКФ – 54,2 мл/мин, что соответствует 3А стадии ХБП. При иммунологическом исследовании выявлены антитела к АНА, к SSA- и SSB-антигенам, к СЕНР В, к AMA-M2. При проведении УЗИ ОБП отмечались ультразвуковые признаки жировой инфильтрации, на ЭхоКГ визуализировались уплотнение аорты и кальциноз аортального клапана. На РГ ОГК определялось усиление и обогащение легочного рисунка, на РГ стоп зафиксировано уменьшение суставных щелей и уплощение замыкательных

пластин, на РГ костей таза — двусторонний сакроилеит I–II стадии, правосторонний коксартроз I ст. Предварительный диагноз: код по МКБ-10 — M05.8; ревматоидный артрит, серопозитивный вариант (M05.8), развернутая стадия, высокой степени активности (DAS-28–5,4), эрозивный (II R-стадия), АЦЦП (–); синдром Шегрена; ФК — 2. В результате совместного с профессором А.В. Петровым осмотра больной диагноз изменен на следующий: ССД, overlap-синдром с РА, синдром Шегрена, СКВ. Полиартрит, серопозитивный вариант (M05.8), эрозивный, Ro II ст., АЦЦП (–), синдром Рейно II ст., индуративные отеки кистей, склеродактилия, «кисет», диффузный пневмофиброз, иммунологическая активность: АНФ (+), антитела к СЕНР В +++ , АМА-M2 ++, SSB-антигену +, SS-A (52 кДа) антигену +, дыхательная недостаточность I степени, нарушение функции суставов II ст. Синдром гормональной зависимости. Рекомендована консультация гастроэнтеролога с целью исключения аутоиммунного холангиогепатита.

Заключение. Описанный клинический случай демонстрирует вариабельность и гетерогенность течения overlap-синдрома, возможность перекреста ССД, СКВ, РА и синдрома Шегрена, что требует персонифицированного подхода к диагностике и лечению ревматических пациентов.

НЕСТАНДАРТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРЕЗЕНТАЦИЯ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Е.Н. Гетманова¹, А.Д. Лукашева¹, Е.Г. Небритов¹, К.В. Комиссарова², В.Н. Соболева¹, И.Г. Гордеев¹

¹Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»

e-mail: yjnhjgs@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай ГПА, имеющего схожую клинику с ревматической полимиалгией.

Материалы и методы. Пациентка Г., 77 лет, поступила в ревматологическое отделение ГKB №15 им. О.М. Филатова с жалобами на общую мышечную слабость, периодическое повышение температуры до 37,8 °С, снижение массы тела (10 кг за 1 мес), боли в шее и плечевом поясе, тремор рук, скованность и болезненность мелких суставов кистей с выраженным ограничением движений. Данные жалобы возникли остро в конце июля 2019 г., нарастая в течение суток. Болевой синдром не купировался НПВС, интенсивность не уменьшалась в покое. После обращения к ревматологу по месту жительства (21.09.2019) поставлен диагноз «ревматическая полимиалгия», назначена

терапия преднизолоном в дозировке 5 мг/сут (прием в течение 1 нед не дал положительного эффекта), с последующим увеличением до 10 мг/сут (прием в течение 1 нед также не дал положительного эффекта). Далее пациентка в плановом порядке госпитализирована (12.11.2019) в ревматологическое отделение ГKB №15 им. О.М. Филатова. Данные (05.11.2019) ОАМ: белок — 0,69 г/л, эритроциты — 111 в поле зрения. Биохимический анализ крови: креатинин — 271 мкмоль/л (более ранние значения отсутствуют), СРБ — 17,2 г/л, СОЭ — 26 мм/ч. В анамнезе жизни: гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, рССО — 4 (диагностирована в 1979 г.); сахарный диабет 2-го типа, инсулинозависимый, целевой уровень гликогена Гб <7,5 % (диагностирован в 1999 г.); острое нарушение мозгового кровообращения (1984 и 2014 гг.); ХБП — 3Б (диагностирована в июле 2019 г.; СКФ — 35 мл/мин/м, 1,73 по СКД-EPI).

Результаты. При осмотре суставы кистей не деформированы, не дефикированы, кожные покровы не гиперимированы. Активное и пассивное разгибание в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей резко ограничено, сгибание сохранно. Симптом поперечного сжатия положителен. Пассивные движения в суставах головы и шеи в полном объеме, объем активных снижен ввиду наличия болевого синдрома (интенсивность боли по ВАШ — 80 мм). Видимые слизистые и кожные покровы без признаков воспаления, высыпаний. Проведена инициальная лабораторная и инструментальная диагностика (13.11.2019). Данные клинического анализа крови: эозинофилы — 0,5 %, СОЭ — 50 мм/ч; биохимический анализ крови: креатинин — 359 мкмоль/л, мочевины — 23,6 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л; клинический анализ мочи: белок — 0,3 г/л, эритроциты — 0 в поле зрения; УЗИ ОБП: гепатомегалия, размеры и толщина паренхимы не уменьшены, неспецифические диффузные изменения паренхимы печени и почек; РГ ОГК: сегментарная релаксация правого купола диафрагмы. При детальном повторном опросе пациентки и родственников установлено, что началу заболевания предшествовала ангина, рецидивирующие язвочки полости рта и отделение корок из носа красного цвета в течение 1 мес. Данные анамнестические сведения наряду с наличием у пациентки высокого субфебрилитета, немотивированного снижения массы тела, суставного синдрома, синдрома миалгии, синдрома общей воспалительной реакции, синдрома уремии, эпизода микрогематурии позволили заподозрить АНЦА-ассоциированный васкулит. Проведена следующая лабораторная диагностика: исследование крови на АНЦА, РФ, АЦЦП, АНА. В результате установлено повышение концентрации антител к МПО — 58,6 отн. ед/мл (р. з. ≤20). Далее для диагностики возможных поражений органов-мишеней проведены: КТ ОГК (картина диффузного интерстициального поражения легких, преимущественно

в нижних долях); КТ придаточных пазух носа (пристеночное утолщение слизистой оболочки основной пазухи, верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости); РГ кисти (остеопороз, артроз межфаланговых и пястнофаланговых суставов обеих кистей). Несмотря на то что серологическое исследование выявило наличие антител к МПО и низкий титр к Протеиназе-3, клиническая картина больше соответствует ГПА, чем микроскопическому полиангииту (наличие поражения придаточных пазух носа, интерстициальные изменения в легких, отсутствие пульмо-ренального геморрагического синдрома). Установлен основной диагноз: ГПА, активная фаза с поражением придаточных пазух носа (утолщение слизистой оболочки), легких (интерстициальные изменения), суставов (артриты в дебюте), почек (нефрит с минимальным мочевым синдромом, СКФ — 17,46 мл/мин/1,73 м² по СКД-ЕРІ) антитела к МПО +. Осложнение основного диагноза: ОПП на фоне ХБП 3Б (СКФ — 35 мл/мин) в июле 2019 г. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, на инсулине; диабетическая микро- и макроангиопатия; целевой уровень гликированного Нb менее 7,5 %; гипертоническая болезнь III стадии III степени, рССО — 4; нефропатия смешанного генеза (гипертоническая, диабетическая); последствия острого нарушения мозгового кровообращения (1984, 2014 г.); лейомиома матки (экстирпация матки в 1999 г.). После уточнения диагноза доза метилпреднизолона увеличена (до 16 мг/сут), инициирована циклическая терапия циклофосфаном по щадящей схеме (проведено 2 курса, суммарная доза 800 мг). На фоне проведенной терапии регрессировали жалобы на боли в суставах, общую слабость, уровень креатинина не нарастал, отмечался положительный диурез.

Заключение. Данный клинический случай — пример нестандартной клинической презентации ГПА, схожей с ревматической полимиалгией. Помимо клинической картины диагностику также затрудняла коморбидность пациентки (поражение почек на фоне течения сахарного диабета и гипертонической болезни), отсутствие более ранних данных уровня креатинина и противопоказаний к проведению нефробиопсии (риск кровотечения на фоне уремии). Но отсутствие выраженного ответа на ГКС и более детальный сбор анамнестических данных позволили верно поставить диагноз. Возможно, что неклассические клинические проявления в данном случае связаны с нетипичной для этого заболевания серологией (положительные антитела к МПО, низкий титр к протеиназе-3). Проблема МПО-положительного ГПА представлена в современных клинических исследованиях. Последние хоть и не сообщают о качественных особенностях клинической презентации, но настаивают на необходимости выделения данного варианта заболевания как отдельного подтипа, ввиду того, что у таких больных наблюдаются более мягкое течение, низкая склонность к генера-

лизации и меньшая нужда в агрессивной иммуносупрессивной терапии по сравнению с протеиназа-3-положительным вариантом и микроскопическим полиангиитом.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ВСЕГДА ЛИ ОТСУТСТВИЕ ПОВЫШЕНИЯ «ПЕЧЕНОЧНЫХ» ФЕРМЕНТОВ ОЗНАЧАЕТ РЕМИССИЮ ГЕПАТИТА?

О.А. Головина

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: ksan7ch@mail.ru

Цели работы: описать клинический случай аутоиммунного гепатита, который в отсутствии терапии привел к нераспознанному циррозу печени и постановке некорректного диагноза — СКВ; ответить на вопрос, служит ли отсутствие повышения «печеночных» ферментов достаточным основанием для исключения прогрессии заболевания.

Материалы и методы. Пациентка Т., 33 лет, поступила в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с жалобами на боли в мелких суставах кистей воспалительного ритма, утреннюю скованность в кистях в течение часа. Вышеуказанные жалобы возникли у пациентки 3 мес назад после периода длительной инсоляции. В анализах в этот период отмечалось повышение АЛТ — до 41 Ед/л, АСТ — до 42 Ед/л, ГГТ — до 45 Ед/л, снижение тромбоцитов — до $80 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — до $2,38 \times 10^9/\text{л}$ (нейтрофилы — $1,44 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты — $0,81 \times 10^9/\text{л}$), повышение антител к dsДНК в 6 раз выше нормы. За 1 мес до поступления в НИИ ревматологии у пациентки в анализах сохранялась тромбоцитопения $80 \times 10^9/\text{л}$, биохимический анализ крови — в норме. В связи с наличием персистирующей тромбоцитопении, повышением антител к ДНК, более воспалительного ритма в мелких суставах кистей, сопровождающихся утренней скованностью в течение получаса, ревматологом (по месту жительства) установлен диагноз СКВ, рекомендована госпитализация в НИИ ревматологии. Перед госпитализацией антитела к тромбоцитам были в норме. В анамнезе у пациентки — аутоиммунный гепатит 1-го типа. Со слов пациентки, аутоиммунным гепатитом она болела до 18 лет, получала преднизолон до 12 таб/сут, азатиоприн 50 мг/с. В предоставленной выписке от 2001 г. (пациентке 14 лет) привлекает внимание повышение лабораторных показателей (АЛТ и АСТ около 10 норм), снижение тромбоцитов до $70 \times 10^9/\text{л}$, биопсия печени установила высокую степень гистологической активности и тяжелую степень гистологических изменений. К 18 годам в связи с нормализацией лабораторных показателей больной терапевтом по месту жительства принято решение о постепенной отмене преднизолона, азатиоприна под контролем

биохимических анализов. Со слов пациентки повторная биопсия печени не проводилась.

Результаты. При госпитализации в НИИ ревматологии в анализах отмечалось снижение тромбоцитов до $96 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — до $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (лимфоцитов — до $0,81 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов — до $1,95 \times 10^9/\text{л}$), АНФ — 1/640АМА. На УЗИ ОБП отмечалось диффузное повышение эхогенности печени, изменения по типу фиброза, отмечались участки уплотнения зоны круглой связки печени, в режиме цветового доплеровского картирования визуализировался кровоток в этой зоне в виде единичных эхосигналов; селезенка увеличена (146×73 мм), селезеночная вена расширена до 8 мм. Биохимический анализ крови, СОЭ — норма, антитела к dsДНК, Sm, АМА-M2, Ro, La, С3, С4 — отрицательные. На основании отсутствия характерных клинических и иммунологических признаков диагноз СКВ исключен, пациентка выписана по эпидемиологическим показаниям (контакт 2-й линии с больным COVID-19) с рекомендациями: выполнение эластометрии печени, консультация гепатолога по месту жительства. По данным эластометрии печени, выполненной по месту жительства, показатель эластичности — 17,3 (F4 по шкале Метавир). В настоящий момент пациентка продолжает дообследование для уточнения степени портальной гипертензии.

Заключение. В связи с наличием персистирующей тромбоцитопении, более воспалительного ритма в мелких суставах кистей, однократного повышения антител к ДНК врачом по месту жительства установлен некорректный диагноз — СКВ, не соответствующий критериям SLICC (2012), поскольку не был принят во внимание факт наличия у пациентки в анамнезе аутоиммунного гепатита. В последние годы в литературе активно обсуждаются вопросы о возможности и сроках отмены базисной терапии аутоиммунного гепатита и необходимости оценивать не только биохимическую, но и гистологическую ремиссию заболевания. В связи с отсутствием терапии, недостижением гистологической ремиссии заболевания на данный момент у пациентки сформировался цирроз печени с начальными проявлениями портальной гипертензии (увеличение селезенки, селезеночной вены), снижением тромбоцитов. Особенность данного клинического случая — прогрессия заболевания в отсутствии синдромов цитолиза (отсутствие значимого повышения АЛТ, АСТ), холестаза (отсутствие значимого повышения АЛР, ГГТ), геморрагического синдрома, а также при наличии тромбоцитопении как первого лабораторного признака печеночной недостаточности. Данный клинический случай демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода к постановке диагноза у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями и необходимость сопоставлять иммунологические данные с клинической картиной заболевания, а в спорных случаях проводить повторные анализы в других лабораториях.

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПНЕВМОТОКСИЧНОСТИ НИВОЛУМАБА

Е.А. Горбачева¹, А.А. Мешангина²

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения г. Москвы»;

²кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: bukhukh2018@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай пациента с системной эозинофилией и эозинофильной пневмонией, развившихся на фоне терапии ниволумабом.

Материалы и методы. Пациент Б., 78 лет, предъявляет жалобы на сухой непродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке. В 2017 г. перенес операцию по поводу удаления меланомы. В июне 2018 г. обнаружен метастаз в левом легком, начата терапия ниволумабом. В августе того же года появился интенсивный кашель с трудноотделяемой мокротой, сухие хрипы в легких. На контрольной КТ (ноябрь 2018 г.) выявлена положительная динамика в виде уменьшения размеров очага. В ноябре 2018 г. назначены бронхолитики и ингаляционные ГКС, на фоне применения которых наблюдалось разрешение обструктивного синдрома. На контрольном ПЭТ-КТ (июль 2019 г.) отмечен дальнейший регресс образования в верхней доле левого легкого (размеры 10×11 мм, низкий уровень активности). Терапию ниволумабом продолжили в прежнем режиме. В октябре 2019 г. пациент отметил ухудшение самочувствия, усиление кашля и одышки. В ноябре 2019 г. на КТ ОГК обнаружены инфильтративные изменения в 9 и 10-м сегментах правого легкого, в связи с чем назначен левофлоксацин на срок 10 дней. Однако на КТ от декабря 2019 г. участок консолидации в нижней доле правого легкого несколько увеличился. Далее КТ ОГК (17.01.2020) продемонстрировала продолжение отрицательной динамики — увеличение площади поражения с сохранением воздушной бронхограммы.

Результаты. В феврале 2020 г. больной госпитализирован в пульмонологическое отделение ГКБ им. Д.Д. Плетнева с целью проведения обследования для дифференциальной диагностики метастатического, инфекционного поражения легких и токсического пневмонита. При госпитализации состояние удовлетворительное, ЧДД — 18 раз/мин, в легких выявлено жесткое дыхание, проводящееся во все отделы, а также рассеянные сухие хрипы, SpO_2 — 94 % на воздухе, ЧСС — 80 уд/мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Данные клинического анализа крови: лейкоциты — $5,0 \times 10^9$, эозинофилы — $0,645 \times 10^9$ (12,9 %), СРБ — 0,9 мг/л. Выполнены бронхоальвеолярный лаваж (макрофаги — 3 %,

нейтрофилы – 56 %, лимфоциты – 9 %, эозинофилы – 32 %), поисковая трансбронхиальная биопсия из нижней доли правого легкого. При микроскопии фрагмента стенки бронха выявлен катаральный бронхит. Фрагмент легочной ткани имел обычное строение. На основании жалоб, анамнеза, рентгенологической картины, эозинофилии крови и состава бронхоальвеолярного лаважа поставлен основной диагноз: системная эозинофилия лекарственного генеза (ниволумаб), эозинофильная пневмония, бронхообструктивный синдром, дыхательная недостаточность I степени. Сопутствующий диагноз: злокачественная меланома кожи надлопаточной области (оперативное удаление в 2017 г., прогрессирование, метастаз в S3 левого легкого, иммунотерапия с T-N0M1c, стадия IV). Пациенту приостановлено введение ниволумаба и рекомендован прием преднизолона (40 мг/сут) в течение 1 мес, с постепенным снижением дозы и отменой. На ПЭТ-КТ (июнь 2020 г.) узловое образование в 3-м сегменте левого легкого уменьшилось на 0,8 см (до 0,9 см) и не накапливало радиофармпрепарат (^{18}F -фтордезоксиглюкоза). В нижней доле правого легкого полностью разрешились инфильтративные изменения. Клинически наблюдалось полное разрешение бронхообструкции. В анализе крови нормализовалось количество эозинофилов (3 %, $0,17 \times 10^9/\text{л}$).

Заключение. Нужно отметить, что прием довольно большого спектра препаратов может приводить к возникновению и развитию эозинофильной пневмонии. Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно или сочетать в себе некоторые синдромы: гепатоспленомегалию, синдром Стивенса – Джонсона, кожную сыпь, интерстициальный нефрит, артрит, обструктивный бронхиолит, легочный фиброз, пневмонит. Необходимо отметить, что эозинофильное поражение легких крайне редкая реакция при лечении ниволумабом, к настоящему времени на сайте www.pneumotox.com содержится описание лишь 2 аналогичных феноменов. Представленный случай позволяет ознакомиться с особенностями течения лекарственной эозинофильной пневмонии, индуцированной приемом ингибиторов контрольных точек, у пациента с меланомой. Примечательно, что эозинофильное поражение легких развилось через 17 мес после старта терапии. Отказ от продолжения терапии ниволумабом и применение системных ГКС позволило добиться полного разрешения эозинофильной пневмонии при сохранении ремиссии метастатической меланомы.

САКРОИЛЕИТ И ДЛИТЕЛЬНАЯ ЛИХОРАДКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА

И.И. Григорьева¹, М.В. Летаева², Ю.В. Аверкиева²,
Е.К. Селиверстова¹, Т.А. Раскина²

¹ГАОУЗ «Кемеровская городская клиническая больница №4»;

²кафедра пропедевтики внутренних болезней

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

e-mail: grigoreva.ii@yandex.ru

Цель работы – описать клинический случай развития суставного синдрома и лихорадки неуточненного генеза у ВИЧ-инфицированного пациента.

Материалы и методы. Пациент П., 32 лет, обратился в поликлинику ГКБ №4 (Кемерово) с жалобами на постоянные ноющие боли в ягодичной области справа, усиливающиеся при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38–39 °С, сопровождающееся ознобом и головными болями. Из анамнеза заболевания: диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2016 г., с того же времени пациент регулярно наблюдался в Центре профилактики и борьбы со СПИД и получал высокоактивную антиретровирусную терапию. Считает себя больным с октября 2020 г., когда без видимых причин впервые появились интенсивные ноющие боли в правой ягодице, вследствие чего пациент вынужден использовать костыли для передвижения. На 2-й неделе от дебюта болезни отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр в вечерние и ночные часы, сопровождающееся ознобом и головными болями, со слабopоложительным эффектом от приема НПВП. В тот же период боли в ягодичной области стали носить высокоинтенсивный характер, в связи с чем больной госпитализирован в стационар для уточнения диагноза и лечения. При обследовании обнаружены изменения лабораторных показателей: лейкоцитоз – до $12 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ – до 54 мм/ч, повышение СРБ – до 107,3 мг/л, РФ – до 128 мЕд/мл. Трехкратный посев крови на стерильность отрицательный. На МРТ тазобедренных суставов выявлен отек и увеличение в размерах подвздошно-поясничной и длинной мышцы поясницы и реберно-подвздошных мышц справа, что расценено как проявление инфильтративной стадии флегмоны забрюшинного пространства. Выполнен перевод в отделение гнойной хирургии, где пациент получал лечение с 10 по 24 ноября 2020 г. (2-компонентная антибиотикотерапия, противовоспалительная терапия), на фоне которого лихорадка купирована, болевой синдром стал менее интенсивным. Через 1 нед после выписки вновь наступило ухудшение состояния: повышение температуры тела до фебрильных цифр и усиление болевого синдрома, в связи с чем пациент обратился в поликлинику по месту жительства.

Результаты. На амбулаторном этапе выполнено обследование по стандартам лихорадки неуточненного генеза и суставного синдрома. Обращало на себя внимание следующее: выраженный болевой синдром и длительная лихорадка с подъемом температуры тела (максимально за последнюю неделю до 39,5 °С в утренние и вечерние часы). Объективно при осмотре выявлено состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного и болевого синдромов, пациент передвигается при помощи костылей. Температура тела 37,4 °С. Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые розовые. Отеков нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхательная, сердечно-сосудистая и пищеварительная системы — без особенностей. При исследовании костно-мышечной системы обнаружены положительные симптомы Кушелевского, что послужило основанием для выполнения МРТ крестцово-подвздошных сочленений, по результатам которой установлен правосторонний сакроилеит. В круг дифференциальной диагностики включены следующие состояния: в первую очередь инфекционные заболевания (туберкулез, сепсис), ВИЧ-ассоциированный суставной синдром, реактивный артрит, лимфопролиферативные заболевания и анкилозирующий спондилит. Результаты ИФА крови на инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусную инфекцию, клещевой боррелиоз, бруцеллез, описторхоз, аскаридоз, токсокароз, хламидиоз — отрицательные. НЛA B27 не обнаружен, диаскин-тест отрицательный, стерильная пункция без патологии. На РГ ОГК структурных изменений не выявлено; РГ костей таза с захватом тазобедренных суставов: признаки правостороннего сакроилеита I стадии, остеоартрита тазобедренных суставов I стадии. Результаты УЗИ ОБП и почек: присутствуют признаки гепатомегалии. По данным ЭхоКГ: систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. ФГДС и ФКС без патологии. Повторный 3-кратный забор крови на стерильность и прокальцитонинотест — отрицательные.

Несмотря на проводимую терапию (курсы антибактериальных препаратов разных групп, противовоспалительная терапия), положительная динамика не отмечалась: сохранялись ежедневные подъемы температуры тела, интенсивная боль в правой ягодичной области. Пациент осмотрен врачебным консилиумом в составе инфекциониста, фтизиатра, ревматолога и врача-терапевта, их заключение: диагноз на момент осмотра не ясен, с наибольшей долей вероятности суставной синдром обусловлен ВИЧ-ассоциированным поражением костно-суставной системы. В настоящее время больной находится под динамическим наблюдением.

Заключение. Данные современной литературы свидетельствуют о высокой частоте и выраженном полиморфизме клинической симптоматики ВИЧ-ассоциированного поражения костно-суставной систе-

мы. В этом клиническом наблюдении не имелось убедительных данных ни за одно из состояний, включенных в дифференциально-диагностический поиск. С одной стороны, у пациента имелось ограниченное поражение крестцово-подвздошных сочленений без энтезитов и вовлечения кожи и слизистых, что согласно данным литературы, может наблюдаться у ряда ВИЧ-инфицированных больных. С другой стороны, имеются данные, что именно крестцово-подвздошные сочленения — «излюбленная» локализация для многих оппортунистических инфекционных агентов при ВИЧ-инфекции (туберкулез, септический процесс). С учетом длительно сохраняющейся лихорадки, полностью исключить вероятность наличия сепсиса у данного больного не представляется возможным. Вероятно, для постановки окончательного диагноза требуется дальнейшее тщательное наблюдение за пациентом.

СИНДРОМ SAPHO: ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Р.О. Демидов^{1,2}

¹Клинико-диагностическая лаборатория KDL, Казань;

²Медицинский центр «АРТМЕД», Казань

e-mail: demid_333@mail.ru

Цель работы — продемонстрировать на описанном клиническом случае особенности дифференциальной диагностики синдрома SAPHO на амбулаторном этапе.

Материал и методы. Пациентка Р., 50 лет, обратилась к ревматологу с болью в грудном отделе позвоночника неясного генеза, возникающей при изменении положения тела. Отмечаются повышенная утомляемость, сложность в принятии удобной позы во время сна.

Впервые боли в позвоночнике появились летом (июль 2019 г.) после падения на спину с небольшой высоты (около 1,20 м). С тех пор периодически возникали боли простреливающего характера в области правого плеча и лопатки. В начале 2020 г. появилась боль ноющего характера в грудном отделе позвоночника ближе к вечеру, стало трудно лежать на спине, принимала НПВП без выраженного эффекта. В феврале 2020 г. проведена МРТ всех отделов позвоночника. С результатами больная обратилась к неврологу: неврологическая патология исключена. В марте 2020 г. обратилась к ревматологу с целью установления диагноза.

Результаты. С учетом заключения МРТ грудного отдела позвоночника (01.02.2020) «массивный блочный отек нескольких позвонков, паравертебральный абсцесс на этом уровне» в первую очередь необходимо было исключить туберкулез. Назначили КТ ОГК, квантифероновый тест, консультацию фтизиортопеда. Данные КТ: предполагаемых изменений (наличие литического очага) не выявлено, но выявлен очаг фиброза в S10 сегментах, предположительно постпневмонического характера; в телах грудного отдела позвоночника видна

минимальная клиновидная деформация; в паравертебральных мягких тканях изменений нет. Квантифероновый тест отрицательный. Возникло предположение относительно контузии и/или компрессионного перелома, так как отек и воспаление после травмы могут сохраняться определенное время при отсутствии должной иммобилизации, а предполагаемый абсцесс (натечник: отек и выпот) на самом деле — это гематома, которая должна уйти со временем; перелом с небольшой компрессией почти не виден на КТ, но на МРТ определяется в виде отека костного мозга. Приняли решение провести повторно МРТ грудного отдела позвоночника для оценки динамики трабекулярного отека. Дополнительно назначены следующие исследования: Beta-Cross laps, HLA B27, СРБ, протеинограмма, витамин D, паратгормон, кальций, денситометрия. По результатам повторной МРТ грудного отдела позвоночника (20.04.2020), с учетом прошедшего времени с момента травмы (более 10 мес), отсутствует динамика, следовательно, это не микроперелом и/или контузия. Сохраняется массивный «блочный» отек нескольких тел позвонков с сильно выраженным мягкотканым компонентом. По результатам денситометрии минеральная плотность костной ткани в пределах нормы; лабораторные параметры, за исключением дефицита витамина D (17,9 нг/мл) и HLA B27 «+», в пределах референсных значений. С учетом неясной клинической и инструментальной картины, проведены консультации со многими специалистами (вертеброневролог, врач лучевой диагностики, ревматолог, фтизиатр). Проводился дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями: специфичный процесс (онкопатология, метастаз), бактериальный спондилит, серонегативный спондилоартрит, болезнь Кюммеля (травматический спондилит), миеломная болезнь, хронический небактериальный остеомиелит, асептический некроз. Основные дифференциально-диагностические версии: специфический процесс или неполный SAPHO-синдром, так как отсутствовало дерматологическое поражение. С учетом диагностической неясности рекомендовано проведение биопсии участка мягких тканей в месте отека под МРТ-контролем с целью исключения специфического процесса. Если проведение данной процедуры невозможно ввиду технической сложности, рекомендовано МРТ в динамике через полгода. Лечение симптоматическое: прием НПВП по требованию, при усилении болевого синдрома следует рассмотреть назначение бисфосфонатов (золедроновая кислота).

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска с учетом редкости данной патологии, а также необходимость тщательного исследования для правильной постановки диагноза.

СОЧЕТАНИЕ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА С КОМБИНИРОВАННЫМ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ

Д.А. Дибров, Т.В. Коротаева, К.В. Сахарова
ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: dibrovd995@gmail.com

Цель работы — продемонстрировать особенности диагностики и подбора терапии при сочетании аксиального спондилоартрита с суппуративным гидраденитом и конглобатным акне.

Материал и методы. Пациент Н, 29 лет, поступил в клинику в июле 2020 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в грудном и поясничном отделах позвоночника, боль и припухание в левом голеностопном суставе, височно-нижнечелюстном суставе справа, гнойничковые высыпания на коже туловища и конечностей, свищевые ходы с гнойным отделяемым в области копчика, подмышечных и паховых складок. Из анамнеза известно, что с 2003 г. отмечается появление мелких гнойничковых высыпаний на спине, затем — распространение на кожу туловища, конечностей, образование фурункулов, рубцовые изменения после заживления. Со временем в области подмышечных и паховых складок сформировались хронические гидрадениты со свищевыми ходами. Проводилась терапия курсами антибиотиков и глюкокортикоидов с кратковременным эффектом. С 2009 г. зафиксировано появление одностороннего артрита височно-нижнечелюстного сустава. В 2018 г. отмечены боль в спине воспалительного ритма, периодически возникающие асимметричные артриты височно-нижнечелюстных суставов, плечевых, коленных, голеностопных суставов. Боль пациент купировал приемом НПВП, но с недостаточным эффектом. За время заболевания неоднократно отмечалось повышение СРБ до 50 мг/л. HLA-B27 — отрицательно. У отца и родных братьев (по линии отца) пациента также отмечалось поражение кожных покровов по типу гнойничковых высыпаний на спине и гангренозной пиодермии на нижних конечностях.

Результаты. Объективный осмотр: на коже туловища и конечностей отмечены гнойничковые высыпания, конглобатные акне, множественные келоидные рубцы. В области подмышечных и паховых складок — гидрадениты с келоидными рубцами и свищевыми ходами с гнойным отделяемым. Поражение костно-суставного аппарата представлено артритами левого голеностопного и височно-нижнечелюстного сустава справа, болезненностью при перкуссии по остистым отросткам позвонков в грудном и поясничном отделах позвоночника, ограничением движений во всех отделах позвоночника. Лабораторные данные: повышение СРБ — 13,7 мг/л, прокальцитонинотест — в норме. Проведены инструментальные исследования: РГ таза (двусторонний сакроилеит 2–1 ст.), МРТ крестцово-подвздошных

сочленений (хронический двусторонний сакроилеит, эрозия справа с локальным отеком костного мозга), МРТ грудного отдела позвоночника (активный спондилит Th8, Th10, Th12), КТ ОГК (эрозивный артрит манубриостерального сочленения с остеопролиферативными изменениями), УЗИ тазобедренных суставов (коксит слева). При посеве гнойного отделяемого из свищевых ходов патогенная микрофлора не обнаружена. По заключению дерматолога у пациента диагностирована тетрада фолликулярной окклюзии, а также вследствие отягощенного наследственного анамнеза заподозрено генетическое заболевание. Установлен диагноз: M45, анкилозирующий спондилит, не ассоциированный HLA-B27, развернутая стадия, с внеаксиальными проявлениями (кокситы, артриты), активность высокая (BASDAI 7,9; ASDAS СРБ – 4,4); PASS-синдром (*pyoderma gangrenosum, acne, ankylosing spondylitis, hidradenitis suppurativa*). Пациенту назначен адалимумаб (40 мг подкожно 1 раз в 2 нед) и метилпреднизолон (20 мг/сут) с последующим снижением дозы и отменой. На фоне терапии отмечена положительная динамика: купированы артриты, уменьшилась боль в спине. По кожной патологии эффект оказался недостаточен: за несколько дней до следующего введения происходило обострение конглобатного акне и гидраденитов, поэтому дозу адалимумаба увеличили до 80 мг с положительным эффектом по кожной симптоматике.

Заключение. Заболевания из группы спондилоартритов зачастую могут сочетаться с поражением кожных покровов и слизистых оболочек вследствие перекрестных аутовоспалительных механизмов. При проведении диагностического поиска учтена возможность коморбидной ассоциации гнойного гидраденита, конглобатного акне и аксиального спондилоартрита, а также редкие кожно-суставные SAPHO- и PASS-синдром. Из-за вовлечения грудной клетки и остеопролиферативных изменений заподозрен SAPHO-синдром, но в виду преобладания аутовоспалительного компонента и наследственной ассоциации выбор сделан в пользу PASS-синдрома.

СОЧЕТАНИЕ АА-АМИЛОИДОЗА И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

А.О. Ефремова, В.В. Бабак, О.А. Конева

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: ari1903@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай диагностики АА-амилоидоза у пациентки с ССД.

Материалы и методы. Пациентка К, 58 лет, наблюдается в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с 2009 г. Диагноз: ССД, лимитированная форма. Хроническое течение: синдром Рейно, склеродактилия, дигитальные язвочки, дигитальные трещинки, с поражением легких (интерстициальное поражение легких), сердца (склеродермическая кардиопатия, нарушение ритма и про-

водимости сердца — одиночная над- и желудочковая экстрасистолии, блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода). Отмечены воспалительная миопатия, гипотония пищевода, капилляроскопические изменения, иммунологические нарушения (АНФ+). Достоверный ССД, согласно диагностическим критериям ACR/EULAR (2013). Ведущее место в клинической картине занимало интерстициальное поражение легких, проводилась терапия глюкокортикоидами, циклофосфамидом (до 2013 г.), суммарная доза неизвестна. В 2013 г. циклофосфамид отменен по организационным причинам. Иницирован метилпреднизолон (8 мг/сут), D-пеницилламин (500 мг/сут), который пациентка принимала по 9 мес в год (с 2014 по 2018 г.). В дальнейшем при обострениях заболевания нерегулярно получала циклофосфамид, метилпреднизолон. Впервые протеинурия зарегистрирована в мае 2018 г., стойкой артериальной гипертензии не отмечалось. Ухудшение состояния отмечено с начала марта 2019 г. в виде нарастания одышки, появления отечного синдрома. Госпитализирована в ревматологическое отделение по месту жительства. Проводился дифференциальный диагноз между «склеродермической почкой» и нефротоксическим эффектом D-пеницилламина. В связи со сложностями курации в апреле 2019 г. пациентка направлена в клинику НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой.

Результаты. Во время госпитализации проводился дифференциальный диагноз между сочетанием ССД и системного васкулита, «склеродермической почкой», АА-амилоидозом. При обследовании выявлено ускорение СОЭ (56–99 мм/ч), тромбоцитоз ($440–573 \times 10^9$), протеинурия (в разовой порции 0,9–3,0 г/л), мочевого осадок без особенностей, суточная протеинурия — 1,7–2,8 г/сут, диспротеинемия, гипергаммаглобулинемия (22,7–28,2 %), гиперкоагуляция. В иммунологическом анализе крови: АЦА, Scl 70, RNP-70, ANCA screen — отрицательные, АНФ по Hep 2–1/640 cytopl, СРБ — 12,5 мг/л. Проведена игольчатая электромиография, верифицирован первичный мышечный процесс низкой степени активности. При исследовании биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлены массы амилоида. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки выявлено повышение уровня поликлонального IgM, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов. Диспротеинемия по нефротическому типу. Массивная неселективная клубочковая протеинурия. Патологическая секреция и белок Бенс-Джонса, в том числе при иммунофиксации, не выявлены. Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: в препаратах слизистой оболочки тонкой кишки при окраске конго рот в стенках отдельных сосудов обнаружено отложение амилоида, окрашиваемого данным красителем.

Типирование амилоида подтвердило наличие АА-амилоидоза. Учитывая полученные данные обследования, сделано заключение о развитии амилоидоза как осложнения хронического воспалительного процесса в рамках ССД, в связи с чем принято решение о продолжении лечения основного заболевания цитостатиками (циклофосфан, циклофосфамид) в сочетании с глюкокортикоидами.

Заключение. Ведущий и определяющий жизненный прогноз в клинической картине — поражение почек. При проведении дифференциальной диагностики, обращало на себя внимание отсутствие гематурии в мочевом осадке, а также клинической и иммунологической картины СВ, следовательно, поражение почек в рамках СВ не правомерно. Клиническая картина поражения почек не соответствовала клинике «склеродермической почки» — на протяжении всего периода заболевания креатинин оставался в пределах нормы, большая давность ССД. Наиболее вероятным представлялся диагноз «амилоидоз», учитывая массивную протеинурию, отсутствие изменений в мочевом осадке. Гипотеза подтверждена после проведения биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и выявления масс амилоида. Данный клинический случай описывает редкий вариант развития АА-амилоидоза вследствие хронического воспалительного процесса при ССД, что подтверждено результатами иммуногистохимического исследования.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ КАРТИНЫ ГИПЕРПАРАТИРЕОИДНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ

Г.Е. Жилев¹, Е.Г. Прохорова²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России;

²ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД
Российской Федерации», Москва
e-mail: zhilyaevge@yandex.ru

Цель работы — объяснить необычные клинические и скинтиграфические проявления гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Материалы и методы. Пациент Ш., 1958 г.р., обратился для проведения остеосцинтиграфии в Главный клинический госпиталь МВД РФ в декабре 2017 г. с жалобами на распространенные симметричные боли в костях и суставах, ограничение подвижности, частые переломы костей. Обращали на себя внимание выраженные изменения в психоэмоциональной сфере: агрессивность по отношению к персоналу и другим больным, чрезмерное беспокойство по поводу своего состояния, плаксивость, раздражительность. Из анамнеза известно, что в 2006 г. больной обследовался по поводу мочекаменной болезни. В 2014 г. по поводу острого обструктивного пиелонефрита проведено стени-

рование мочеточника: креатинин — 259,6 мкмоль/л, мочевины — 21,38 ммоль/л. В 2017 г. при РГ кистей и стоп обнаружены множественные очаги деструкции в костях.

Результаты. По данным остеосцинтиграфии выявлены: множественные поражения костей черепа, нижней челюсти, ключиц, грудины, ребер, позвонков, крестца, левого крестцово-подвздошного сочленения, правой и левой подвздошных костей, бедренных костей, большеберцовых костей, головок плечевых костей, ключично-акромиальных сочленений, грудинно-ключичных сочленений, а также колоколообразная деформация грудной клетки и саблевидная деформация бедренных костей. В биохимическом исследовании крови: паратиреоидный гормон — 158,7 пмоль/л, фосфор — 0,94 ммоль/л, калий — 5,1 ммоль/л, ионизированный Са — 1,48 ммоль/л, ALP — 263 Ед/л, мочевины — 14,8 ммоль/л, креатинин — 236,4 мкмоль/л, мочевины — 650 мкмоль/л. На МРТ мягких тканей шеи под нижним полюсом правой доли щитовидной железы видны 2 крупных объемных образования, сливающихся между собой кистозно-солидной структуры, распространяющиеся в верхнее средостение, общие размеры конгломерата 69 × 38 × 35 мм. На скинтиграфии паращитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом определяется аденома паращитовидной железы справа. На КТ ОГК и ОБП видны костные структуры диффузно неравномерно пониженной плотности. Пятое ребро справа по передне-подмышечной линии с наличием очага (11 × 15 мм). В правых боковых массах крестца с переходом на тело подвздошной кости визуализируется мягкотканое образование с деструкцией кортикального слоя с размерами 71 × 61 × 47 мм, аналогичное образование в большом вертеле правой бедренной кости 26 × 25 и 10 × 19 мм, в теле левой подвздошной кости — 26 × 19 мм, в задних отделах верхней вертлужной впадины мягкотканое образование — 9 × 23 мм. В костях свода черепа структура выраженно нарушена из-за наличия множественных участков (1–2 мм) разрежения костей (картина «соль с перцем») и с нарушением дифференцировки диплоического вещества.

Заключение. Клинико-лучевая картина длительно существующего первичного гиперпаратиреоза: мочекаменная болезнь, гиперкальцемическое поражение почек, распространенные скелетно-мышечные боли, характерные психические нарушения. Сочетание данных остеосцинтиграфии с данными КТ позволяет выделить 3 типа изменений:

- 1) невидимые на КТ зоны гиперфиксации радиофармпрепарата (остеомалятические зоны перестройки);
- 2) видимые на КТ мягкотканые образования с периферическим накоплением радиофармпрепарата (предположительно, бурые опухоли);
- 3) видимые на КТ просветления, не накапливающие радиофармпрепарат (предположительно, кисты).

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ЕДИНСТВО ПРОЯВЛЕНИЙ ДВУХ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.А. Жук, М.З. Иванова, Р.А. Скворцов

Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: zhukvaleria21@gmail.com

Цель работы — представить клиническое наблюдение пациентки с сочетанием РА и СКВ, когда для постановки правильного диагноза потребовалось 15 лет.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации пациентки П., с сочетанной ревматологической патологией.

Результаты. Пациентка П., 43 года. В 1995 г. (возраст 18 лет) верифицирован диагноз РА на основании артрита мелких суставов и воспалительных изменений крови. Получала хлорохин, ГКС — без значительного эффекта. Больная проконсультирована в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Проводился дифференциальный диагноз между РА и СКВ в связи с иммунологическими нарушениями (повышение АНФ). Убедительных данных за СКВ не выявлено. Через год появились лихорадка, похудение, аменорея, анемия (Hb — 75 г/л), обострился артрит, сформировались контрактуры суставов. Назначено лечение сложными каплями, содержащими азатиоприн, салицилаты, метотрексат, которое осложнилось развитием цитостатического нефрита. Терапия отменена. В 1997 г. пациентка госпитализирована в НИИР с обострением артрита, петехиальной сыпью и системными проявлениями (полинейропатия, лимфаденопатия, дигитальный васкулит, криоглобулинемическая пурпура). Диагноз прежний — РА. Проведено 3 сеанса плазмафереза с пульс-терапией метилпреда (500 мг), в дальнейшем — курсы пульс-терапии метилпреда и циклофосфана, назначен гидроксихлорохин. Достигнута клиническая ремиссия. В течение года неоднократно проводились курсы метилпреда и циклофосфана. В 1998 г. в качестве базисной терапии назначен метотрексат (10 мг/нед), но из-за развития макрогематурии отменен. С 1998 по 2001 г. больная принимала преднизолон (10 мг/сут). С 2001 по 2008 г. отмечена клиническая ремиссия РА, базисной терапии больная не получала. Очередное обострение в 2009 г. В НИИ ревматологии обсуждался диагноз СКВ, но не подтвердился. Гепатоспленомегалия, аменорея, потеря веса, Кумбс — положительная анемия, иммунологические нарушения (повышения антиДНК, АНФ) расценены как суставные проявления РА. Ухудшение состояния с 2010 г.: усиление проявлений артрита, лихорадка (до 39 °С), загрудинная боль, слабость. Выявлены гидроторакс, гидроперикард, признаки легочной гипертензии, асцит, гепатоспленомегалия. Присоединение данных симптомов дало

основание верифицировать диагноз СКВ. Назначен азатиоприн (100–200 мг), ГКС, гидроксихлорохин — с положительным эффектом. В дальнейшем азатиоприн отменили. В 2011 г. — перелом шейки бедра справа, в 2014 г. — тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Из базисной терапии получала денисумаб в течение нескольких лет, в дальнейшем сделана замена на алендроновую кислоту. В 2020 г. появились жалобы на периодические боли и снижение подвижности мелких суставах кистей. *St. Loc.*: деформация пальцев обеих кистей по типу «лебединая шея», «пуговичная петля», слабopоложительный симптом сжатия кистей и стоп, суставы болезненны, движения ограничены, гипотрофия тенара и гипотенара, амиотрофия межостных мышц, *hallux valgus*, молотообразная деформация пальцев стоп. Лабораторные данные: повышенный титр антител к ДНК (IgG — 100 МЕ/мл), к АНФ (1: 640), Hb — 97 г/л, СОЭ — 7 мм/ч, РФ — 19,9 МЕ/мл, СРБ — 15,63, ОАМ — без патологии. Данные РГ кистей: РА IV степени по Штейнброкеру. Основной диагноз: СКВ, активность I, хроническое течение, гематологические (анемия) и иммунологические нарушения, в анамнезе полисерозиты, криоглобулинемический васкулит. Сопутствующий диагноз: РА, серопозитивный (РФ+, АЦЦП+), поздняя стадия, активность умеренная (DAS-28–3,2), IV R-стадия; ФК — 2–3; ГКС-остеопороз, осложненный переломом шейки бедра справа. Ремиссия поддерживается гидроксихлорохином (200 мг) и преднизолоном (5 мг).

Заключение. Особенность данного случая — сочетание критерияльных признаков РА (прежде всего рентгенологические данные) и СКВ: нефрит, полисерозиты, гематологические и иммунологические нарушения. Из-за системности проявлений как РА, так и СКВ, диагноз СКВ выставлен несвоевременно, только при появлении признаков кардита, пульмонита, полисерозитов. Данный клинический случай демонстрирует сложность постановки диагноза при сочетанной ревматологической патологии и подбор эффективной терапии в рамках обоих заболеваний, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и своевременного назначения базисной терапии — для предотвращения развития фатальных осложнений и улучшения качества жизни.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ (КАВАСАКИ-ПОДОБНЫЙ) СИНДРОМ У ВЗРОСЛОЙ ПАЦИЕНТКИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.С. Жулина, А.В. Новикова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: u.s.zhulina@mail.ru

Цель работы — описать клинический вариант течения и трудности диагностики редкого осложнения новой коронавирусной инфекции во взрослом возрасте — мультисистемного воспалительного синдрома, встречающегося преимущественно в педиатрической практике, известного под названием «Кавасаки-подобный синдром» и описанного в эпоху пандемии в единичных случаях среди взрослых лиц европейской расы.

Материалы и методы. Пациентка К., 32 лет, фото-модель, поступила в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (07.01.2021) с жалобами на боль и отек в области шеи справа, лихорадку до 39,1 °С с ознобом, тошноту и рвоту, диарею до 7 раз/сут, генерализованную миалгию. В декабре 2020 г. перенесла подтвержденную новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (цефалгии, лихорадка, заложенность носа, потеря обоняния, конъюнктивит, незначительный кашель). Через 7 дней после выхода с карантина и переохлаждения появились лихорадка 38,9 °С и болезненный отек в правой поднижнечелюстной области шеи, тошнота, многократная рвота и диарея. Амбулаторно принимала амоксилав 4 дня без эффекта, отек шеи справа увеличился, по СМП госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. При осмотре отмечены состояние средней тяжести, лихорадка 38,8 °С. Кожный покров, слизистые полости рта и конъюнктивы глаз нормальной окраски без признаков поражения, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы: увеличены поднижнечелюстные и переднее-шейные лимфатические узлы справа, болезненные, отек мягких тканей шеи справа. Остальные лимфатические узлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 17 раз/мин. Тоны сердца аускультативно приглушены, шумы не выслушиваются, ритм правильный, ЧСС — 65/мин, АД — 125/80 мм рт. ст., живот мягкий безболезненный, печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, край ровный безболезненный мягко-эластической консистенции, селезенка не увеличена, стул — диарея до 5 раз/сут. Проведена КТ челюстно-лицевой области: лимфатические узлы справа — до 30 мм, инфильтрация клетчатки дна полости рта и боковой поверхности шеи справа. С диагнозом «острый серозный лимфаденит справа» пациентка переведена в терапевтическое отделение.

Проведен иммунологический анализ крови, определены маркеры инфекций, ЭКГ, ЭхоКГ, КТ (ОГК, ОБП и малого таза), КТ-коронарангиография, ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) нижних конечностей.

Результаты. Лабораторные данные (08.01.2021): Нб — 110 г/л, абсолютная лимфопения — $0,5 \times 10^9$, лейкоцитоз — до 18×10^9 /л со сдвигом влево, СОЭ — 17 мм/ч, СРБ — 167,7 мг/л; мазок на SARS-CoV-2, бактериологический анализ крови и тропонин — отрицательные, без иммунологических нарушений. Эмпирическая терапия цефотаксимом, ванкомицином и эртапенемом — без эффекта: сохранялась лихорадка 38,8 °С, появились отеки кистей и стоп, хейлит, анемия Нб — 88 г/л, лимфопения, тромбоцитоз — 500×10^{12} /л, СОЭ — 48 мм/ч, СРБ — 182,9 мг/л, АСТ — 300 мг/л, ферритин — 192 нг/мл, Д-димер — 2050 г/л. Без патологии ЭхоКГ, УЗАС нижних конечностей. Данные КТ с контрастированием ОГК, БП и ПМ: в нижних долях легких симметрично затемнения по типу «матового стекла» с признаками консолидации, малый гидроторакс, гепатомегалия, участки гипоперфузии селезенки, жидкость в брюшной и полости малого таза, лимфатические узлы не увеличены. Исключены ТЭЛА, инфекционный эндокардит, сепсис, ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты. Учитывая COVID-19 в анамнезе, лимфодулярный синдром со стойкой лихорадкой и гастроинтестинальными жалобами, поражение легких, отеки кистей и стоп, хейлит и маркеры гипериммунного воспаления, высказано предположение о развитии синдрома Кавасаки. В связи с угрозой воспалительного шока (18.01.2021) назначены преднизолон (120 мг/сут) с положительным эффектом, антикоагулянты, альбумин. Данные КТ-коронарангиографии (21.01.2021) исключают аневризмы коронарных артерий и коронарииты. Пациентка выписана с рекомендацией приема ГКС в течение 30 дней с последующим снижением дозы.

Заключение. Представленный случай демонстрирует редкий вариант гемофагоцитарного синдрома у взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, который характеризуется слизисто-кожным лимфодулярным синдромом, стойкой лихорадкой и повышением уровня воспалительных маркеров, характерных для болезни Кавасаки, но без миокардита и васкулита коронарных и других артерий. Это состояние определяется как «мультисистемный воспалительный синдром», требует назначения высоких доз внутривенного Ig и/или ГКС, и рассматривается как особая фаза течения Кавасаки-подобного синдрома, индуцированного SARS-CoV-2 с высоким риском развития коронарных аневризм и шока.

СИНДРОМ ФЕЛТИ ИЛИ ЯТРОГЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ? ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ

И.Ю. Ивановска, А.И. Разитдинов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет им.

Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

e-mail: ivanovska.369@gmail.com

Цель работы — описать клинический вариант течения ревматоидного полиартрита, осложненного вероятным миелотоксическим эффектом метотрексата и/или синдромом Фелти; ответить на вопросы дифференциальной диагностики ятрогенных эффектов метотрексата с синдромом Фелти и подбора базисной терапии РА.

Материалы и методы. Пациентка К., 68 лет, пенсионерка, поступила (11.01.2021) в ревматологическое отделение ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль и припухлость плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, мелких суставах кистей, утреннюю скованность до 4 ч. С 2003 г. артралгии крупных суставов нижних конечностей. В 2005 г. установлен РА (серопозитивный), назначена базисная терапия метотрексатом — 7,5 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой, в 2009 г. доза увеличена до 15 мг/нед и начата терапия этанерцептом в рамках клинического исследования с достижением стойкой ремиссии. После прекращения приема этанерцепта через 1,5 года произошел рецидив артрита. Доза метотрексата увеличена до 20 мг/нед без эффекта. Назначен ремикейд с положительным эффектом. В 2011 г. перенесла хондропластику обоих коленных суставов, осложненную туннельной невропатией правой нижней конечности. С 2012 г. переведена на энбрел, доза метотрексата — 10 мг/нед со стойкой ремиссией в течение 6 лет. В 2018 и 2019 г. произведено эндопротезирование коленных суставов. С июля 2020 г. появилась лихорадка 38,9 °С и абсцессы в области правой половой губы, левой паховой области; в ОАК лейкопения — 2,8, сегментоядерные нейтрофилы — 7,13 %. Данные УЗИ ОБП показали спленомегалию. В связи с подозрением на ятрогенную нейтропению на фоне приема метотрексата отменены базисные препараты. Консультирована гематологом после проведения стерильной пункции: исключено гематологическое заболевание и заподозрен синдром Фелти. Проводилась антибактериальная терапия, стимуляция лейкоцитов нейпомаксом, преднизолон 20 мг/сут с улучшением: артрит и лихорадка регрессировали. Однако через 6 мес рецидивировал полиартрит на фоне постоянного приема преднизолона и вольтарена, госпитализирована для обследования и подбора терапии. Имеет ряд сопутствующих заболеваний: бронхиальную астму, сахарный диабет, мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит. Проведена лабораторная диагностика, ЭхоКГ, МРТ кистей.

Результаты. Лабораторные данные (11.01.2021): лейкопения $2,2 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным нейтропенией $1 \times 10^9/\text{л}$ и лимфопенией $0,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,73 \times 10^{12}$, СОЭ — 50 мм/ч по Вестергрену; СРБ — 15,3 мг/л, РФ — 47,61 МЕ/мл, гипергликемия натощак — 7,96 ммоль/л. ЭхоКГ без значимых нарушений. МРТ кистей выявила остеоит и синовит проксимальных суставов. Проводился дифференциальный диагноз между лекарственным агранулоцитозом, аутоиммунной нейтропенией и синдромом Фелти. В связи с высокой активностью РА и риском инфекционных осложнений назначены внутривенный иммуноглобулин (интра-тект) — 10 000 мг, преднизолон — 20 мг, кеналог — внутрисуставно. Суставной синдром и воспалительные маркеры частично регрессировали, уровень лейкоцитов незначительно увеличился до $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Назначение базисной терапии решено отсрочить в связи с риском усугубления иммуносупрессивного и иммунодефицитного состояний.

Заключение. В течение ряда лет ремиссия заболевания у пациентки достигалась приемом ГИБП в сочетании с метотрексатом. Развитие нейтропении, присоединение инфекционных осложнений могло говорить о его миелотоксическом эффекте. Однако отсутствовало угнетение эритроидного ростка костного мозга на фоне длительного приема метотрексата, поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, кожи. Кроме того, лейкопения развилась в сочетании с обострением РА и появлением спленомегалии, что соответствует критериям синдрома Фелти, наблюдаемого у 1–5 % пациентов с длительным течением РА, что не исключает сочетания обоих процессов. Рассматривая агранулоцитоз как тяжелое течение внесуставных проявлений РА (синдром Фелти) и принимая во внимание неэффективность метотрексата, наличие сахарного диабета у пациентки, целесообразна стероидсберегающая стратегия терапии и назначение ГИБП (в сочетании с Ig в/в) для подавления активности РА и, как следствие, преодоления угнетения костно-мозгового кроветворения.

РЕДКИЙ ВАРИАНТ ДЕБЮТА ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

Э.Ф. Исхакова¹, Е.Ю. Акулинушкина¹,

В.А. Никифорова¹, Л.С. Костакова¹, Е.В. Сухорукова²,

Р.З. Абдракипов², С.А. Лапшина¹

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России;

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница
Министерства здравоохранения Республики Татарстан»,
Казань

e-mail: elmiraishakova@yandex.ru

Цель работы — представить клинический случай ГПА со сложным диагностическим поиском при нетипичном

начале заболевания и дальнейшее наблюдение за пациентом.

Материалы и методы. Пациент Н., 51 года, заболел в 39 лет, когда стал замечать снижение остроты зрения, выпадение центрального поля зрения, боль в области левого глаза, выраженную сонливость в течение дня. Наблюдался у офтальмолога с диагнозом «макулярный отек сетчатки», получал консервативную терапию без эффекта. В 41 год в связи с профузным носовым кровотечением госпитализирован в оториноларингологическое отделение, где выполнена коагуляция кровоточащих сосудов полости носа. Диагностирован левосторонний гнойный пансинусит. Несмотря на лечение (пункция лобной пазухи слева, антибиотикотерапия), синусит принял хроническое течение. В это же время появился левосторонний экзофтальм. На протяжении следующих 3 лет продолжалось прогрессирующее ухудшение зрения до полной слепоты левого глаза вследствие атрофии зрительного нерва, экзофтальм стал двусторонним, появились интенсивные пульсирующие боли в левой половине головы, снижение слуха, в связи с чем пациент направлен к неврологу. Учитывая обнаружение в 2014 г. на МРТ утолщение оболочек головного мозга и намета мозжечка, фиброзно-инфильтративного поражения глазодвигательных мышц, неврологом предположено развитие у пациента гипертрофического пахименингита. После исключения неопластического и инфекционного процессов заподозрено IgG4-связанное заболевание. Консультирован ревматологом. Начато пробное лечение преднизолоном 60 мг/сут с некоторым положительным эффектом в виде уменьшения экзофтальма, толщины твердой мозговой оболочки по МРТ. На КТ легких выявлена булла в нижней доле правого легкого. При осмотре оториноларингологом обнаружена деструкция хрящевой части перегородки носа, катаральный отит слева. Биопсия слизистой носа представлена неспецифической картиной воспаления. По лабораторным данным: ускорение СОЭ — до 20 мм/ч, СРБ — норма, повышение уровня креатинина — до 152 мкмоль/л, микрогематурия — 17000 эритроцитов в мл, протеинурия — 0,132 г/сут. Результаты неоднократного тестирования на АНЦА — отрицательные, IgG4 — в норме.

Результаты. На основании триады поражения верхних дыхательных путей (деструкция хрящевой части носовой перегородки, хронический синусит), легких (полость в нижней доле правого легкого), почек (вторичный гломерулонефрит) диагноз пересмотрен в пользу ГПА АНЦА-негативный. Продолжался прием преднизолона 40 мг/сут с постепенным снижением дозы до поддерживающей. Присоединились боли воспалительного характера в коленных и левом плечевом суставах. Ввиду нарастания протеинурии до 2,3 г/сут начата пульс-терапия циклофосфамидом (1000 мг) и преднизолоном (1000 мг) ежемесячно в течение 4 мес, но существенный эффект не отмечен. Базисная тера-

пия включала циклофосфамид (50 мг/сут), из-за цитолiza препарат отменен. В связи с рефрактерным течением васкулита назначен ритуксимаб с быстрым достижением улучшения после 1-го курса. Пациент продолжает получать ритуксимаб (1000 мг 1 раз в 6 мес) в течение 5 лет, а также метотрексат (10 мг/нед) с 2018 г., преднизолон (7,5 мг/сут). В динамике отмечаются значительное снижение интенсивности и частоты эпизодов головной боли, уменьшение выраженности экзофтальма, утолщения мозговых оболочек (МРТ), отсутствие прогрессирования поражения почек, легких. При этом сохраняется снижение слуха и зрения, периодически возникают неинтенсивные боли в плечевом, локтевом, коленном суставах слева.

Заключение. Вариабельность симптомов в дебюте васкулитов требует настороженности и тщательного диагностического поиска для своевременного установления диагноза и начала терапии до развития необратимых изменений. В данном случае заболевание манифестировало с крайне редкого проявления ГПА — гипертрофического пахименингита, который обусловил нетипичную клиническую картину (нарушение зрения, сонливость, головная боль, тугоухость) и, следовательно, долгий путь к диагнозу, что привело к необратимому снижению зрения и слуха. Выявить воспаление твердой мозговой оболочки при ГПА позволила МРТ с контрастированием.

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. СИНДРОМ ЧАРГА–СТРОССА

Т.В. Канаева

*Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
e-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com*

Цель работы — своевременная диагностика системного заболевания на основании выделения резистентного к терапии бронхообструктивного синдрома и его правильная этиологическая расшифровка в результате взаимодействия врачей различных специальностей в многопрофильном лечебном учреждении г. Саратова.

Материалы и методы. Пациентка Д., 29 лет, обратилась в пульмонологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с жалобами на приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой светлого цвета в небольшом количестве, сопровождающийся «свистами» в груди, с кратковременным положительным эффектом после ингаляций сальбутамола, симбикорта; одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке; заложенность носа.

Из анамнеза: считает себя больной в течение года, когда впервые отметила появление приступов кашля

с трудноотделяемой мокротой светлого цвета в небольшом количестве, экспираторной одышки до 4–5 раз/сут. За 7 мес до обращения больная госпитализирована в Чеченскую районную больницу в связи с учащением приступов кашля, нарастанием одышки, где проводилась терапия дексаметазоном, пульмикортом, беродуалом через небулайзер с кратковременным эффектом.

Результаты. Объективные данные: бледность кожных покровов. SaO_2 – 98 %. Органы дыхания: при аускультации дыхание жесткое, соотношение вдоха и выдоха 1:1. Хрипы сухие, рассеянные. Пиковая скорость выдоха – 280 л/мин (более 60 % от должного). В ОАК обращает на себя внимание выраженная эозинофилия – 12 %. Данные аллергопроб: IgE к плесневому грибу *Aspergillus* отрицательны. Спирография: функция внешнего дыхания не нарушена. Бронходилатационная проба отрицательна. Данные КТ ОГК: очаговые инфильтративные поражения верхней доли S6 правого легкого (эозинофильная пневмония); РГ придаточных пазух носопозаказали, что обе гайморовы пазухи на 1/3 объема затемнены пристеночными линейными тенями, с полициклическими внутренними контурами. Двухсторонний полипозный гайморит в фазу набухания слизистой. Данные ЭхоКГ: легочная гипертензия I степени (СДЛА – 42 мм рт. ст.). Зафиксирована ФВ 69 %. На основании данных обследований у пациентки проводился дифференциально-диагностический поиск между тяжелой бронхиальной астмой, легочным аспергиллезом, осложнениями инфекционного (вирусно-бактериального) процесса, глистной инвазией. Учитывая высокую эозинофилию (при отсутствии атопии, отрицательных антител к аспергиллам), тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы, неспецифические для бронхиальной астмы поствоспалительные изменения в легких (при отсутствии клиники пневмонии) у пациентки заподозрена системная патология. Проведено дополнительное обследование: IgE в крови методом ИФА – 86,7 МЕ/мл. ANA-Screen отрицательные антитела (IgG) к dsДНК отрицательные. Ревматоидный фактор методом ИФА – 13,4 Ед/мл. Результаты КТ ОГК в динамике: эмфизема легких, поствоспалительные фиброзные изменения легких, очаговый фиброз. Учитывая наличие бронхиальной астмы, стойкой эозинофилии, полипов, летучих инфильтратов в легких, выставлен основной диагноз: синдром Чарга–Стросса (бронхиальная астма, впервые выявленная, в стадии обострения; хронический полипозный гайморит в стадии обострения). Назначена терапия: преднизолон – 40 мг/сут, симбикорт турбухалер – 2 ингаляции 2 раза/сут. Пациентка проконсультирована в клинике НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких (ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»), где диагноз подтвердился. Лабораторные и инструментальные

данные: эозинофилия крови 6 % (428 кл.), контроль симптомов бронхиальной астмы. Данные КТ ОГК: эмфизема легких, поствоспалительные фиброзные изменения. Спустя 3 мес: эозинофилия крови – 2 %, достигнут контроль симптомов бронхиальной астмы. Спустя 18 мес: эозинофилия крови – 0 %, контроль симптомов бронхиальной астмы, терапия поддерживающей дозой преднизолона (10 мг/сут), использование ингалятора по потребности.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует, что малоспецифичные симптомы заболевания и редкость патологии создают дополнительные трудности в диагностике синдрома Чарга–Стросса. Данные литературы свидетельствуют, что в большинстве случаев диагноз системный эозинофильный васкулит устанавливается на поздних стадиях заболевания на фоне развития осложнений. В среднем от момента начала заболевания до постановки диагноза проходит 10–15 лет (в нашем случае – год). Своевременная диагностика и адекватная терапия, не только профилактируют развитие осложнений, но и значительно улучшают качество жизни пациента.

ДВУХЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА 10-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКОЙ, СТРАДАЮЩЕЙ ГЕМАТИДРОЗОМ

В.Н. Карпухина¹, А.О. Плахова², С.Н. Драчев¹,
Э.В. Натарева¹, В.Н. Сороцкая²

¹ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер»;

²Медицинский институт,
ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»
e-mail: svnreum1@rambler.ru

Цель работы – описать 2-летнее наблюдение за 10-летней пациенткой, страдающей гематидрозом. Гематидроз (синонимы – гемидроз, гематогидроз, кровавый пот, «библейский» кровавый пот) – патологическое состояние, при котором кожа покрывается красной или розовой жидкостью без видимых нарушений целостности. Этиология не ясна. В основе патогенеза отмечается нарушение проницаемости стенок капилляров с их разрывом. Процесс наблюдается при неврозах, сильном эмоциональном напряжении, страхе, психических расстройствах. Патологический феномен – редкое явление, с XVII в. до 1996 г. в медицинской литературе описано всего 76 случаев, еще 28 случаев зафиксировано в период 2004–2017 гг. Последний случай кровавого пота описан в октябре 2017 г. у 21-летней итальянки.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась 10-летняя пациентка, направленная из районной поликлиники в отоларингологическое отделение ГУЗ «Тульская областная детская клиническая больница» с жалобами на рецидивирующие носовые кровотечения, кровотечения из слуховых проходов, интенсивные головные боли, шум в ушах. Из анамнеза:

впервые носовое кровотечение возникло во второй декаде января, после дополнительного занятия в школе, разрешившись самостоятельно в течение нескольких минут. В последующем кровотечения рецидивировали. Получала викасол, аскорутин, мальтофер (в клиническом анализе крови отмечено снижение Нб до 107 г/л), местно — метилурациловую мазь. В дальнейшем присоединились кровотечения из слуховых проходов, которые повторялись 3–4 раза/сут. При поступлении в отделение проведен комплекс инструментальных и лабораторных методов исследования: риноскопия — нарушения целостности слизистой оболочки не выявлено, отоскопия — повреждения барабанных перепонок не обнаружено. В клинических анализах: показатели коагулограммы, время свертывания крови без патологии. По назначению невролога проведено МРТ головного мозга, дуплексное сканирование экстракраниальных отделов сосудов брахицефальной системы, выявлено незначительное снижение венозного оттока, больше справа. После проведенных исследований повторился эпизод кровотечения. Со слов девочки, ее напугал шум аппарата. С целью исключения возможного нанесения на кожу жидкостей различного характера взят мазок отпечаток с очагов кровотечения, в котором выявлено большое количество эритроцитов. Результаты осмотра пациентки специалистами: гинеколог — патологии не выявлено, невролог — ночной энурез, гематолог — данных, свидетельствующих о заболеваниях крови нет, дерматолог — предположительный диагноз «гематидроз»; рекомендован осмотр психолога. Из протокола психологического обследования эмоционально-личностной сферы пациентки: признаки высокой тревожности, эмоциональной напряженности, депрессивное состояние, невротические страхи, сенситивная, мнительная. Имеется напряженность в отношениях с родителями. Консультация областного детского психиатра — невротические реакции. Рекомендована аминокислотная кислота: по 1/2 табл. (0,25 мг) 2 раза в день.

Результаты. На фоне применения данного препарата в условиях стационара кровотечения не повторялись. От перевода в отделение психоневрологии для дальнейшего обследования и лечения мать ребенка отказалась. Проведена консультация областным дерматологом — диагноз «гематидроз» подтвержден. После выписки из стационара «кровавый пот» в области носогубного треугольника проявлялся дважды, в области ушных раковин не повторялся. Со слов матери, прием ноотропных препаратов и транквилизаторов прекратили самостоятельно, взамен значительно снизили требования к успеваемости девочки, уменьшили количество дополнительных занятий.

Заключение. Пациентка в течение 2 лет продолжает наблюдаться у педиатра, невролога, дерматолога. В школе и семье создана благоприятная обстановка, исключено психоэмоциональное перенапряжение.

Внимательное и чуткое отношение к ребенку, своевременное обращение за помощью помогло избавиться от чувства тревоги и вернуться к учебному процессу. За весь период наблюдения эпизодов спонтанных кровотечений не отмечалось.

РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ЛАЙЕЛЛА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ БЕЛИМУМАБОМ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

З.А. Колхидова, В.Г. Маткава, И.П. Никишина, А.Н. Шаповаленко, Е.В. Николаева

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: kolkhidovaz@gmail.com

Цель работы — представить клиническое наблюдение тяжелой аллергической реакции на повторную инфузию белимумаба у пациентки с диагнозом СКВ в сочетании с АФС.

Материалы и методы. Пациентка А., 16 лет, госпитализирована впервые в детское отделение НИИР им. В.А. Насоновой в декабре 2020 г. В анамнезе с 2018 по 2019 г.: артриты коленных, голеностопных суставов, вовлечение мелких суставов кистей и стоп, короткие эпизоды фебрильной лихорадки, цианотичной сыпи, которые врачами по месту жительства расценивались как приступы подагры (с учетом умеренного повышения мочевой кислоты и отягощенного семейного анамнеза), купировались приемом НПВП. В октябре 2020 г. острые боли в икроножных мышцах, при УЗИ выявлен тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, выявлены антитела к dsДНК >200, АНФ — 1/2560. Установлен диагноз СКВ, назначена терапия глюкокортикоидами (ГК) 0,4 мг/кг, ацетилсалициловой кислотой (АСК), с недостаточным эффектом: боли в правой ноге усиливались, сохранялась фебрильная лихорадка. В декабре 2020 г. впервые госпитализирована в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с целью верификации диагноза и коррекции терапии.

Результаты. На момент первой госпитализации состояние средней степени тяжести, распространенная пятнистая сыпь с цианотичным оттенком на коже задней поверхности голеней, экхимозы на подошвенной поверхности стоп, артриты коленных суставов, пястно- и проксимальных межфаланговых суставов кистей. При обследовании: ОАК, ОАМ в пределах нормы, СРБ — 17,4, антитела к dsДНК — 126, АНФ — 1/2560, снижен уровень комплемента С3, С4, умеренно повышены антифосфолипидные антитела (aКЛ IgM, aB2-ГП IgG, IgM, положительный волчаночный антикоагулянт). В соответствии с критериями SLICC 2012 г. верифицирован диагноз СКВ, активность по SLEDAI-9, индекс повреждения SLICC-0, АФС. Наличие факторов неблагоприятного прогноза (подростковый возраст дебюта, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, высокая иммунологическая активность), преобладание поражения опорно-двигательного аппарата, АФС,

лимитирующий длительное применение высоких доз глюкокортикоидов принято решение об инициации анти-BLyS терапии белимумабом по 10 мг/кг в соответствии с рекомендациями 2019 г. Европейской антиревматической лиги (EULAR). Переносимость первых 2 инфузий с интервалом в 14 дней с антигистаминной премедикацией, проведенных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, удовлетворительная. В 1-е сутки после 2-й инфузии отмечались единичные высыпания на шее, купированные приемом хлоропирамина. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана домой. На 3-и сутки появились единичные элементы ярко-красной пятнистой сыпи, распространяющиеся по телу сверху вниз. Госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «неуточненная токсикодермия», проводились инфузии высокими дозами глюкокортикоидов (преднизолон в дозировке 2 мг/кг) с кратковременным эффектом, при попытках отмены глюкокортикоидов — генерализованная полиморфная сыпь с обильным крупнопластинчатым шелушением и болезненностью в местах высыпаний и десквамации кожи. В январе 2020 г. регоспитализация в детское отделение НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. При поступлении состояние тяжелое за счет выраженности кожных изменений, соответствующих картине синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), диагноз которого верифицирован на консилиуме с участием дерматолога. Обращает на себя внимание четкая хронологическая связь со второй инфузией белимумаба. С учетом волнообразного течения генерализованного кожного синдрома, обширной площади десквамативных изменений проводилась интенсивная терапия, в том числе 4 сеанса плазмафереза, синхронизированного с пульс-терапией глюкокортикоидами, последующим введением альбумина и иммуноглобулина человеческого, глюконата кальция. Нестойкость терапевтического эффекта потребовала увеличения системной дозы глюкокортикоидов до 45 мг/сут, после чего состояние пациентки постепенно стабилизировалось, рецидивы новых высыпаний прекратились, началась эпителизация поврежденной кожи, улучшилось общее самочувствие.

Заключение. Представленное нами наблюдение демонстрирует, что несмотря на благоприятный профиль безопасности белимумаба (по данным зарегистрированных рандомизированных клинических исследований), возможность развития тяжелых идиосинкразических жизнеугрожающих реакций требует тщательного мониторинга с пролонгированным медицинским наблюдением в постинфузионном периоде ГИБП. Благоприятный исход синдрома Лайелла у нашей пациентки обеспечен оперативной организацией преемственности между региональным и федеральным лечебным учреждением, предшествующей терапией глюкокортикоидами и своевременной коррекцией доз.

ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА ПРИ ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ВИДЕ СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Е.А. Корнилова, Е.А. Трофимов

Кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им.

Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: liza_kornilova@bk.ru

Цель работы — описать клинический случай болезни Шегрена, сочетающейся с ревматоидноподобным суставным синдромом.

Материалы и методы. Пациентка В., 59 лет, поступила в ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» Санкт-Петербурга с жалобами на интенсивные (более 7–8 баллов по ВАШ) симметричные боли воспалительного характера в плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных, голеностопных, мелких суставах стоп, сопровождающиеся утренней скованностью более 3 ч, припухлостью лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных суставов. Из анамнеза известно, что с 2017 г. после травмы появились боли, припухание правого коленного сустава, регресс за 1 нед на фоне приема НПВП и местной терапии компрессами. До 2020 г. отмечалась стойкая ремиссия. С июня 2020 г. после физической нагрузки постепенное формирование генерализованного воспалительного суставного синдрома. Консультирована амбулаторно в сентябре 2020 г., рекомендован прием НПВП. Пациентка принимала нимесулид 100–200 мг/сут с временным эффектом. В октябре 2020 г. поступила в ревматологическое отделение Клинической ревматологической больницы № 25 для уточнения диагноза и комплексного лечения.

Результаты. В связи с характером суставного синдрома, количеством вовлеченных суставов, учитывая женский пол больной, проводился дифференциальный диагноз между ревматоидным артритом, СКВ и остеоартритом. При физикальном обследовании выявлены симметричные двухсторонние синовиты лучезапястных, коленных, голеностопных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, отмечалась болезненность при пальпации проксимальных межфаланговых, лучезапястных и коленных суставов с обеих сторон. По результатам лабораторного исследования обратило на себя внимание ускорение СОЭ (50 мм/ч), повышение СРБ (52 мг/л), РФ (73,6 ед/мл). Анти-тела к ДНК и АЦЦП отрицательные, однако особое внимание привлек крайне высокий титр АНФ — более 1 : 163840. При определении экстрагируемых антител к ядерным антигенам анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B оказались положительными (129 и 152 ед. соответственно). По данным инструментального обследования:

наблюдалась рентгенологическая картина остеоартрита II стадии обеих кистей и обеих стоп (по Келлгрэну—Лоуренсу). По данным УЗИ коленных суставов, определены эхографические признаки остеоартрита правого коленного сустава, симметричный синовит с патологическим выпотом (больше справа), гипертрофия синовиальной оболочки. Данные УЗИ слюнных желез: сонографические признаки диффузных изменений структуры слюнных желез, кисты околоушных слюнных желез. Кроме того, выявлено снижение продукции слюнных желез: сиалометрия (1,8 мл), а также диагностирована положительная проба Ширмера (OU) — 4 мм. Таким образом, на основании анамнеза, жалоб, лабораторных и инструментальных исследований верифицирован диагноз «болезнь Шегрена»: с поражением слюнных желез (ксерофтальмия), слезных желез (синдром сухого глаза), суставов (артриты), активность — 3. От проведения биопсии слизистой ротовой полости (определение лимфоцитарной и плазмноклеточной инфильтрации слюнных желез) пациентка отказалась. С учетом выраженной иммуновоспалительной активности инициирована терапия ГКС (15 мг/сут), а также хлорамбуцилом (2 мг/сут). На фоне проводимого лечения пациентка отметила уменьшение скованности и болевого синдрома в суставах.

Заключение. Полиморфизм течения болезни Шегрена представляет определенную диагностическую сложность для целого ряда врачей-клиницистов. Наличие резкоположительного АНФ, наличие РФ, антител к растворимым ядерным антигенам Ro/SS-A и La/SS-B служат важнейшими лабораторными маркерами, которые в некоторых случаях могут предшествовать появлению развернутой клинической картины. У 15 % пациентов болезнь Шегрена дебютирует ревматоидоподобным суставным синдромом (полиартралгии, неэрозивный симметричный артрит) без проявлений «сухого синдрома». При неэффективности ГКС и цитостатиков контролировать системные внежелезистые проявления болезни Шегрена, а также уменьшать функциональную железистую недостаточность позволяет терапия ГИБП — ритуксимабом.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СМЕШАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Я.А. Королева¹, В.А. Казанов¹, Н.В. Корягина¹
И.П. Афанасьева², А.В. Рыбин², С.Е. Мясоедова¹

¹Кафедра терапии и эндокринологии ИПО ФГБОУ
ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России;

²ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница»
e-mail: jana_koroleva94@mail.ru

Цели работы: показать особенности течения интерстициального поражения легких у пациентки со смешанным СЗСТ на фоне терапии микофенолата

мофетилем и ответить на вопрос о выборе дальнейшей тактики лечения.

Материалы и методы. Пациентка, 67 лет, поступила в ревматологическое отделение повторно с жалобами на одышку при ходьбе при обычной нагрузке, кашель с вязкой мокротой, похудение. Больна с июля 2017 г., когда появился эпизод повышения температуры до 38,9 °С в течение 2 дней с болями в суставах, затем мелкие геморрагические высыпания на коже туловища с исходом в гиперпигментацию. В последующие месяцы отмечены рецидивы лихорадки до 38,9 °С, увеличение СОЭ (43 мм/ч), СРБ (+++), общего белка (93 г/л), γ-глобулинов (36,7 %). В ноябре 2017 г. появилась одышка при физической нагрузке и сухой кашель, на РГ — диффузное усиление легочного рисунка с ячеистой деформацией. С января 2018 г. стали беспокоить боли в суставах, припухание лучезапястных суставов, снижение веса. Данные МСКТ (22.02.2018): в кортикальных отделах и прикорневой зоне легких с обеих сторон множественные ретикулярные изменения в виде неравномерного утолщения внутривидовых перегородок и множественных участков пониженной плотности, чередующихся с участками повышенной плотности по типу «матового стекла», лимфатические узлы до 13 мм, расценено как обычный интерстициальный пневмонит. Положительный тест на РФ — 40,2 МЕ/мл (норма 0–14 МЕ/мл), АНА — 4,9 отн. ед. (норма 0–1,0); АНА, IgG-иммуноблот (24.03.2018): SSA/Ro52+, RNP/Sm+++. С учетом гиперпротеинемии и гипергаммаглобулинемии больная обследована у гематолога. В стерильном пунктате — снижение лимфоцитов (3,2 %), повышение плазматических клеток (8 %), сокращение мегакариоцитарного ростка. В сыворотке крови повышение IgG (27,79 г/л), IgA (4,1 г/л). Иммунохимическое исследование (17.04.2018): поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением IgG (346 МЕ/мл), IgA (341 МЕ/мл), криоглобулинов нет. Функция внешнего дыхания (21.05.2018) не нарушена (ФЖЕЛ 1,92 л — 84 %, ОФВ1—1,88 л (99 %), индекс Тиффно — 1,2). Данные ЭхоКГ: полости сердца не увеличены, миокард не утолщен, СДЛА — 19 мм рт. ст., диастолическая дисфункция левого желудочка, ФВ — 72 %. Исследование (23.07.2018) АНФ — 1 : 20480. В мае 2018 г. установлен диагноз: СЗСТ, активная фаза с поражением кожи (фотодерматоз, васкулит), суставов (артриты, артралгии), ФК — 2), лимфоаденопатия, интерстициальное поражение легких, ДН0, высокая иммунологическая активность SSA/Ro52+, RNP/Sm+++, РФ+, поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением IgG, IgA. Проводилось лечение: метипред — 4 мг/сут, затем 6 мг/сут; микофенолата мофетил — 1,0 г/сут, затем 1,5 г/сут. От терапии ритуксимабом пациентка отказалась, наблюдалась амбулаторно. С января 2020 г. усиление одышки и продуктивного кашля.

Результаты. В динамике за 2 года гиперпигментация кожных покровов разрешилась, появилась небольшая

деформация лучезапястных суставов и проксимальных межфаланговых суставов без синовитов, аускультативно в нижних отделах легких сохраняются в небольшом количестве крепитирующие хрипы, SpO_2 – 97 %. Показатели лабораторной активности незначительно снизились: СОЭ – 32 мм/ч, СРБ – 8,8 мг/л, РФ – 22,6 МЕ/мл, IgG – 20,7 г/л. Данные МСКТ (23.06.2020): нарастают явления фиброза – двусторонние ретикулярные изменения легких с апикальным градиентом и фиброзными изменениями, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, невыраженная лимфаденопатия средостения. Впервые выявлены нарушения функции внешнего дыхания: ФЖЕЛ – 1,16 л (51 %), ОФВ1 – 0,98 л (52 %), ИТ – 1,1, следовательно произошло уменьшение ФЖЕЛ на 760 мл (40 %) и ОФВ1 – на 900 мл (52 %) от исходного. Отмечена отрицательная динамика ЭхоКГ: дилатация левого предсердия (41×56 мм), тенденция к увеличению правого предсердия (35×48 мм), утолщение межжелудочковой перегородки, гидроперикард – до 2 мм, СДЛА – без отрицательной динамики. От назначения ритуксимаба воздержались в связи с текущей эпидемической ситуацией. Продолжена терапия микофенолата мофетилем в сочетании с метипредом. Решается вопрос о назначении антифибротической терапии.

Заключение. Особенность данного случая – стойкая клинко-иммунологическая активность СЗСТ на протяжении 2 лет наблюдения, несмотря на терапию микофенолата мофетилем в сочетании с метипредом. В динамике прогрессирует интерстициальное поражение легких в виде усиления одышки, нарастания фиброза легких, выраженного снижения ФЖЕЛ, что свидетельствует об обширном поражении легких и требует коррекции лечения с дополнительным назначением антифибротического препарата (нинтеданиб).

ДИФфуЗНЫЙ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИИТ – РЕДКАЯ ФОРМА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Л.С. Костакова¹, В.А. Никифорова¹,
Е.Ю. Акулинушкина¹, Э.Ф. Исакова¹, С.А. Лапшина^{1,2},
И.Р. Халимова², Р.З. Абдракипов²

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО

«Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России;

²ГАОУ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань

e-mail: kostakova7liana@yandex.ru

Болезнь Шулмана (или диффузный эозинофильный фасциит) – СЗСТ, характеризующееся уплотнением кожи за счет первичного поражения фасций преимущественно дистальных отделов верхних и нижних конечностей. В мировой практике описано около 150 случаев, что делает ее одной из самых редких патологий среди СЗСТ. Заболевание сопровождается увеличением эозинофилов в периферической крови. Системные

проявления при болезни Шулмана встречаются редко, но в литературе описаны случаи с висцерализацией: поражением пищевода, легких, почек.

Цель работы – описать клинический случай пациента с диффузным эозинофильным фасциитом.

Материалы и методы. В ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы в Казани поступил пациент М., 44 лет, с жалобами на плотный отек и уплотнение кожи предплечий, голеней, кистей и стоп, постоянные ноющие боли в периферических суставах, боли и слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, затруднение при глотании твердой пищи, преходящее побеление пальцев на холоде, зябкость кистей и стоп. Заболел 10 мес назад, когда впервые появилась припухлость в области пястных костей. В течение последующего месяца присоединился плотный отек кожи предплечий. Больной обратился к терапевту, которым направлен на консультацию к ревматологу с подозрением на системный склероз, затем госпитализирован в ревматологическое отделение. Из анамнеза жизни известно, что работа пациента связана с чрезмерной физической нагрузкой (именно этот фактор в литературе описан как один из этиологических моментов). При объективном осмотре выявлены гиперемия кожи над проксимальными межфаланговыми суставами, отечность и уплотнение кожи предплечий, голеней с невозможностью собрать кожную складку, отечность кожи тыльной стороны кистей, стоп, болезненность при пальпации мышц предплечий, плеч, голеней. При отведении верхней конечности отмечено изменение мягких тканей, по типу «апельсиновой корки». Выраженность уплотнения кожи, боль и тугоподвижность определяли ограничение движений в кистях, коленных, голеностопных и плечевых суставах.

Результаты. В ходе обследования найдены антитела к ядерному антигену пролиферирующих клеток, или PCNA. Компоненты комплемента в пределах нормы. В крови наблюдалась эозинофилия (12 %), в протеинограмме отмечена гипергаммаглобулинемия (21 %). Капилляроскопия не выявила признаков сосудистой патологии, характерных для СЗСТ. По результатам сцинтиграфии пищевода – умеренное нарушение транспортной функции пищевода по спастическому типу, гастроэзофагальный рефлюкс. По данным стимуляционной электромиографии конечностей – легкое нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам правого локтевого нерва по аксональному типу; игольчатой электромиографии мышц бедра – потенциалы двигательных единиц в пределах нормы, спонтанной активности нет, увеличен процент полифазных потенциалов двигательных единиц. Спирометрия не выявила нарушений вентиляционной функции легких. Данные проведенной биопсии подтвердили воспаление фасций с эозинофильными включениями. Учитывая гиперэозинофилию, гипергаммаглобулинемию, умеренное нарушение транспортной функции

пищевода, симметричных склеротических поражений дистальных участков конечностей выставлен диагноз «диффузный эозинофильный фасциит, впервые выявленный, с поражением предплечий и голеней». Дифференциальная диагностика проводилась с системным склерозом, для которого характерен плотный отек и уплотнение различных дерматом — кожи лица, шеи, туловища, конечностей, синдром Рейно, специфические для системного склероза аутоантитела и склеротические поражения внутренних органов. Пациенту назначен преднизолон из расчета 1 мг/кг массы тела — для уменьшения отека пораженных участков кожи и постепенным снижением дозы препарата в дальнейшем. В настоящее время пациент продолжает прием преднизолона (30 мг/сут) с сохранением положительной динамики: уменьшением диффузной отечности кожи, улучшением общего самочувствия.

Заключение. Вопросы клинической картины, висцеральных поражений при болезни Шулмана еще не решены и продолжают обсуждаться, но необходимо помнить, что при данном заболевании также возможно поражение и внутренних органов. Актуальность дифференциации болезни Шулмана и системного склероза велика, что требует дальнейшего изучения этих патологий.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ПОЛИАНГИИТА

Е.Д. Красюкова, Н.В. Демидова

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: lena.krasyukova@yandex.ru

Цели работы: описать клинический случай микро-скопического полиангиита, показать диагностический путь, варианты терапии, учитывая отсутствие общепринятых классификационных критериев данного диагноза.

Материалы и методы. Пациент Д., 48 лет, поступил в 3-е ревматологическое отделение НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в апреле 2020 г. с жалобами на потерю веса (11 кг за 3 мес), общую слабость, нарушение чувствительности в нижних конечностях, нарушение походки. Заболел остро в январе 2020 г., когда появилась фебрильная лихорадка, общая слабость. При амбулаторном обследовании выявлены острофазовые показатели крови: СОЭ по Вестергрону — 48 мм/ч, СРБ — 59,3 г/л, тромбоцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилез, назначен курс антибактериальной терапии, на фоне которой температура снизилась до фебрильных значений. В апреле 2020 г. больной стал отмечать появление парестезий в нижних конечностях, консультирован ревматологом: заподозрено СЗСТ, рекомендовано дообследование в условиях стационара.

Результаты. Учитывая жалобы и анамнез заболевания, принято решение провести обследование в рамках СКВ, АФС, системного васкулита. Данные ОАК: лейкоцитоз ($15,2 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени ($\text{Hb} = 102 \text{ г/л}$),

лимфопения (15,0 %), тромбоцитоз ($437,0 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови: повышен уровень креатинина крови (122,0 мкмоль/л), мочевины (9,2 ммоль/л), СКФ (СКД-EPI — 60 мл/мин/1,73 м²). При иммунологическом исследовании крови выявлено повышение следующих показателей: СРБ — 42,3 мг/л, РФ — 33,9 МЕ/мл, ANCA screen — 4,7, антитела к МРО — 11,2 Ед/мл. Антифосфолипидные антитела, АНФ, антитела к ДНК и базальной мембране клубочка, криоглобулины — отрицательно. Данные ОАМ: микрогематурия (7–10 эритроцитов в поле зрения), в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты — 1300, эритроциты — 4600, цилиндры — отрицательно, суточная протеинурия — 0,06 г/сут. Учитывая иммунологическую картину, дифференциальный диагноз проводился между отдельными нозологическими формами АНЦА-системного васкулита. Принято решение выполнить инструментальные обследования. Данные КТ придаточных пазух: признаки хронического синусита (неравномерное утолщение слизистой верхнечелюстных пазух). Данные КТ ОГК: немногочисленные воздушные кисты в паренхиме обоих легких, единичные плотные субплевральные узелки, плевральные спайки, субплевральные паравертебральные тяжи, локальные нежные перибронхиальные и субплевральные уплотнения по типу матового стекла в задненижних отделах легких. Данные УЗИ почек: умеренное повышение эхогенности паренхимы почек, локальное расширение чашечно-лоханочной системы. Консультация и заключение невролога: множественный мононеврит. Учитывая клиническую картину и данные лабораторно-инструментального обследования, верифицирован диагноз: микро-скопический полиангиит, АНЦА (аМПО) — ассоциированный, с поражением верхних дыхательных путей (синусит), легких (участки инфильтрации интерстициального характера по типу матового стекла), почек (гломерулонефрит с начальными явлениями почечной недостаточности, креатинин — 122 мкмоль/л, СКФ — 60 мл/мин), периферической нервной системы (множественный мононеврит), активная стадия (BVAS 20). В качестве индукционной терапии, учитывая факторы неблагоприятного прогноза (мужской пол, риски терминальной почечной недостаточности, легочного кровотечения), предпочтительно назначение анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), однако в связи с эпидемиологической обстановкой, назначен альтернативный препарат — циклофосфамид в сочетании с глюкокортикоидами. В качестве поддерживающей терапии выбран азатиоприн. Пациент повторно госпитализировался в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в декабре 2020 г., при обследовании отмечено прогрессирование почечной недостаточности: СКФ (СКД-EPI) — 55,59 мл/мин/1,73 м² (ХБП — 3А). Принято решение об инициации ритуксимаба (1 г), так как достигнута полная деплеция после инфузии (0 % В-клетки CD19+), следующее введение препарата отложено на 3 мес.

Заключение. В настоящее время диагностика микроскопического полиангиита остается затруднительной из-за разнообразия клинических проявлений, отсутствия общепринятых классификационных критериев. В статье Т.В. Бекетовой «Микроскопический полиангиит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения» очерчены основные клинические проявления и частота встречаемости. Наш клинический случай характеризуется наиболее типичными проявлениями: гломерулонефрит (94 %) с быстро прогрессирующим течением; дебют — с поражения лор-органов (хронический синусит — 24,4 %) и легких (интерстициальные изменения — 24,4 %); наличие периферической невропатии — 32,9 %, общих симптомов: лихорадка — 91,4 %, снижение массы тела — 45,7 %, общая слабость — 58,6 %. Данный клинический случай отражает трудности диагностики и лечения микроскопического полиангиита.

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ COVID-19: СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ПОСЛЕДСТВИЯ?

Н.О. Крюкова¹, В.В. Захарова¹, Н.Д. Абрамова²,
Е.А. Хромова², А.Б. Винницкая², И.А. Баранова¹

¹Кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва
e-mail: kryukovanadia@gmail.com

Цель работы — изучить мукозальный иммунитет респираторной системы у медицинских работников, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. Медицинский сотрудник К. в апреле 2020 г. перенесла COVID-инфекцию в средней форме с развитием легочного инфильтрата площадью до 25 %, по данным КТ, без выраженных признаков дыхательной недостаточности. В период реконвалесценции отмечалось сохранение повышенного титра IgM к вирусу SARS-CoV-2 с тенденцией к увеличению в течение нескольких месяцев (максимальный показатель 14,97 усл. ед. — сентябрь 2020 г.), при этом в сыворотке крови отсутствовали специфические Ig класса G (максимальный показатель 1,17 усл. ед. — июль 2020 г.). После перенесенного заболевания периодически отмечала повышение температуры тела до субфебрильных цифр, астенизацию. В октябре 2020 г. — повторное заболевание COVID-19 в тяжелой форме. Данные КТ: площадь легочного инфильтрата составила более 75 %. Проводились антицитокиновая, антикоагулянтная, противовоспалительная терапия, респираторная поддержка с помощью увлажненного кислорода, термической смеси гелия с кислородом.

До момента заболевания (начало октября 2020 г.) и после его повторения (ноябрь 2020 г.) пациентка проходила медицинское обследование по состоянию местного (мукозального) иммунитета респираторной системы. Мукозальный иммунитет исследовался по образцам слюны, индуцированной мокроты, соскобов со слизистых носо- и ротоглотки. Всего в исследование включено 58 медицинских работников (54 женщины и 4 мужчин, средний возраст $45,5 \pm 12,3$ года), перенесших COVID-19 ($n = 35$) и не болевших ($n = 23$). Определяли уровни sIgA и IgG методом ИФА, фагоцитарные индексы макрофагов и гранулоцитов — методом проточной цитометрии.

Результаты. У пациентки К. через 5 мес после первого заболевания COVID-19 выявлены следующие изменения мукозального иммунитета: снижение sIgA слизистых носо- и ротоглотки (8,87 и 11,81 мкг/мл соответственно) по сравнению с условной нормой. После повторного заболевания COVID-19 отмечено дальнейшее снижение данного показателя в соскобах со слизистых носо- и ротоглотки (1,05 и 1,99 мкг/мл соответственно), в сыворотке крови выявлена тенденция к сохранению повышенного титра специфических Ig класса M (11,41 усл. ед., январь 2021 г.), при этом также отмечается нарастание уровня IgG к вирусу SARS-CoV-2 (257,48 усл. ед., январь 2021 г.). В целом, по группе обследованных медицинских сотрудников, перенесших COVID-19, по сравнению с неболевшими, получены следующие предварительные результаты. Выявлено повышение уровня IgG в образцах индуцированной мокроты по сравнению с контрольной группой (0,020 (0,014; 0,028) и 0,006 (0,001; 0,005) мкг/мл соответственно, $p < 0,05$). Обнаружено снижение показателей функциональной активности клеток врожденного иммунитета в образцах слюны по сравнению с контрольной группой — фагоцитарный индекс макрофагов (10,6 [5,4;38,6] и 31,0 [19,7;41,9] % соответственно, $p < 0,05$) и гранулоцитов (34,0 [15,5;63,7] и 54,0 [36,5;72,5] % соответственно, $p < 0,05$).

Заключение. Особая роль в защите слизистых оболочек от проникновения вирусных инфекций во внутреннюю среду организма уделяется секреторному sIgA, а также сильно развитому врожденному звену иммунитета. Представленные на примере пациентки К. при динамическом наблюдении изменения в специфическом иммунном ответе к вирусу с повышением титра IgM, по данным литературных источников, могут соотноситься с высоким риском возникновения повторного заболевания COVID-19 в тяжелой форме. У медицинских работников, перенесших COVID-19, выявлены изменения иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, что может стать дополнительным фактором риска возникновения респираторных инфекций.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ С ТИПИЧНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Е.А. Леонтьева¹, Н.В. Яльцева², А.А. Баранов¹

¹Кафедра поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²кафедра терапии им. проф. Е.Н. Дормидонтова
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России
e-mail: degtyarevaea@ysmu.ru

Цели работы: продемонстрировать влияние синдрома астении на клиническую картину РА, а также показать тесную взаимосвязь РА и депрессивного синдрома.

Материалы и методы. Пациентка Ш., 52 лет, учитель, госпитализирована в ревматологическое отделение ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница» с жалобами на выраженную болезненность в межфаланговых суставах, пястно-фаланговых и лучезапястных суставах обеих кистей, утреннюю скованность в указанных суставах в течение 30–40 мин. Суставной синдром наблюдался в течение 6 мес. За период заболевания отмечалось постепенное снижение активности, утомляемость. К моменту госпитализации больная жаловалась на выраженную слабость: не могла выполнять профессиональные обязанности, из-за чего ушла с работы, перестала выполнять домашние дела (приготовление пищи, мытье посуды, глажка белья, и т. п.). Существенно сократилась способность к самообслуживанию — из-за астении больная редко вставала с постели, не могла самостоятельно сменить одежду, почистить зубы, расчесаться, периодически отказывалась от пищи из-за того, что сложно удерживать столовые приборы.

Результаты. В обследовании при поступлении в клинику: ОАК — ускорение СОЭ (28 мм/ч), ОАМ — без патологии, биохимические исследования: СРБ — 25,4 мг/л; РФ — 208 Ед/л; АЦЦП — 41 Ед/л; РГ кистей — околосуставной остеопороз, единичные узур. Индекс DAS-28 — 6,0. Типичная клиническая картина позволила предположить диагноз «ранний РА, серопозитивный, высокая активность, стадия II, ФК — 4» и назначить соответственное лечение — метотрексат (15 мг/нед), ацеклофенак (100 мг 1 раз/день). В течение 5 дней наблюдалось уменьшение болевого синдрома и признаков воспаления (DAS-28 — 4,4), при этом астения сохранялась с прежней выраженностью. Сохраняющаяся общая слабость заставила продолжить диагностический поиск. Расширенное обследование не доказало наличия иного ревматологического заболевания (мочевая кислота — 202 мкмоль/л; АНА к факторам Sm, RNP-Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), АЦА, ASLO — отрицательно). Проведены исследования

на носительство инфекций: туберкулеза (диаскин-тест), вирусных гепатитов (HbSAg, антиHCV-Ag), ВИЧ (HIV Ag) — все отрицательны, рентгенологическое обследование головного мозга, сосудов мозга и структур черепа — без значимой патологии, исследование гормонов (ТТГ — 2,2 мМЕ/л, Т4 свободный — 1,2 нг/дл). Консилиум с участием ревматолога, невролога, эндокринолога, инфекциониста не пришел к однозначному решению относительно причины слабости. Проведена консультация психотерапевта: тревога (по шкале HARS) — 17 баллов, депрессия (по шкале HDRS — 19, по шкале Бека — 31 балл). Обнаружен стрессовый фактор: больная 1 год назад пережила тяжелый развод. Диагноз: депрессивный эпизод средней тяжести. Назначена терапия: алпразолам — 0,25 мг 3 раза/день в течение 2 нед, эсциталопрам — 10 мг с постепенным подъемом дозы (длительно). Рекомендовано продолжить лечение ревматоидного артрита согласно предыдущим назначениям. Через 6 дней после начала терапии пациентка заявила о появлении аппетита и готовности самостоятельно есть, на 8-й день терапии она самостоятельно вставала с постели для совершения гигиенических процедур. Выписана через 21 день после госпитализации с улучшением всех показателей, включая астению. Контрольный визит через 3 мес, показатели: DAS-28 — 2,1, HARS — 9 баллов, HDRS — 7 баллов. Пациентка полностью себя обслуживает, выполняет домашние дела, планирует возвращаться к трудовой деятельности.

Заключение. Астения — одно из типичных проявлений РА. Отсутствие динамики этого симптома может натолкнуть на мысль о смене диагноза, но не следует забывать о тесной психосоматической связи РА и депрессии, которая в свою очередь может быть истинным источником общей слабости, как в данном случае. Больным РА наряду с клиническим должно производиться и психологическое обследование, позволяющее уточнить план лечения и раньше достигнуть надлежащего качества жизни для пациента.

ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВРІ-АНСА, У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Л.З. Лукманова¹, А.В. Тюрин², Я.И. Баязитов³,
А.Г. Абдрахманов³, О.О. Козлова³, Д.М. Минигалин⁴

¹Кафедра госпитальной терапии №2 ФГБОУ

ВО «Башкирский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Уфа;

²кафедра внутренних болезней ФГБОУ ВО

«Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Уфа;

³централизованное патологоанатомическое отделение
ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая
больница №13», Уфа;

⁴кафедра хирургических болезней и новых технологий с курсом
ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный
медицинский университет» Минздрава России, Уфа
e-mail: luiza.lukmanova@mail.ru

Цель работы — описать редкий случай васкулита, имеющего лишь единичные упоминания в зарубежной литературе.

Материалы и методы. Больная Д., 79 лет, поступает экстренно с жалобами на высыпания по всему телу, язвы на голенях, отек нижней губы, периодически — зуд кожи, повышение температуры тела до 37,5 °С, жажду, частое мочеиспускание, чувство покалывания в кистях и стопах, слабость. Данные за октябрь 2019: точечные высыпания красного цвета на голенях. В анамнезе сахарный диабет 2-го типа с осложнениями, гипертоническая болезнь, гипотиреоз. Больная прошла вакцинацию от гриппа (сентябрь 2019 г.). Наследственность, аллергоанамнез не отягощены. Объективно отмечено: состояние средней тяжести, лежа в постели, в сознании. Индекс массы тела — 32,35. Температура тела — 37,3 °С. Кожные покровы сухие, на голенях — язвенно-некротическая сыпь, кольцевидные высыпания, имеющие тенденцию к распространению вверх. Эритематозные пятна в области локтевых сгибов, молочных желез и живота, в поясницы. Отечность нижней губы. Пастозность голеней. Кожа лица чистая, бледная. Видимые слизистые бледные, чистые. Лимфатические узлы не увеличены. Микоз стоп. Вирусные бородавки в области поясницы. Гипотрофия мышц конечностей. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 раз/мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. АД — 130/80, ЧСС и пульс — 82 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание не нарушено.

Результаты. В анализах: лейкоцитоз — $17,2 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцитоз — $12,5 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитоз — $3,5 \times 10^9/\text{л}$; ускорение СОЭ — до 24 мм/ч; глюкоза — 14,15 ммоль/л; HbA1c — 8,5 %. В моче: глюкоза — 14 ммоль/л, белок, кетоны, цилиндры отсутствуют. Тромбоциты — $229 \times 10^9/\text{л}$; АЧТВ — 25 с; МНО — 1,18; ПТИ — 86,7 %; ТТГ — 2,7 мМЕ/л. Посев отделяемого раны: рост *E. Coli* — 10^5 . Данные РГ ОГК свидетельствуют об отсутствии патологии. Про-

водилась дифференциальная диагностика с лимфомой и туберкулезом кожи, гангренозной пиодермией, кожной и системной формами красной волчанки, васкулитами, криоглобулинемией, саркомой Капоши, АФС, болезнью Лайма, микотическим дерматитом. Отрицательны: маркеры гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса, криоглобулины, антифосфолипидные антитела IgM, IgG, антитела к 2-цепочечной ДНК IgG, АНА-скрининг. Показатели: С3-комплемента — 1,22 (0,9–1,80) г/л, С4 — 0,19 (0,10–0,40) г/л; С1q-IgG — 0,02 RU/ml; СН-50 — 52,55 у. е./мл. Парапротеина Ig (G, M, A, D, E), каппа/лямбда-цепи не обнаружены. Соотношение АНФ на Нер-2-клетках 1 : 160, ядерный гранулярный тип свечения ядра (АС — 2,4). Обнаружены антитела к белку ВРІ, другие АНЦА — отрицательно. Иммуногистохимия фрагментов кожи голени: картина и иммунофенотип хронической гранулирующей язвы кожи с явлениями неспецифического васкулита в дерме. По УЗИ окклюзия задних большеберцовых артерий, атеросклеротические бляшки в правой общей бедренной — 25–30 % по диаметру сосуда, в правой подколенной — 30–35 %, в левой подколенной артерии 35–40 %. Отек мягких тканей голеней, стоп. Недостаточность клапанов глубоких вен. Признаков тромбоза нет. Диагноз: сахарный диабет 2-го типа (инсулинозависимый), тяжелая форма, фаза декомпенсации (целевой уровень HbA1c <7,5 %); диабетическая микро- и макроангиопатия; ретинопатия непролиферативная стадия; нефропатия в стадии ХБП С2; дистальная симметричная сенсорная полинейропатия II; атеросклероз; стеноз бедренных артерий, окклюзия задних большеберцовых артерий с обеих сторон; хроническая артериальная недостаточность (степень 2А); II стадия гипертонической болезни, степень — 2, риск — 4; варикозная болезнь нижних конечностей С3s; язвенно-некротический васкулит, ассоциированный с антителами к ВРІ-АНЦА, подострое течение, активность высокая; гипотиреоз, компенсация; ожирение I степени; микоз стоп; вирусные бородавки. Проводилось лечение инфузиями дексаметазона (8 мг на 0,9 % NaCl, №3) с последующим переводом на преднизолон (10 мг/сут) с контролем гликемии и АД. Назначена также антиагрегантная гипополипидемическая, нейропротективная терапия. Антибиотики: амоксициллин + клавулановая кислота (1000 мг 2 раза/сут, 14 дней) с учетом чувствительности флоры. Регулярные перевязки, обработка ран порошком цинка — бацитрацина 250 МЕ и неомицина сульфата 5000 МЕ — длительно. После заживления язв преднизолон уменьшен до 5 мг/сут с последующей отменой. Местно — мазь с хлорамфениколом и метилурацилом. Компрессионный трикотаж. Продолжается динамическое наблюдение пациента.

Заключение. Антитела, вырабатываемые против ВРІ, могут блокировать антимикробное действие ВРІ, и Грам(–)-агенты, которые не подверглись

нейтрализации, могут повреждать стенку сосудов и вызывать васкулит. В опытах *in vitro* ВРІ активировал нейтрофилы при стимуляции ФНО- α , что приводило к образованию нейтрофильной внеклеточной ловушки с гиперцитруллинированием, способствуя развитию системного васкулита как патогенное антитело.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ОССИФИЦИРУЮЩАЯ ФИБРОДИСПЛАЗИЯ: ЧЕТВЕРТЬ ВЕКА НА ПУТИ К ДИАГНОЗУ

В.Г. Маткава, З.А. Колхидова, И.П. Никишина,
С.В. Арсеньева, К.В. Сахарова

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: valeriamatkava@gmail.com

Цель работы — описание клинического наблюдения экстремально редкого генетического моногенного заболевания «прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия» с задержкой в установлении диагноза на 25 лет.

Материалы и методы. Пациентка Н., 25 лет, с направляющим диагнозом «миозит оссифицирующий травматический» впервые поступила в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой по направлению ФГБУ «НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России с целью решения вопроса об очередном хирургическом вмешательстве для увеличения объема движения височно-нижнечелюстного сустава. Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась с деформацией первых пальцев стоп. В возрасте 1 года в результате падения девочка получила травму в области грудного отдела позвоночника, после чего стали стремительно появляться крупные плотные подкожные образования с быстрым прогрессированием S-образной сколиотической деформации позвоночника, вплоть до IV степени к 3-летнему возрасту. Одновременно в подвздошной области справа появилось объемное уплотнение «деревянистой» плотности, расцененное как кальцинат. Проведено оперативное иссечение и гистологическое исследование с исключением онкопатологии. В возрасте 5 лет вследствие активного физио- и мануального воздействия на позвоночник, в области шейного отдела позвоночника у больной сформировался болезненный очаг первоначально мягкой консистенции, но с постепенным уплотнением и распространением на межлопаточную область. В 14 лет у больной стало нарастать затруднение движений в тазобедренных суставах с формированием сгибательных контрактур и вынужденного положения тела со значительным нарушением походки. В связи с прогрессирующими функциональными нарушениями пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России с целью оперативного вмешательства. Диагноз расценен как «распространенный оссифицирующий миозит

с невозможностью хирургической коррекции», впервые заподозрена ассоциация с генетической патологией, однако молекулярно-генетический анализ не сделан. В дальнейшем отмечалось непрерывное возникновение новых «вспышек» с прогрессированием стойких контрактур плечевых, локтевых, тазобедренных суставов, тотальным анкилозом шейного отдела позвоночника за счет образования множества гетеротопических оссификатов. Прогрессивно ухудшалась функция височно-нижнечелюстных суставов, особенно после попыток оперативной коррекции челюстно-лицевыми хирургами.

Результаты. В возрасте 25 лет на момент госпитализации отмечено тяжелое состояние вследствие глубокой инвалидизации по опорно-двигательному аппарату. Больная встает и ложится с дополнительной помощью, резко ограничен объем движений во всех суставах и позвоночнике, амплитуда открытия рта 5 мм. Тело деформировано визуализируемыми крупными костными образованиями шейной области, спины, грудной клетки, верхних и нижних конечностей. Резкое укорочение и вальгусная девиация первых пальцев стоп. Пациентка практически себя не обслуживает. По данным лучевых методов исследования, выявлены грубая деформация каркаса грудной клетки, массивные участки оссификации мягких тканей, анкилоз межфаланговых суставов первых пальцев стоп, анкилоз тел и дугоотростчатых суставов шейных позвонков. Лабораторные показатели на протяжении заболевания в пределах нормы. При молекулярно-генетическом исследовании подтверждена типичная для оссифицирующей фибродисплазии мутация в гене *ACVR1* — с.617G>A (p.Arg206His). Совокупность клинко-анамнестических данных, наличие множественных гетеротопических оссификатов с деформацией тела и выраженными функциональными нарушениями, характерных фенотипических стигматов в виде мальформации первых пальцев с типичными рентгенологическими проявлениями, позволила впервые верифицировать диагноз «оссифицирующая фибродисплазия с крайне неблагоприятным вариантом течения». Жизненный прогноз пациентки ухудшает значительное ограничение функции височно-нижнечелюстных суставов. Прогрессирующий характер течения обусловлен предшествующим анамнезом многочисленных травматических, медицинских/парамедицинских манипуляций, в том числе стоматологических. На основании опыта ведения таких пациентов, назначена длительная терапия НПВП перорально, рекомендовано исключение любых хирургических и потенциально травмоопасных вмешательств. Патогенетическая терапия находится в стадии международных клинических исследований и разработок.

Заключение. Несмотря на наличие «классических» признаков оссифицирующей фибродисплазии с момента рождения в виде мальформации первых пальцев

стоп, а также дальнейшее типичное течение заболевания, правильная интерпретация имеющихся проявлений произошла лишь спустя 25 лет, что подтверждает необходимость информирования широкого круга врачей, начиная с первичного звена о генетически обусловленной оссифицирующей фибродисплазии — во избежание неблагоприятных ятрогенных воздействий.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ И МЕПОЛИЗУМАБОМ В СЛУЧАЕ РЕФРАКТЕРНОГО ЕОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ

К.М. Михайлов, В.В. Бабак

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: possmikser@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай рефрактерного эозинофильного ГПА и опыт последовательного применения терапии ГИБП — ритуксимабом и меполизумабом.

Материалы и методы. Пациентка, 38 лет, наблюдается в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с достоверным диагнозом «АНЦА-негативный эозинофильный ГПА (синдром Черджа — Стросса)». С 16 лет больная страдает хроническим аллергическим риносинуситом, с 26 лет — тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой, в 27 лет отмечен эпизод эозинофильной пневмонии. Дебют эозинофильного ГПА зафиксирован в январе 2016 г. (34 года), через 2 мес после 3-х родов. Отмечалось поражение сердца (острый инфаркт миокарда, признаки воспаления миокарда — перикардит, по данным миокардиосцинтиграфии) и периферической нервной системы (дистальная полинейропатия), периферическая эозинофилия (46 %, абс. $9,58 \times 10^9/\text{л}$), гиперпродукция IgE (до 19 норм), лабораторная воспалительная активность (СРБ — 13 мг/л). Индукционная терапия включала метилпреднизолон в/в (СД — 10 г), циклофосфамид (СД — 6,6 г), преднизолон внутрь — 35 мг/сут. Наблюдалась неудовлетворительная переносимость лечения (рвота, головная боль, кардиалгии). В июле 2016 г. на фоне снижения дозы преднизолона до 15 мг/сут развилось обострение эозинофильного ГПА (бронхиальная астма с потребностью в дополнительной ингаляционной терапии, отрицательная динамика ЭхоКГ с увеличением СДЛА с 36 до 76 мм рт. ст., возобновление эозинофилии (9 %, абс. $0,72 \times 10^9/\text{л}$), IgE — 4,3 нормы). В связи с неэффективностью циклофосфамида присоединена анти-В клеточная терапия ритуксимабом с повторными курсами (СД — 5,5 г) с достижением клинической ремиссии и снижением дозы преднизолона до 10 мг/сут. Однако в дальнейшем проводимое лечение не позволило полностью контролировать бронхиальную астму и невысокую эозинофилию. При попытке присоединения азатиопри-

на отмечены нежелательные реакции в виде диспепсии и гепатоксичности, в случае метотрексата — частые инфекции. С марта 2020 г. отмечено резкое прогрессирование хронической сердечной недостаточности, ЭхоКГ-признаки дилатационной кардиомиопатии, желудочковая экстрасистолия, что значительно ограничило возможности дальнейшего лечения глюкокортикоидами, включая применение ритуксимаба с премедикацией метилпреднизолоном (в/в).

Результаты. В июне 2020 г. сохранялись приступы бронхиальной астмы, отмечались жалобы на одышку, кашель, чувство перебоев в работе сердца, боли в области сердца. В связи с рефрактерным течением заболевания с поражением жизненно-важных органов, прежде всего сердца, и необходимостью отмены глюкокортикоидов присоединена (19.06.2020) терапия антагонистом интерлейкина-5 меполизумабом п/к 300 мг, с последующим повторным введением меполизумаба с интервалом 4 нед. В результате на фоне удовлетворительной переносимости лечения достигнута клинко-лабораторная ремиссия, уменьшилась одышка и потребность в ингаляционной терапии, отмечена положительная динамика ЭхоКГ (снижение СДЛА до 25 мм рт. ст.), доза преднизолона постепенно снижена до 5 мг/сут. В августе 2020 г. пациентке имплантирован подкожный дефибриллятор (BS EMBLEM MRI S-ICD).

Заключение. Эозинофильный ГПА — тяжелое заболевание с поражением жизненно-важных органов и нередко неблагоприятным прогнозом. Применяемая стандартная терапия высокими дозами глюкокортикоидов и циклофосфамидом может быть недостаточно эффективна и сопряжена со значительными нежелательными реакциями, включая кардиотоксичность. Ритуксимаб, используемый off-label при рефрактерных формах эозинофильного ГПА или непереносимости стандартной терапии, нередко не позволяет контролировать бронхиальную астму и проявления риносинусита, снижать дозу преднизолона менее 10 мг/сут. Применение антагониста интерлейкина-5 — меполизумаба, одобренное в России с 2019 г. для лечения эозинофильного ГПА, может быть успешно при рефрактерных формах заболевания, что иллюстрирует представленное клиническое наблюдение.

БОЛЕЗНЬ ЛЕРИ – РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

В.А. Никифорова¹, Э.Ф. Исхакова¹,
Е.Ю. Акулинушкина¹, Л.С. Костакова¹,
С.А. Лапшина², И.Р. Халимова², Е.В. Сухорукова²,
Р.З. Абдракипов²

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

²ГАЗУ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань
e-mail: daniarova2013@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай пациента с мелореостозом, или болезнью Лери (*osteopatia hyperostotica congenita*) — врожденным заболеванием скелета, характеризующимся избыточным образованием компактной кости путем усиления периостального или эндостального костеобразования. Такой остеосклероз поражает кость длинной оси конечности, захватывая сустав и распространяясь, переходит на другие кости.

Материалы и методы. В ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы Казани поступила пациентка Г., 29 лет, с жалобами на постоянные ноющие боли в коленном (70–80 мм по ВАШ), голеностопном и тазобедренном суставах (60–70 мм по ВАШ) слева с их деформацией, ограничением движения, утреннюю скованность в суставах нижних конечностей в течение 1–2 мин, боли в позвоночнике, возникающие в покое или после длительной статической нагрузки.

Результаты. Впервые боли и ограничение движений в левом коленном суставе появились в возрасте 19 лет (10–20 мм по ВАШ), по поводу которых пациентка в течение 7 лет самостоятельно использовала местные противовоспалительные мази с эффектом в виде уменьшения болевого синдрома, за медицинской помощью не обращалась. После родов в возрасте 26 лет боли в коленных суставах усилились, присоединились боли в тазобедренном, голеностопном суставах слева (40 мм по ВАШ). Наблюдалась у хирурга с диагнозом «остеоартроз», принимала хондропротекторы, НПВП, получала физиотерапию — без выраженного эффекта. Год назад, несмотря на лечение, боли в левом тазобедренном суставе усилились (60 мм по ВАШ), обратилась к травматологу: при проведении РГ тазобедренных суставов выявлены множественные костные включения в области головки бедренной кости. В связи с хронической односторонней болью в суставах нижних конечностей в молодом возрасте, отсутствием эффекта от проводимой терапии больная направлена в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы Казани, где выполнен диагностический поиск ревматологических заболеваний: при лабораторных исследованиях крови отклонений от референсных значений не обнаружено. При МРТ коленных суставов

выявлены признаки патологических остеосклеротических изменений большеберцовой кости, патологических обызвествленных включений в структуре жирового тела Гоффа. Данные УЗИ коленных суставов свидетельствуют о признаках левосторонних синовита и энтезита двуглавой мышцы бедра, энтезопатии четырехглавой мышцы бедра, двусторонних дегенеративных изменений тазобедренных суставов (признаки энтезопатии малой ягодичной мышцы справа, дегенеративных изменений слева). При проведении РГ нижних конечностей обнаружен симптом «капающей восковой свечи» — патогномичный признак мелореостоза. Пациентке выставлен диагноз «болезнь Лери», проведена артроскопия левых голеностопного и коленного суставов, удалены множественные костно-склеротические разрастания, материал отправлен на гистологическое исследование. При усилении болевого синдрома в тазобедренном суставе пациентке в дальнейшем показано эндопротезирование тазобедренного сустава.

Заключение. Мелореостоз (болезнь Лери) — редкое врожденное доброкачественное склерозирующее заболевание костей скелета, длительно протекающее бессимптомно. Учитывая медленно прогрессирующее течение патологии, скудность и неспецифичность клинической картины, пациенты длительно не обращаются за медицинской помощью, лишь при наступлении функциональных ограничений. В некоторых случаях такой гиперостоз вызывает суставной синдром, боль в костях в пораженных областях, что значительно ограничивает качество жизни больных с мелореостозом и требует ортопедического вмешательства. В данном случае поводом к диагностическому поиску послужило наличие у молодой пациентки клинической картины, напоминающей остеоартроз, без видимых причин и с отсутствием эффекта медикаментозной терапии. Своевременно установленный диагноз и проведение лечебной артроскопии позволили уменьшить болевой синдром, сохранить функцию конечности.

СОЧЕТАНИЕ ПОДАГРЫ И БОЛЕЗНИ ДЕПОНИРОВАНИЯ ПИРОФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ У ОДНОГО ПАЦИЕНТА: ОСОБЕННОСТИ КУРАЦИИ

А.М. Новикова, М.Н. Чикина, О.В. Желябина,
М.С. Елисеев

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: aleksandra.novikova@yandex.ru

Цель работы — продемонстрировать трудности курации и подбора терапии пациента с сочетанием подагры и болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК).

Материалы и методы. Пациент К. болеет с 2008 г., когда дебютировал острый артрит правого коленного сустава. В течение года отмечены приступы моно- и олигоартрита коленных и голеностопных суставов с хорошим ответом на НПВП, выявлена гиперурикемия —

до 604 мкмоль/л, назначена терапия аллопуринолом — 300 мг/сут. Несмотря на достижение целевого уровня мочевой кислоты (менее 300 мкмоль/л), острые приступы артрита рецидивировали, отмечалось ускользание эффекта от НПВП. В 2013 г. при исследовании синовиальной жидкости выявлены кристаллы пирофосфата кальция и моноурата натрия, РГ и УЗИ показали признаки хондрокальциноза. С учетом стойкой нормоурикемии рецидивирующие артриты расценены как проявление БДПК. Таким образом у пациента имеет место сочетание 2 заболеваний — БДПК и подагры. Назначена терапия колхицином (1 мг/сут), однако артриты сохранялись. Комбинация НПВП и колхицина также оказалась недостаточно эффективной, в связи с чем в 2016 г. инициирована терапия метотрексатом в дозе 10 мг в нед. Отмечалась положительная динамика, однако в связи с повышением трансаминаз (более 3 норм) препарат отменили. После отмены метотрексата возобновлена терапия колхицином. Поскольку монотерапия колхицином неэффективна, к терапии добавлен гидроксихлорохин (200 мг/сут). Достигнуто улучшение при удовлетворительной переносимости терапии: купирование артритов, уменьшение частоты обострений.

Результаты. Пациентам с сочетанием 2 микрокристаллических заболеваний требуется подбор как уратоснижающей терапии, так и противовоспалительной, которая эффективна при подагре и БДПК. Актуально назначение колхицина в монотерапии, комбинации с НПВП или гидроксихлорохином. При тяжелом течении заболевания и хорошей переносимости терапии показано назначение метотрексата.

Заключение. При ведении пациентов с подагрой или БДПК важно помнить о возможности сочетания этих 2 заболеваний и учитывать это при подборе противовоспалительной терапии.

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Е. С. Петрова¹, Н. В. Журавлева¹, А. В. Архипова²

¹Кафедра внутренних болезней медицинского факультета
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова», Чебоксары;

²БУ Чувашской Республики «Республиканская клиническая
больница» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары
e-mail: ekaterina1996.96@mail.ru

Цель работы — описать клинический поиск болезни Стилла и трудности в диагностике этого заболевания.

Материалы и методы. Пациент В., 28 лет, госпитализирован в ревматологическое отделение в декабре 2019 г. с жалобами на боли за грудиной, усиливающиеся при глубоком дыхании, перемене положения тела, одышку в горизонтальном положении, а также на боли (7–8 баллов по ВАШ) и ограничение движений

до 90° в плечевых суставах, повышение температуры тела до 38 °С. Болен в течение 2 нед, заболевание связывает с физическими перегрузками и переохлаждением. Лечился амбулаторно у терапевта с диагнозом ОРВИ. В связи с отсутствием эффекта от лечения направлен на консультацию к ревматологу. С целью верификации диагноза госпитализирован в стационар. При осмотре — состояние средней степени тяжести. Температура тела 38,5 °С. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. На коже конечностей и туловища розового цвета полиморфная пятнисто-папулезная сыпь. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 20 раз/мин. Сатурация кислородом — 95 %. При аускультации сердца — ритм правильный, тоны приглушены, ЧСС — 96 уд/мин., АД — 110/70 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, болезненность в левом подреберье, выступает нижний полюс селезенки на 1,5 см из-под края реберной дуги. Печень не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Болезненное ограничение движений до 90° в плечевых суставах. В отделении у пациента сохранялось повышение температуры до 38,0–39,5 °С, с незначительным эффектом от приема НПВС. На пике температуры на кожных покровах туловища и конечностей появлялись обильные зудящие папулезные высыпания, которые исчезали после снижения температуры.

Результаты. Данные ОАК: нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты — $12,5 \times 10^9$), СОЭ — до 50 мм/час; РФ, АЦЦП, иммуноблот, АНЦА — отрицательно. Данные УЗИ сердца: локальные нарушения сократимости ЛЖ. Незначительное количество жидкости в полости перикарда. Результаты УЗИ ОБП: диффузные изменения печени, спленомегалия. Данные ЭКГ: ритм синусовый, низкий вольтаж основных зубцов. Проведены фиброэзофагогастродуоденоскопия и фиброколоноскопия: патологии нет. Консультация лор-врача: пациент здоров. Выполнена стерильная пункция, осмотрен гематологом: данных за лимфопролиферативное заболевание нет. На основании клинических данных (лихорадка, полиартралгия, появление полиморфной папулезной сыпи на высоте температуры), лабораторных исследований (нейтрофильный лейкоцитоз), а также наличие серозитов (перикардит) и висцеральной патологии (спленомегалия) нами выставлен клинический диагноз: болезнь Стилла у взрослых, активность 3 с поражением суставов (артралгии), сердца (перикардит), кожи (папулезные высыпания). Пульс-терапия: циклофосфан (1000 мг №1) + метилпреднизолон (1000 мг в/в №3), преднизолон (60 мг/сут в таб.). Однако сохранялось повышение температуры тела до 39 °С в виде двойного пика за сутки. В связи с отсутствием эффекта начата терапия метотрексатом (15 мг/нед с эскалацией дозы до 20 мг/нед), а в последующем в связи с сохраняющейся активностью заболевания к лечению подключен инфликсимаб (200 мг в/в

капельно по схеме). В результате этого купированы все клинические и лабораторные симптомы. Отменены ГКС. Пациент продолжает базисную терапию инфликсимабом и метотрексатом, отмечается стойкая ремиссия заболевания.

Заключение. Проведенный клинический случай демонстрирует сложности, с которыми сталкивается ревматолог при постановке диагноза и при подборе базисной терапии. Необходимо помнить, что болезнь Стилла — это диагноз-исключение, требующий от врача вдумчивого отношения и клинического мышления, а также междисциплинарного взаимодействия врачей узких специальностей и ревматолога с целью проведения дифференциально-диагностического поиска.

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТКИ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, ПЕРЕНЕСШЕЙ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

А.О. Плахова, Б.Б. Халмурадова, В.Н. Сороцкая

*Медицинский институт, ФГБОУ ВО «Тульский
государственный университет»
e-mail: angela.alieva.89@mail.ru*

Цель работы — представить клинический случай быстрого формирования цирроза печени у пациентки с ССД, перенесшей новую коронавирусную инфекцию.

Материалы и методы. Больная К., 1956 г.р., в ноябре 2020 г. госпитализирована в ревматологическое отделение с жалобами на увеличение в объеме живота, интенсивную одышку, пастозность голеней, посинение фаланг пальцев кистей. Считает себя больной с 2000 г., когда впервые установлен диагноз — ССД. Назначена терапия: метипред — 8 мг/сут, купренил — 250 мг 3 раза/сут, курантил — 75 мг 3 раза/сут. Взята на диспансерное наблюдение, на фоне лечения достигнуты улучшение и стабилизация состояния. В 2017 г. впервые отмечено повышение уровня АСТ — 59,93 Ед/л, АЛТ — 47,29 Ед/л. Данные УЗИ ОБП (2017–2019 гг.): гепатоспленомегалия, жировой гепатоз.

В сентябре 2020 г. стационарное лечение в инфекционном отделении с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19 (лабораторно подтвержденная), среднетяжелое течение». Данные: 2-сторонняя полисегментарная пневмония (КТЗ); дыхательная недостаточность I степени. Проводилось лечение: гидроксихлорохин, азитромицин, цефтриаксон, омепразол, гепарин. Отмечалось незначительное повышение трансаминаз: АСТ — 41,5 Ед/л, АЛТ — 28,1 Ед/л. Выписана с улучшением. Через 2 нед после выписки экстренная госпитализация в хирургическое отделение с жалобами на рвоту с примесью крови. При обследовании впервые установлен диагноз: цирроз печени неуточненного генеза, декомпенсация (класс С по Чайлд–Пью). Осложнения: портальная гипертензия, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен

пищевода. Проведена гемостатическая и заместительная терапия, лапароцентез — эвакуировано 10 л жидкости. Выписана с улучшением.

Основной диагноз:

- 1) ССД, хроническое течение, с поражением суставов, кожи и сосудов (гиперпигментация кожи, склеродактилия, маскообразность лица, «кисетный» рот, телеангиоэктазии, синдром Рейно, сетчатое ливедо, ангионекрозы), синдромом Шегрена, иммунологическими изменениями (АТ Scl-70+++, АТ Ro52+), острым гепатитом с трансформацией в цирроз печени;
- 2) новая коронавирусная инфекция (вирус SARS-CoV-2), вызывающая COVID-19 (ПЦР-верификация), среднетяжелое течение, 2-сторонняя полисегментарная пневмония (КТЗ), дыхательная недостаточность I степени.

Результаты. При осмотре: состояние средней тяжести, сознание ясное, удовлетворительное питание. Кожные покровы обычной окраски, «кисетный» рот, маскообразность лица. Телеангиоэктазии на коже лица. Ротовая апертура — 3,6 см. Кожный счет — 24 балла. Дигитальные язвы в области I, II, V дистальных фаланг правой кисти. Движения в суставах в полном объеме, безболезненны. Неврологический статус без особенностей. Дыхание ослабленное, хрипов нет, ЧДД — 18 раз/мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС — 70 уд/мин, АД — 130/70 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно увеличен за счет асцита. Печень выступает из-под реберной дуги на 3 см, пальпация затруднена. Симптом поколачивания отрицательный. Дизурии нет. Данные ОАК: лейкоциты — $5,4 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,29 \times 10^{12}$ /л, Hb — 113 г/л, тромбоциты — 242×10^9 /л, СОЭ — 24 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин непрямой — 13,5 мкмоль/л, билирубин общий — 32,5 мкмоль/л, общий белок — 69 г/л, АСТ — 59,5 МЕ/л, АЛТ — 80,3 МЕ/л, ALP — 261 МЕ/л, ГГТ — 167,8 МЕ/л, СРБ — 9,5 мг/л. Данные РКТ ОГК: КТ-картина интерстициальных изменений обоих легких. Результаты эзофагогастродуоденоскопии: хронический эзофагит; варикозно-расширенные вены пищевода III степени. Данные РКТ ОБП: КТ-картина цирроза печени, умеренная гепатоспленомегалия, асцит. Консультация гастроэнтеролога: цирроз печени смешанного генеза, декомпенсация (класс С по Чайлд–Пью), портальная гипертензия, состояние после желудочно-кишечного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Проведено комплексное лечение, пациентка выписана с улучшением под наблюдением ревматолога, гастроэнтеролога.

Заключение. Таким образом, у пациентки с ССД на 20-м году наблюдения впервые отмечается развитие поражения печени по типу острого гепатита с трансформацией в цирроз печени, осложнившийся кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Давность поражения печени не ясна, ранее за время

диспансерного наблюдения выявлялись гепатомегалия (УЗИ), незначительное повышение трансаминаз. Быстрая манифестация цирроза печени после перенесенной коронавирусной инфекции позволяет рассматривать вирус COVID-19 как инициирующий фактор, активизирующий аутоиммунные процессы, приводящие к развитию органных поражений.

ПОЛИМИОЗИТ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Т.Н. Саванели¹, Е.А. Тузова¹, М.С. Генджалиева²,
Д.Ш. Гимбатова³

¹Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

²Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им.
О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»
e-mail: savaneli29@gmail.com

Цель работы — отразить, насколько длительным может быть диагностический поиск при полимиозите в амбулаторно-поликлинических условиях, на примере из практики врача-ревматолога.

Материалы и методы. Пациентка М., 34 лет, поступила в 22-е ревматологическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова с жалобами на сухой кашель, повышение температуры тела до 38,0 °С, скованность в суставах кистей, выраженную слабость, одышку. Считает себя больной с мая 2019 г., когда стала отмечать боль и скованность в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах. Лечилась симптоматически без эффекта. В июне 2019 г. присоединились боль, отечность и скованность в суставах кистей. Отмечены (с 15.06.2019) отечность, онемение и изменение цвета пальцев кистей. На фоне ухудшения состояния вызвала СМП, поставлен диагноз «остеохондроз», назначено местное лечение, но без эффекта. После этого дважды обращалась в поликлинику по месту жительства: в первый раз при обследовании выявлены тромбоцитопения ($140 \times 10^9/\text{л}$), спленомегалия, назначен мовалис. Во второй раз выявлены Rg-признаки остеоартроза, назначен 2-недельный курс мелоксикама. В конце июля 2019 г. больная стала отмечать нарастание слабости, шелушение кожи и появление «язвочек» в области концевых фаланг пальцев кисти, боль в левом подреберье, повышение температуры до 38 °С. По результатам обследования (июль 2019 г.): Rg кистей выявил артроз лучезапястных суставов, мелких суставов кистей; Rg ОГК — бронхопневмонию; КТ ОГК — усиление легочного рисунка в области базальных отделов легких, участки уплотнения, увеличенные лимфатические узлы в обеих аксиллярных областях (размеры до 6 мм), гипопаренхимное образование в правой доле щитовидной

железы. С первичным диагнозом «пневмония» больная доставлена СМП в ГКБ №15 им. О.М. Филатова, госпитализирована в 23-е терапевтическое отделение. Проконсультирована ревматологом, переведена в 22-е ревматологическое отделение для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

Результаты. При поступлении состояние средней тяжести, положение вынужденное. Выраженная боль во всех группах мышц. Мышечная сила: ВК — 8, НК — 5 баллов. Скованность движения, боль в плечевых, локтевых, лучезапястных, коленных голеностопных суставах, мелкие суставы кистей припухшие, болезненные при пальпации, симптом поперечного сжатия кистей и стоп положительный, рука «механика». Данные клинических исследований показали следующие отклонения: Leu — $10,6 \times 10^9/\text{л}$, ALT — 376 Ед/л, AST — 184 Ед/л, СРК — 3310 Ед/л, LDH — 1599 Ед/л. Выявлены Rg-признаки артроза коленных суставов, пястно-фаланговых суставов кистей. Учитывая характерную клиническую картину, проведено иммунологическое исследование и обнаружены антитела к Jo-1. Выставлен основной диагноз: полимиозит, антисинтетазный синдром (конституциональные нарушения, рука механика, артриты, проксимальная мышечная слабость, интерстициальное поражение легких, повышение СРК, ALT и AST, первично-мышечная иммунологическая активность (АТ к Jo-1 +++)). Сопутствующий диагноз: нетоксичный многоузловой зоб, диффузная кистозная мастопатия, кисты обеих молочных желез, фиброаденома левой молочной железы. В связи с тяжестью заболевания, развитием интерстициального фиброза легких, больной назначена терапия ГКС и циклофосфамидом с положительным эффектом. На момент выписки (22.08.2019) у пациентки отмечаются улучшение самочувствия, снижение выраженности болевого синдрома и скованности в суставах, уменьшение одышки, нормализация лабораторных показателей.

Заключение. Своевременная постановка диагноза «полимиозит» зачастую представляет большую трудность. Сложности в установлении диагноза связаны с полиморфностью клинической картины. Пациенты обращаются к разным специалистам в зависимости от доминирующих симптомов, получают симптоматическое лечение без постановки правильного диагноза и улучшения своего состояния. Приведенный клинический случай — яркий пример, так как дебютом заболевания стали мышечная боль, ассоциированная с проявлением остеохондроза, и симптомы дыхательной недостаточности, диагностированные как пневмония. До установления правильного диагноза прошло 2,5 мес, что говорит о необходимости тщательного дифференциально-диагностического поиска еще на поликлиническом уровне.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

К.Н. Сафарова, Е.В. Волошинова

*Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России
e-mail: kn.safarova@yandex.ru*

Цель работы — описание клинического случая полицитемии, послужившего причиной сложного диагностического поиска.

Материалы и методы. Пациент Л., 59 лет, госпитализирован в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в октябре 2019 г. с жалобами на слабость в ногах, сонливость, шаткость походки, головокружение, кожный зуд после водных процедур, наличие отеков ног, геморрагических высыпаний на коже нижних конечностей, местами с образованием язвочек, жжение в стопах, голенях до уровня нижней трети. В феврале 2018 г. больной отметил утяжеление артериальной гипертензии с максимальным подъемом АД до 170 и 100 мм рт. ст., выявлена протеинурия более 3,0 г/сут, повышение креатинина крови. Наблюдался у нефролога с диагнозом «хронический гломерулонефрит, латентная форма, ХБП стадия С3». В октябре 2018 г. визит-контроль, выявлено: Нб крови — 149 г/л, тромбоциты — 583×10^9 /л, лейкоциты — $27,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — до 17 %, креатинин крови — 140 мкмоль/л, моче-вая кислота — 509 мкмоль/л. Рекомендована консультация гематолога. В это же время в связи с развитием артрита I плюснефалангового сустава ревматологом установлен диагноз «подагра, подагрический артрит», назначался преднизолон (30 мг/сут) с положительным эффектом. В феврале 2019 г. больной проконсультирован в клинике гематологии, с учетом данных генетического исследования установлен диагноз: хроническое миелопролиферативное заболевание, JAK2-положительное (истинная полицитемия, эритремия, болезнь Вакеза). Назначена патогенетическая цитостатическая терапия. В марте 2019 г. отмечена повторная атака острого артрита I плюснефалангового сустава. Осенью 2019 г. — появление обильных геморрагических высыпаний на коже голеней, склонных к слиянию, с образованием пузырей до 1 см, боли и припухание голеностопных суставов. Больной повторно проконсультирован ревматологом, выставлен диагноз: геморрагический васкулит, кожно-суставная, почечная форма. В связи с усилением болей и припуханием голеностопных суставов, отеками ног, слабостью в ногах, сохранением высыпаний с изъязвлениями на голенях госпитализирован в ревматологическое отделение ОКБ.

Результаты. При объективном осмотре отмечались симптомы, характерные для истинной полицитемии: положительный симптом Купермана, гиперемия конъюнктивы, эритромелалгия, геморрагические высыпа-

ния на голенях. При дополнительном исследовании выявлен панцитоз в периферической крови, повышенные креатинина крови — до 199 мкмоль/л, моче-вой кислоты — до 621 мкмоль/л, изменения в коагулограмме (гиперкоагуляция). Маркеры аутоиммунных заболеваний отрицательные. Проведен консилиум в составе врачей-ревматологов и нефрологов. Решение консилиума: «Учитывая хронологически одновременное появление изменений в анализах мочи, полицитемии, нарушения функции почек, имеется несомненная патогенетическая связь между заболеванием крови и поражением почек. Нарушение функции почек обусловлено вероятнее всего гиперурикемией в рамках гематологического заболевания. Верификация нефропатии возможна только при морфологическом исследовании почечного биоптата. Однако из-за опасности геморрагических осложнений, свойственных полицитемии, от проведения нефробиопсии воздержаться. Убедительных данных за васкулит как системное заболевание у пациента нет».

Заключение. Особенности данного клинического наблюдения — развитие симптомов поражения почек в дебюте гематологического заболевания и присоединение в дальнейшем клинической симптоматики, свойственной ревматическим заболеваниям, в частности геморрагическому васкулиту. Трудности диагностики обусловлены сочетанием имевшейся почечной патологии, которая исходно трактовалась как гломерулонефрит, и появлением кожных геморрагических высыпаний. Наличие у пациента верифицированного гемобласто-за не было должным образом оценено. Причины острого подагрического артрита как проявление возможной вторичной подагры ревматологом также не были рассмотрены. Представлены трудности диагностики нефропатии в рамках гематологического заболевания, обусловленные в том числе его редкой встречаемостью (истинная полицитемия — редкая форма клонального миелопролиферативного заболевания). Диагностика редких болезней требует от врача знаний, далеко выходящих за пределы собственной специальности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У МУЖЧИНЫ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

**А.С. Синяева¹, О.В. Дашкевич²,
Е.В. Красильникова¹**

*¹ГБУ Рязанской области «Городская клиническая
поликлиника № 6», Рязань;*

*²кафедра поликлинической терапии и профилактической
медицины ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
e-mail: aprel4@live.ru*

Цель работы — описать случай поздней диагностики СКВ у мужчины среднего возраста.

Материалы и методы. Пациент К., 48 лет, в сентябре 2016 г. обратился в ГКП № 6 г. Рязани с жалобами на боли, припухлость и ограничение движений в проксимальных межфаланговых суставах кистей рук, лучезапястных, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставах после перенесенной ОРВИ. При обследовании выявлено: СОЭ — 52 мм/ч, СРБ — 181 г/л, РФ — 304 МЕ/л, АЦЦП — менее 0,5 Ед/мл. На РГ кистей рук и стоп ног виден околоуставной остеопороз. Предварительный диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, очень ранняя стадия, неэрозивный, рентгенологическая стадия I, активность — 3, АЦЦП (—), ФНС II степени, ФК — 2. Назначена базисная терапия — метотрексат (10 мг/нед); курсовая терапия — метилпреднизолон (8 мг/сут) с постепенной отменой. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика — клиническая и лабораторная. Последующее ухудшение состояния произошло в мае 2017 г., когда дополнительно появились боли и ограничение движений в ранее не задействованных суставах (плечевых и локтевых). В связи с ухудшением состояния произведены изменения в терапии: увеличение дозы метотрексата (до 15 мг/сут), метилпреднизолона (до 20 мг/сут) с постепенным снижением дозы. Эффект умеренный. В августе 2018 г. появилась выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, боль и скованность в выше перечисленных группах суставов, стойкий субфебрилитет, снижение массы тела на 10 кг за 2 мес, деформация кистей рук, очаговая гиперемия на лице и верхней части груди, жалобы на ощущение «песка» и сухости в глазах. Диагностический поиск проводился в ревматологическом отделении ГКБ № 5 (Рязань) и НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва).

Результаты. При обследовании выявлены: тяжелая нормохромная нормоцитарная анемия (Hb — 58 г/л), лейкопения — $1,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения — 93×10^9 /л. Результаты иммунологических исследований: АНА — 18,0 отн. ед.; антитела к 2-спиральной ДНК (dsDNA) Ig — 37,0 МЕ/мл; прямая проба Кумбса — положительная; антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (АТ-RNP-70) — 36,0 отн. ед.; антитела к цитоплазматическому антигену (Анти-Ro-/SS-A) — более 200 Ед/мл; антитела к белку, связанному с РНК-полимеразой-3 (Анти-La/SS-B) — 48,7 Ед/мл. При осмотре: ульнарная девиация пястнофаланговых суставов, атрофия межостных мышц. Спирограмма: obstructивно-рестриктивные изменения, умеренное снижение жизненной емкости легких. На КТ ОГК признаки буллезной эмфиземы, адгезивного плеврита, фиброзирующего альвеолита. По результатам сиалографии: паренхиматозный сиалоаденит. На основании клинической картины, иммунологических и биохимических результатов обследования установлен диагноз: СКВ, хроническое течение, активность высокая (SELENA/SLEDAI — 8 баллов), с поражением

кожи (эритема), суставов (артралгии, кисть Жакку), мышц (миалгии), легких (адгезивный плеврит, фиброзирующий альвеолит), гематологическими нарушениями (Кумбс-позитивная анемия, лейкопения, тромбоцитопения), иммунологическими нарушениями (а-нДНК+, АНФ+); синдром Шегрена; паренхиматозный сиалоаденит, иммунологические нарушения (анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, РФ+, АНФ+). Учитывая прогрессирующее течение, высокую клиническую и иммунологическую активность, проведена терапия ГИБП: ритуксимаб (1000 мг), рекомендованная кратность — 1 раз в 6 мес. На фоне проведенного лечения отмечены уменьшение болевого синдрома, одышки, регресс суставного синдрома, утренней скованности на протяжении до 15–20 мин. На амбулаторном этапе лечения больной получает преднизолон (35 мг/сут) с постепенной отменой, микофенолата мофетил (по 1000 мг 2 раза/сут), гидроксихлорохин (200 мг/сут), препараты кальция и витамина D.

Заключение. Наблюдение демонстрирует факт поздней (спустя 2 года) диагностики СКВ по причине изолированного суставного синдрома в дебюте заболевания. Первоначально суставной синдром трактовался как РА, расширенное иммунологическое исследование не проводилось. Также особенность рассмотренного случая — отсутствие типичного для СКВ поражения почек, ЦНС, синдрома Рейно, начало заболевания в среднем возрасте.

ТЯЖЕЛАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

И.С. Скопец¹, Н.Н. Везикова¹, А.Н. Малыгин²,
О.В. Игнатенко²

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ
ВО «Петрозаводский государственный университет»;

²ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница
им. В.А. Баранова», Петрозаводск
e-mail: inga.skopets@gmail.com

Цель работы — продемонстрировать сложности диагностики и лечения тяжелой сердечной недостаточности на различных этапах в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Представлен клинический случай развития тяжелой сердечной недостаточности на фоне хронического активного лимфоцитарного миокардита у молодой женщины. Обсуждены вопросы поэтапной диагностики и лечения впервые выявленной тяжелой хронической сердечной недостаточности.

Результаты. Пациентка, 25 лет (1994 г.р.), госпитализирована в кардиологическое отделение Республиканской больницы им. В.А. Баранова (25.09.2020). Из анамнеза известно, что наследственность по ранним ССЗ не отягощена, больная курит, индекс курения —

3 (пачка/лет), алкоголем не злоупотребляет. Указаний на артериальную гипертензию нет, привычный уровень АД – 90/60 мм рт. ст. Переносимость физических нагрузок сохранена. По данным ЭхоКС в 2010 г., систолическая функция не нарушена, ФВ – 65,8 %, пролапс МК с минимальной МР. В августе 2020 г. перенесла кишечную инфекцию (лечилась амбулаторно). Через 2 нед отметила появление одышки при ходьбе, отеков ног. Больной выполнена РГ ОГК (07.09.2020), по результатам которой выявлены 2-сторонний гидроторакс, кардиомегалия, в связи с чем пациентка госпитализирована в ЦРБ. Данные ЭхоКС (08.09.2020): снижение ФВ ЛЖ (42,8 %), дилатация всех камер сердца, диффузный гипокинез миокарда, миксоматозная дегенерация створок МК, МР 2-й ст., ТР 2–1 ст., повышение СДЛА (55 мм рт. ст.), жидкость в полости перикарда (расхождение листков перикарда до 18 мм). данные СМ ЭКГ: зарегистрирована частая одиночная полиморфная ЖЭС (7693 за сут, в среднем 327 за ч), парная полиморфная ЖЭС (15 за сут), 2 пароксизма неустойчивой желудочковой тахикардии, транзиторная АВ блокада I степени. Проводилась терапия фуросемидом 80–40 мг в/в, спиронолактоном 150 мг, триметазидином, преднизолоном в/в, периндоприлом 2 мг, кордароном, метопрололом 12,5 мг. На фоне лечения достигнуто клиническое улучшение в виде регресса одышки, отеков. Для дальнейшего обследования и лечения пациентка переведена в Республиканскую больницу им. В.А. Баранова (25.09.2020). При контроле ЭхоКС выявлена выраженная дилатация левых отделов сердца, (КСР ЛЖ 65 мм, КДР ЛЖ 73 мм, КСО 180 мл, КДО 217 мл, ЛП 57 × 65 мм), умеренная правых, резкое снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ 17 %), диффузный гипокинез миокарда ЛЖ, дисфункция папиллярных мышц ЛЖ, МР 3-й ст., 2-струйная, ТР 2-й ст., СДЛА 55 мм рт. ст., резкое снижение глобальной продольной систолическая деформация ЛЖ (GLS 4 %), рестриктивный тип диастолической дисфункции ЛЖ. В полости перикарда незначительное количество жидкости (сепарация листков перикарда 4–5 мм), феномен спонтанного эхо-контрастирования. У пациентки диагностирована хроническая сердечная недостаточность 2Б стадии, ФК – 3, вероятно, на фоне дилатационной кардиомиопатии. Лабораторно трансаминазы, электролиты, креатинин, тропонин, КФК МВ, миоглобин в пределах нормы. NT-pro BNP значительно повышен (7587,5 пг/мл). Лабораторных признаков системной воспалительной реакции не выявлено. Проводимая терапия: метопролола сукцинат 12,5–25 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, аписабан 2,5 мг 2 раза/сут, торасемид 10 мг/сут, спиронолактон 25–50 мг/сут, юпериио 50 мг 2 раза/сут. С целью уточнения причины ДКМП пациентка направлена для дообследования в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где выполнена биопсия миокарда, по результатам которой верифицирован хронический активный

лимфоцитарный миокардит. Начата терапия мофетила микофеналатом (по 500 мг 2 раза/сут), преднизолоном (50 мг/сут). Пациентка выписана на амбулаторный этап для дальнейшего лечения. При контроле ЭхоКС в декабре 2020 г. отмечается увеличение глобальной сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ 35 %). Клинически состояние пациентки стабильное, проявления хронической сердечной недостаточности в пределах 1 ФК (тест 6-минутной ходьбы, 510 м).

Заключение. Представлен клинический случай лимфоцитарного миокардита тяжелого течения, осложнившегося развитием хронической сердечной недостаточности – 2Б стадия, ФК – 3, двусторонним гидротораксом, гидроперикардом, нарушениями сердечного ритма (одиночная, парная ЖЭС, пароксизмы неустойчивой ЖТ). Обсуждены сложности диагностики на различных этапах ведения пациентки в реальной клинической практике, а также медикаментозная терапия.

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.Д. Супрун¹, В.В. Бабак¹, М.Ф. Бекетова²

¹ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²факультет фундаментальной медицины

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова»

e-mail: suprunmar131@mail.ru

Цель работы – оценить у пациентов с ревматическими заболеваниями отдаленные последствия перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведен опрос по телефону (или онлайн) пациентов с ревматическими заболеваниями, перенесших COVID-19, для выявления поражения легких и других органов через 40 дней и более после коронавирусной инфекции. При необходимости проводили дополнительное обследование. Критерий включения – подтверждение лабораторными методами COVID-19 и/или госпитализация в коронавирусный стационар. Из 45 опрошенных пациентов 22 страдали АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, 10 – ССД, 5 – РА, 6 – остеоартритом, 1 – СКВ, 1 – гигантоклеточным артериитом.

Результаты. Отдаленные осложнения COVID-19 через 40 и более дней выявлены у 3 пациентов. Во всех случаях исключены другие инфекции, отсутствовала активность основного заболевания.

Случай 1. Пациентка, 59 лет, с ГПА, получавшая анти-В клеточную терапию ритуксимабом (последнее введение за 35 дней до COVID-19) и метипредом. COVID-19 протекал с субфебрильной лихорадкой, диареей, двусторонней пневмонией (на КТ объем поражения легких 25 %), снижением SpO₂ до 94 %, умеренной воспалительной активностью (СРБ 28 мг/л).

Лечение включало антибиотики широкого спектра, антикоагулянты, повышение дозы метилпреднизолона (8 мг/сут, с последующим снижением). Выздоровление подтверждено полным регрессом изменений в легких (по данным КТ), нормализацией уровня СРБ. Через 60 дней после начала COVID-19 на фоне монотерапии метилпреднизолоном (4 мг/сут) развились выраженные распространенные прогрессирующие кожные изменения в виде токсидермии, что потребовало лечения высокими дозами метилпреднизолона в/в и внутрь (24 мг/сут), с выздоровлением.

Случай 2. Пациентка, 69 лет, с ГПА, получавшая монотерапию ритуксимабом (за 95 дней до COVID-19 последнее введение). COVID-19 характеризовался тяжелым течением с лихорадкой, развитием двусторонней пневмонии (более 75 % поражения), SpO₂ — 70 %, СРБ — 63 мг/л. Проводилась терапия ингибитором интерлейкина-6, высокими дозами метилпреднизолона (с последующей быстрой отменой), антикоагулянтами, антибиотиками широкого спектра. В результате лечения отмечено улучшение состояния пациентки, нормализация СРБ. Спустя 90 дней после начала заболевания, по данным КТ, сохраняются двусторонние интерстициальные изменения в легких с 75 % поражения.

Случай 3. Пациентка, 37 лет, с эозинофильным ГПА, получавшая терапию ритуксимабом (последнее введение за 307 дней до COVID-19) и метипредом. COVID-19 протекал тяжело с субтотальным двусторонним поражением легких (80 % поражения), осложнился бактериальной пневмонией с двусторонним гидротораксом, развитием септического шока. Несмотря на поликомпонентную антибактериальную и противогрибковую терапию, антикоагулянты, повышение дозы МП, анальгетики, сохранялась лихорадка, при КТ наблюдались разнонаправленные изменения в легких с регрессом выявляемых ранее инфильтратов и ярко выраженной отрицательной динамикой в виде изменений по типу матового стекла (80 % объема легких). Через 40 дней доза метилпреднизолона повышена до 24 мг/сут, отменены антибиотики и анальгетики, в результате нормализовалась температура, достигнута положительная динамика КТ легких (интерстициальные изменения с поражением 10 % объема слева, 25 % — справа), СРБ — 8 мг/л.

Заключение. В соответствии с современными представлениями, в основе COVID-19 тяжелого течения лежат иммунные нарушения с развитием окклюзивной микроангиопатии (иммунотромбоз) в легких и других органах, с высокой воспалительной активностью. Можно обсуждать синергизм патологических механизмов COVID-19 и иммуновоспалительных ревматических заболеваний, что может способствовать развитию отдаленных последствий COVID-19. Во всех 3 описанных случаях поздние осложнения развились у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом, характе-

ризующимся поражением мелких сосудов. Вместе с тем, у пациентки с эозинофильным ГПА нельзя исключить развитие гиперсенситивного пневмонита, учитывая полипрагмазию (анальгетики, антибиотики, противогрибковые препараты). Очевидно, что пациенты с ревматическими заболеваниями, перенесшие COVID-19, требуют длительного подробного мониторинга.

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА И ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ЛИМФАДЕНОПАТИЯ: ЧЕГО ОПАСАТЬСЯ?

М.Г. Татарян¹, Е.Р. Соловьева¹, М.С. Джаури²,
Д.Ш. Гимбатова³

¹Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

²кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №15
им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»
e-mail: 345t99@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай пациентки с болезнью Шегрена и генерализованной лимфаденопатией.

Материалы и методы. Пациентка С., 24 лет, госпитализирована в ревматологическое отделение ГКБ №15 им. О.М. Филатова (05.12.2019) с целью уточнения диагноза и подбора терапии. Предъявляет жалобы на: сухость глаз и во рту неопределенной давности, использование искусственных слез чаще 3 раз в день; боли в коленных и голеностопных суставах ноющего характера, усиливающиеся к вечеру, купирующиеся приемом НПВП; эпизод эритематозных высыпаний в области голеней (возможно, после инсоляции), прошел самостоятельно через 2 мес; эритематозные высыпания на ладонях, периодически становящиеся интенсивной окраски и болезненными. Данные обследования осенью 2019 г.: положительный АНФ с ядерным крапчатым свечением, антитела к SSA/Ro и SSB/La, высокий титр РФ и IgG. ANA — отрицательные. В анамнезе жизни: эпизоды генерализованной лимфаденопатии во время инфекционных заболеваний, частые гаймориты. При осмотре суставы безболезненны, экссудативно-воспалительных изменений нет; эритематозные пятна на ладонях; лимфатические узлы не пальпируются.

Результаты. Данные ОАК при поступлении отклонений не показали. Биохимический анализ крови: повышены РФ (136,6 МЕ/мл) и креатинин (125 мкмоль/л; СКФ по СКД-EPI 51,83 мл/мин/1,73 м²). Увеличена суточная экскреция белка с мочой (0,23 г/сут). Высокий титр IgG (5945,13 мг/дл), гипергаммаглобулинемия

(34,00 г/л). Данные РГ суставов кисти, стопы и коленных суставов: полиостеоартроз мелких суставов обеих кистей справа; *hallux valgus* II степени и начальный артроз первых плюстно-фаланговых суставов обеих стоп; артроз обоих коленных суставов I степени. УЗИ ОБП и почек: неспецифические изменения печени, пневматоз кишечника. Синдром гиперэхогенных пирамид (врожденная губчатая почка либо приобретенное изменение). Консультация офтальмолога: тест Ширмера: OD 8–15–7, OS 4–8–4; проба Норна: 7 сек ОУ; тест с флюоресцеином: окрашивание эпителия роговицы справа в нижне-внутреннем квадранте. Заключение офтальмолога: сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия II степени. Сиалография: хронический сиалоаденит. КТ ОГК: в легких патологии нет, незначительное количество жидкости в полости перикарда. Спирометрия: нарушений вентиляционной функции легких нет. В связи с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы у больных с болезнью Шегрена и наличием эпизодов лимфаденопатии в анамнезе проведено УЗИ лимфатических узлов, выявившее признаки регионарной лимфаденопатии (шейной — до 13,0 × 4,0 мм, подмышечной — 15,0 × 6,0 мм справа и 22,0 × 8,0 слева, паховой — 21,0 × 4,0 мм справа и 22,0 × 6,0 слева). Однако лимфаденопатия возможна и в рамках системного заболевания, поэтому рекомендована консультация гематолога. Проводилась дифференциальная диагностика с СКВ (недостаточно классификационных критериев — только фотосенсибилизация и изменения в почках, которые, вероятно, имеют врожденный генез) и ассоциированным с IgG4 системным заболеванием (нет поражения поджелудочной железы и билиарного тракта, флебита и фибросклероза других органов). Пациентка выписана с диагнозом: болезнь Шегрена, подострое течение, с поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия II степени), околоушных желез (двусторонний рецидивирующий паренхиматозный паротит, хронический сиалоаденит), кожи (рецидивирующая пурпура). Сопутствующие заболевания: двусторонний гонартроз I степени; аномалия развития почек (врожденная губчатая почка); ХБП — С3А1 (СКД-EPI 51,83 мл/мин/1,73 м²). Кроме консультации гематолога при выписке рекомендованы: обследование у нефролога с целью определения генеза повреждения почек; препараты, модифицирующие воспалительные процессы (гидроксихлорохин 200 мг 2 раза/день); препараты искусственной слезы, ополаскиватели для полости рта. Дальнейшая консультация гематолога и иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови окончательно опровергли данные об онкопатологии системы крови.

Заключение. У пациентов с болезнью Шегрена необходимо помнить об ее ассоциации с лимфопролиферативными заболеваниями. В настоящий момент онкопатология у больной отсутствует, но нет уверенности, что она не возникнет через некоторое время.

Нужно иметь в виду, что развитию лимфомы может предшествовать моноклональная гаммапатия. Настоятельно в отношении лимфомы должны: отсутствие выявлявшихся ранее РФ и моноклональной гаммапатии, появление гипогаммаглобулинемии. К клиническим признакам избыточной лимфопролиферации относятся: лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтраты в легких, лейкопения и пурпура.

ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ: ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ФОНЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА

П.О. Тремаскина

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: polinatrem@yandex.ru

Цель работы — описать особенности выбора ГИБП, а также трудности ведения их пациенту с псориатическим артритом (ПсА) и лекарственным гепатитом.

Материалы и методы. Больной А., 35 лет, псориатическое поражение кожи и ногтей пластин с 23 лет, суставной синдром дебютировал в 2011 г. с болей в голеностопных и тазобедренных суставах, артритов мелких суставов стоп. В 2012 г. присоединились боли воспалительного ритма в позвоночнике. В ходе обследования выявлены множественные энтезопатии, двусторонний коксит, двусторонний сакроилеит III стадии (по Келлгрону), в мае 2012 г. установлен диагноз ПсА (индекс активности ПсА DAPSA 51 — высокая активность, BASDAI 6,8, оценка кожного псориаза — BSA 90 %, PASI — 32), начато лечение метотрексатом — 20 мг/нед п/к. Каждые 3 мес проходил стандартное ревматологическое обследование с контролем клинико-лабораторной активности. В связи с недостаточным эффектом метотрексата на 12-м месяце лечения назначена комбинация базисной противовоспалительной терапии (БПВП) и ГИБП — адалимумаб 40 мг 1 раз в 2 нед. После 1-й инъекции адалимумаба отмечено повышение АЛТ до 130 Ед/л, АСТ 68 Ед/л. Назначены гепатопротекторы — без эффекта. Эластометрия печени: начальные признаки фиброза стадия F1 по шкале Metavir, признаки стеатоза. Установлен диагноз: токсический гепатит; гепатомегалия; жировой гепатоз. С июня 2013 г. в течение 3 мес без терапии, ферменты печени практически нормализовались (АЛТ — 57,6, АСТ — 39,8 Ед/л). Учитывая высокую активность заболевания, в сентябре 2013 г. назначен цертолизумаб пэгол 200 мг п/к 1 раз в 2 нед в течение 3 мес. Отмечен хороший эффект, купированы боли в суставах и позвоночнике (DAPSA — 11,24, низкая активность ПсА, BASDAI — 2,9), улучшение кожного псориаза (BSA — 68 %, PASI — 38), однако повышение АЛТ более 3 норм. В связи с развитием лекарственного гепатита БПВП и ГИБП отменены, пациент принимал диклофенак 200 мг/сут, гепатопротекторы.

Результаты. В период 2015–2019 гг. больной не наблюдался. Самостоятельно возобновил прием метотрексата (15 мг/нед) с 2016 г., соблюдал строгую диету, печеночные ферменты сохранялись в пределах нормы на протяжении всего времени. Но отмечалась отрицательная динамика (клиническая и рентгенологическая): нарастание ограничения движений во всех отделах позвоночника с отсутствием движений в шейном отделе, деструктивный полиартрит суставов кистей и стоп. На визите (23.08.2019) проводилась клинко-инструментальная оценка состояния больного: ЧБС – 5, ЧПС – 0, оценка заболевания пациентом – 50, оценка боли – 45, СРБ – 48 мг/л, DAPSA – 20 баллов, умеренная активность ПсА, BASDAI – 4,2, BSA – 70 %. Данные РФ: множественные эрозии кистей и стоп, сакроилеит IV стадии 2-сторонний.

Заключение. В течение всего срока наблюдения заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием и высокой активностью, деструкцией и развитием функциональных нарушений позвоночника и суставов. Необходимое усиление терапии применением ГИБП осложнилось развитием лекарственного гепатита. Однако в настоящее время есть необходимость продолжения лечения биологическими препаратами, ввиду наличия у пациента тяжелого псориаза, активного сакроилеита. Планируется смена группы ГИБП. Обсуждается вопрос назначения ингибиторов интерлейкина, а именно интерлейкина-17.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА: ДОЛГИЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е. В. Усова, Ю. В. Аверкиева, О. С. Малышенко,
М. В. Королева, Т. А. Раскина

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ
ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России
e-mail: malyschenko.mos@yandex.ru*

Цель работы – описать клинический случай СКВ с длительным анамнезом до постановки диагноза.

Материалы и методы. Пациентка Т., 30 лет, обратилась на прием к ревматологу Областной клинической больницы для ветеранов войн (Кемерово) 11.10.2019 г., с жалобами на постоянные боли в мелких суставах кистей и стоп, припухлость суставов, гипертермию над ними, утреннюю скованность длительностью до 4 ч; полиморфные высыпания в виде пятен розового цвета с четкими контурами и возвышающимся гиперемизированным краем на туловище и верхних конечностях, мелкоточечную сыпь со следами гиперпигментации на нижних конечностях; повышение температуры Т тела в вечернее время до 38 °С с ознобом; снижение веса на 4 кг за последний месяц.

Результаты. Из анамнеза заболевания: в 2009 г. (в возрасте 20 лет) без видимой причины возникли артралгии коленных и проксимальных межфаланговых

суставов кистей, прошли самостоятельно через 1,5 мес. В декабре 2016 г. (в возрасте 27 лет) кратковременные эпизоды повышения температуры тела до 37,4–37,6 °С в вечернее время. В феврале 2017 г., с учетом гипертермии до 38,5–40 °С и лейкоцитурии, госпитализирована в отделение урологии. По результатам дообследования: в анализах крови – анемия (Hb 78 г/л), маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ не выявлены; по данным УЗИ: гепатоспленомегалия, подвздошно-паховая лимфоаденопатия слева со сдавлением мочеточника. Выставлен диагноз: острый пиелонефрит слева на фоне лимфоаденопатии, по поводу которого проведен курс антибактериальной терапии, анализы мочи нормализовались. По поводу сохраняющегося субфебрилитета амбулаторно в марте 2017 г. проведено дообследование: в анализах крови Hb – 94 г/л, однократно лейкопения до $1,07 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ в диапазоне 35–62 мм/ч; на МСКТ ОГК и ОБП, а также МРТ ОМТ видны множественная лимфоаденопатия и гепатоспленомегалия. Осмотрена гематологом и онкологом, проведена биопсия периферического лимфатического узла (смешанная паракортикально-фолликулярная реактивная гиперплазия) и стерильная пункция. По результатам проведенных исследований выставлен диагноз: анемия, нейтрофильный лейкоцитоз вторичного характера, лимфоаденопатия периферических, внутрибрюшных лимфатических узлов реактивного характера, гепатоспленомегалия, сидеропения. Проводилась симптоматическая терапия препаратами железа. Самочувствие и состояние без динамики, сохранялся субфебрилитет. В июне 2018 г. – неполный самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности, при гистологическом исследовании – неразвивающаяся маточная беременность, очаговый гнойный децидуит. В сентябре 2018 г. больная отметила нормализацию температуры тела. В ноябре 2018 г. осмотрена иммунологом, данных за лимфопрولیерацию не выявлено. В начале декабря 2018 г. возникли боли в коленных и межфаланговых суставах кистей, утренняя скованность в суставах до полудня; высыпания по типу крапивницы по всему телу, повышение температуры тела до 37,3 °С. Осмотрена дерматологом, состояние расценено как аллергическая крапивница. На фоне приема преднизолона 30 мг/сут все симптомы купированы в течение 7 дней. В сентябре 2019 г. рецидив суставного и кожного синдрома в прежнем объеме, гипертермия до 38,3 °С, выраженная слабость, снижение массы тела на 5 кг за последний месяц. Впервые осмотрена ревматологом 11 октября 2019 г. С учетом наличия кожного синдрома, генерализованной лимфоаденопатии, полиартрита, субфебрилитета, замершей беременности в анамнезе и эффективности глюкокортикоидной терапии заподозрена СКВ. По результатам дообследования, согласно критериям EULAR 2019 г., диагноз уточнен: СКВ, первично-хроническое по началу течение, средней степени активности по SLEDAY-2K (9 баллов) с поражением

суставов (неэрозивные артриты), кожи (подострая кожная форма), лимфоаденопатия, конституциональный синдром (лихорадка, похудение); гематологический синдром (транзиторная лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения). Кумбс-позитивная анемия средней степени тяжести. Иммунологический феномен: антитела к ds ДНК IgG 97,64; АНФ 1:10240, SSA/Ro-52 (+++), Sm (++), RNP/Sm (++), SS-A (60 кДа) (+++), Rib. P-protein (+). Инициирована иммуносупрессивная терапия, на фоне которой достигнута клиничко-лабораторная ремиссия заболевания.

Заключение. Системная красная волчанка — аутоиммунное ревматическое заболевание с многочисленными клиническими проявлениями и непредсказуемым течением, поражающее любые органы или системы, волнообразным течением, чередованием ремиссий и обострений, что нередко затрудняет раннюю диагностику и не позволяет персонифицировать терапию. Описанный клинический случай демонстрирует необходимость привлечения внимания врачей различных специальностей к проблеме ранней диагностики СКВ и своевременного начала лечения до развития фатальных событий, особенно учитывая то, что чаще заболевание развивается у женщин репродуктивного возраста. Ошибки ранней диагностики зачастую связаны с отсутствием необходимости иммунологических исследований в ранние сроки и недостатком настороженности врачей в отношении клинических особенностей СКВ, таких как начало заболевания в молодом возрасте, наличие суставного, кожного и конституционального синдромов, генерализованной лимфоаденопатии и гематологических нарушений, предшествующего приема препаратов, способных исказить истинную картину заболевания.

РАЗВИТИЕ ДОСТОВЕРНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ф.А. Чельдиева^{1,2}, Т.М. Решетняк^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, Москва

e-mail: fariza_cheldieva@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай развития достоверного АФС после перенесенной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Пациентка В., 36 лет, за время самоизоляции отметила появление одышки, усиливающейся при нагрузке, 16 апреля 2020 г. в мазке из зева выявлена РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. К началу июня одышка самостоятельно прошла, однако стал беспокоить сухой кашель. КТ ОГК не проведено. С конца мая появились судороги в икроножных мышцах. В июле 2020 г. отметила отек и боль в левой

нижней конечности, одышку при физической нагрузке. При УЗДГС выявлен тромбоз глубоких вен левой нижней конечности (неокклюзивный тромбоз ПкВ, ПБВ с верхушкой тромба в средней трети ПБВ). Бригадой СМП с подозрением на ТЭЛА госпитализирована в отделение сосудистой хирургии ГКБ им. С.П. Боткина, где при обследовании выявлены КТ-признаки ТЭЛА и участок инфарктной пневмонии в нижней доле правого легкого. Проведена терапия стрептокиназой с хорошим эффектом, рекомендован амбулаторный прием ривароксабана или варфарина. Пациентка принимала ривароксабан 30 мг/сут, на фоне которого через 6 дней после выписки отметила появление кашля и рецидив одышки. С подозрением на ТЭЛА повторно госпитализирована в НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. При обследовании зафиксировано: СДЛА — 68 мм рт. ст., скintiграфические признаки перенесенной ТЭЛА неизвестной давности с суммарным дефицитом перфузии около 30–40 %. Проведена симптоматическая, антибактериальная и антикоагулянтная терапия. Выписана с рекомендациями приема ривароксабана 30 мг/сут. При амбулаторном обследовании выявлены позитивные антифосфолипидные антитела, в связи с чем направлена на консультацию к ревматологу.

Результаты. В иммунологическом анализе крови от октября 2020 г.: IgG-аКЛ — 101,6 GPL, IgM-аКЛ — 56,1 MPL, IgG-аβ²ГП1 — более 100,0 Ед/мл, IgM-аβ²ГП1 — 51,7 Ед/мл. Волчаночный антикоагулянт не определялся в связи с терапией антикоагулянтами. Исключены мутации во II и V (мутация *Leiden*) факторах. Таким образом, на основании выявления положительных антител к фосфолипидам (аФЛ), ТЭЛА и тромбоза глубоких вен левой нижней конечности, диагноз «первичный АФС» не вызывает сомнения (диагностические критерии S. Miyakis и соавт., 2006). В связи с высоким риском рецидива тромбоза по профилю антифосфолипидных антител пациентка переведена на терапию варфарином с поддержанием целевых уровней МНО от 2,5–3,0. На фоне терапии варфарином рецидива тромбозов не наблюдалось, Эхо-признаков тромбоза вен нижних конечностей и признаков легочной гипертензии нет.

Заключение. Вопрос о роли аФЛ в развитии COVID-19-коагулопатии (COVID-19-индуцированный АФС-подобный синдром) остается открытым и требует дальнейшего исследования. Описан ряд случаев выявления аФЛ при тромбозах на фоне COVID-19. Кроме того, механизмы тромбовоспаления при АФС и COVID-19 идентичны (в частности, активация системы комплемента). По мнению некоторых исследователей, выявление аФЛ у пациентов с COVID-19 низкое и не связано с крупными тромботическими событиями. Не стоит забывать о механизме «двух ударов» (two-hit) в процессе тромбообразования при АФС. Первый удар — триггерный (инфекция, курение, дислипидемия, генетические факторы и др.),

вызывающий нарушение целостности эндотелия, второй удар опосредован действием самих аФЛ. У нашей пациентки развитие достоверного АФС возможно как в рамках модели «двух ударов», так и тромбозоспаления с дальнейшим индуцированием аФЛ на фоне COVID-19.

РАЗВИТИЕ АНКИЛОЗА СУСТАВОВ ПРАВОГО ЗАПЯСТЬЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

А.А. Шумилова¹, С.В. Маглеваний¹, Е.А. Нарышкин¹,
Ф.А. Чельдиева^{1,2}, Т.М. Решетняк^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
e-mail: aastudennikova@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай острой СКВ с развитием костно-фиброзного анкилозирования нижнего и среднего рядов костей запястья и его последующей хирургической коррекцией.

Материалы и методы. Пациентка Ч., 26 лет, поступила в 4-е ревматологическое отделение НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой впервые в апреле 2020 г. Дебют заболевания в феврале 2020 г.: после инсоляции развился фотодерматоз с переходом в ярко-красные эритематозные высыпания, субфебрилитет, артриты. Вводился бетаметазон 1,0 в/м № 3 без эффекта. В марте появилась лихорадка до 39 °С, афтозный стоматит, больная госпитализирована в инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом «лихорадка неясного генеза». На фоне антибактериальной терапии развитие астенизации и снижение веса на 15 кг. Впервые консультирована ревматологом в НИИ ревматологии (21.04.2020), заподозрена СКВ. При иммунологическом исследовании: АНФ (her-2) 1/640h, антитела к dsDNA >200,0 МЕ/мл, снижение С3- и С4-компонентов комплемента. Иницирована терапия метилпреднизолоном 24 мг/сут, гидроксихлорохином 400 мг/сут.

Результаты. При поступлении: состояние тяжелое, пониженного питания, эритематозные высыпания от ярко-красных до бледно розовых на лице, груди, спине, плечах, площадь поражения кожи — 41 % (по CLASI индекс активности — 21, повреждения — 7), диффузная алопеция с воспалением волосистой части головы, число припухших/болезненных суставов — 12/12, перикардит — по данным ЭхоКГ и КТ ОГК; в анализах лейкопения — $2,5 \times 10^9$ /л, анемия — 77г/л, СОЭ — 105 мм/ч, гипергаммаглобулинемия — 37,46 %, hsCRP — 4,1 мг/л, АНФ (HEP-2) 1/1280h, антитела к dsDNA >200,0 МЕ/мл, гипокомplementемия. Диагноз: СКВ (критерии SLICC, 2012) — поражение кожи, слизистых, суставов, алопеция, полисерозит, гематологические нарушения и иммунологические нарушения (гипокомplementемия, высоко позитивные антитела к dsDNA, АНФ+), активность высокая: SLEDAI-2K — 19.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном — суммарно 3750 мг в/в капельно, перорально доза метилпреднизолона увеличена до 32 мг/сут, с регрессом клинической симптоматики. Динамика: в мазке из носоглотки (06.05.2020) выявлена ПЦР РНК SARS CoV-2, поражение легких — КТ1, далее зафиксировано клиническое излечение (27.05.2020). На фоне терапии наблюдалось неполное исчезновение эритематозных высыпаний, сохранялся субфебрилитет, мигрирующие артриты мелких суставов кистей, слабость. В связи с сохраняющейся активностью заболевания иницирована (13.06.2020) терапия белимумабом 10 мг/кг (520 мг) в/в капельно 1 раз/мес с удовлетворительной переносимостью. На фоне снижения активности СКВ (17.06.2020) развился артрит суставов правого запястья, по УЗИ выявлены признаки синовита. Назначена терапия НПВП, бетаметазон 1,0 в/с — без эффекта. В августе сделана МРТ правой кисти: остеоит всех костей запястья, с участками отека костного мозга прилежащих эпифизов 2–5-й пястных костей, частично лучевой и локтевой костей, выраженного синовита суставов запястья. Клинически отмечено развитие анкилоза суставов правого запястья. В травматолого-ортопедическом отделении НИИ ревматологии выполнена (15.09.2020) реконструктивно-пластическая операция на правом лучезапястном суставе. Доступ под жгутом: синовиальная оболочка гипертрофирована, алого цвета. Синовия в тыльном и ладонном отделах лучезапястного сустава удалена в пределах здоровых тканей. Выполнена тено-синовэктомия вовлеченных в воспалительный процесс сухожилий. Дренирована киста по нижнему полюсу головчатой кости с жидкостным содержимым. Сухожилие локтевого разгибателя запястья выведено из положения подвывиха, фиксировано к сухожилию лучевого разгибателя запястья. Послеоперационный период без особенностей, биомеханика сустава восстановлена. Терапия белимумабом продолжалась до января 2021 г., медикаментозная ремиссия заболевания достигнута через 4 мес от начала терапии, доза метилпреднизолона снижена до 8 мг/сут.

Заключение. Впервые описан анкилоз суставов при СКВ, связанный с активностью заболевания, и его успешная хирургическая коррекция, позволившая восстановить движения в правой кисти. Назначение высоких доз метилпреднизолона, а также присоединение ГИБП привело к медикаментозной ремиссии. Междисциплинарный подход ревматолога и травматолога-ортопеда к терапии СКВ способствует улучшению качества жизни пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ СНЕДДОНА

Д.В. Юдин, Д.Ю. Кулаков, Д.Ю. Андрияшкина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: yudin.d@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай пациента с синдромом Снеддона.

Материалы и методы. Пациент П., 46 лет, в 2016 г. отметил появление «пятен» на нижней части спины, которые затем распространились по всему телу. Тогда же отметил изменение цвета I, II, III пальцев правой стопы на малиновый, с болью и неприятными ощущениями «передавливания». Обратился за помощью, выполнено УЗАС нижних конечностей: без патологии, выставлен диагноз «синдром Рейно». Лечение тренталом, никотиновой кислотой, актовегином, вазопростаном — с хорошим эффектом. В 2017 г. в ходе обследования выявлено повышение АД до 180/90 мм рт. ст. В конце 2018 г. на амбулаторном этапе проведена серодиагностика на АФС, СКВ, ССД. В полученной иммунограмме отклонений от нормальных значений не выявлено. АНФ 1/160 (в референсных значениях норма до 1/160). Выполнена капилляроскопия: изменения в рамках синдрома Рейно, вероятнее всего, вторичного. В феврале 2019 г. внезапно почувствовал, что не может «сфокусировать взгляд» при просмотре телевизора, на следующий день в связи с сохранением жалоб обратился к неврологу, назначено МРТ головного мозга. Выявлен ишемический очаг в затылочной доле правого полушария и пациента экстренно госпитализировали в ГКБ с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой задней мозговой артерии; левосторонняя гемианопсия. За время лечения в стационаре состояние с положительной динамикой в виде нарастания объема движений в конечностях, регресса вестибулярных нарушений, однако изменение полей зрения сохранялись. В марте 2019 г. выполнены анализы на наследственную тромбофилию: выявлены гомозиготная мутация 4G/5G в гене *PAI-1* (ген ингибитора активатора плазминогена-1), С807Т в гене *GpIa* (ген гликопротеина I), Т1565С в гене *GpIIIa* (ген гликопротеина III), G1639А в гене *VKORC 1* (ген эпоксидредуктазы витамина К). В июне 2019 г. — отмечал ухудшение зрения, ограничение полей зрения, нечеткость изображения. Проходил стационарное лечение с диагнозом «повторное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу». Больной внезапно ночью (28.04.2020) почувствовал онемение левой руки, утором обратился в частную клинику, госпитализирован с диагнозом «повторное острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии». В невро-

логическом отделении в ходе КТ ОГК выявлена двусторонняя пневмония (КТ1), а также положительный тест на COVID-19. Данные МРТ головного мозга (02.08.2020) соответствуют «острейшему» инфаркту в левом полушарии большого мозга. Выявлено повышение уровня гомоцистеина (до 19,1 мкмоль/л), скрининг на АФС — отрицательный.

Результаты. В сентябре 2020 г. больной обратился на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Москва), где, исходя из данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз «синдром Снеддона с ангиопатией». Наследственные тромбофилии: гомозиготная мутация 4G/5G в гене *PAI-1* (ген ингибитора активатора плазминогена-1), С807Т в гене *GpIa* (ген гликопротеина I), Т1565С в гене *GpIIIa* (ген гликопротеина III), G1639А в гене *VKORC 1* (ген эпоксидредуктазы витамина К), гипергомоцистеинемия. Гипертоническая болезнь III степени, III стадии, риск — 4. Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность — 1. Пациенту назначена антикоагулянтная терапия (варфарин, с дозой позволяющей достигнуть МНО от 2 до 3), аспирин 100 мг/сут, гидроксихлорохин 400 мг/сут, гипотензивная терапия, гиполипидемическая терапия. Направлен на МСЭ для определения группы инвалидности.

Заключение. С момента появления первых жалоб и обращения к врачу до установки диагноза прошло более 4 лет. Учитывая начало заболевания с поражения периферических сосудов (синдром Рейно тяжелого течения) и дальнейшие рецидивирующие мозговые события, дифференциальный диагноз проводился между различными СЗСТ. Малая распространенность синдрома Снеддона в популяции не позволила изначально заподозрить его, несмотря на классическую триаду признаков. Неблагоприятный прогноз для жизни пациента, обусловленный рецидивирующими тромбозами мозговых сосудов с прогрессирующей сосудистой деменцией, сердечной вальвулопатией, снижением функции почек, требует включения данного заболевания в дифференциальный поиск при наличии рецидивирующих ОМНК, повышении АД и кожных проявлениях.

ДВУСТОРОННЯЯ КОХЛЕОВЕСТИБУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С МОНОКЛОНАЛЬНОЙ ГАММАПАТИЕЙ

А.А. Ясновская¹, А.Л. Гусева², С. В Борисовская²,
Е.В. Резник^{1, 3, 4}

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова

Департамента здравоохранения г. Москвы»;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения г. Москвы»;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 68 Департамента здравоохранения г. Москвы»
e-mail: alexandrayasnovskaya@yandex.ru

Цель работы — описать взаимосвязь 2-сторонней кохлеовестибулопатии с моноклональной гаммопатией у молодого пациента.

Материалы и методы. Пациент, 45 лет, 5-й ребенок в семье, 23 года назад в течение 6 лет работал в условиях повышенного шума. Пациента 2,5 года назад после острого ОРВИ (пузырьковые высыпания в полости носа, появление пигментации кожи вокруг глаз оранжевого цвета) начал беспокоить шум в ушах, отмечилось снижение слуха в правом ухе (по аудиограмме I—II степени, в дальнейшем снижение слуха в течение полугода до IV степени). Через 9 мес отметил ухудшение слуха на левое ухо, головокружение, неустойчивость при ходьбе, усиливающуюся в темноте и на неровной поверхности. Сурдологом диагностирована прогрессирующая вертебро-базиллярная недостаточность; двусторонняя нейросенсорная тугоухость справа IV степени, слева III степени, рекомендовано лечение гинкго билоба, бетагистин, нейроплант, пиридоксин + тиамин + цианокобаламин с небольшим положительным эффектом, а также слухопротезирование на оба уха. На фоне сосудистой терапии отмечено небольшое улучшение в течение месяца. По результатам анализа акустических стволовых вызванных потенциалов выявлено поражение слуховых нервов в проксимальных отделах. К ранее назначенной терапии добавлен актовегин, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, иглорефлексотерапия. В анамнезе жизни: с детства хронический отит, с 16 лет язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки, длительное время — мочекаменная болезнь, в 43 года — почечная колика. С детства периодически 1 раз в 3 мес — обильные высыпания по типу герпетических на губах и на крыльях носа при переохлаждении, на фоне которых отмечено снижение слуха. В 22 года больной оперирован по поводу разрыва печени при ДТП. В 43 года выявлена дислипиде-

мия, отмечено повышение АД до 140/90, назначены аторвастатин по 20 мг, эналаприл 5 мг/сут. В течение года произошло снижение зрения, появление пелены на правом глазу (1 раз в 3–6 мес).

Результаты. Данные тональной пороговой аудиометрии: отмечена двусторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени. При отоневрологическом исследовании — двусторонняя вестибулярная гипорефлексия, соответствующая критериям 2-сторонней вестибулопатии. Данные МРТ головного мозга: единичные мелкоочаговые изменения дисциркуляторного характера. При дуплексном сканировании экстракраниальных брахиоцефальных артерий выявлены гемодинамически незначимое атеросклеротическое поражение сонных артерий на уровне бифуркации, гемодинамически незначимая непрямолинейность позвоночных артерий за счет остеохондроза шейного отдела позвоночника. В биохимическом анализе крови: гиперпротеинемия (белок общий — 87,2 и 89,3 г/л), цитолитический синдром (АЛТ — 49 и 55 Ед/л; АСТ — 39 и 39,7 Ед/л), повышение СРБ (83 и 40 мг/л), холестерина (6,32 и 6,89 ммоль/л), ЛПНП (4,4 ммоль/л), фибриногена (8,39 и 7,41 г/л). Данные УЗИ органов гепатобилиарной системы: гемангиома печени, диффузные изменения поджелудочной железы. Данные КТ (ОГК и ОБП): лимфаденопатия, кости неоднородной структуры с наличием очагов повышенной и пониженной плотности размерами до 7 мм в ребрах и позвонках изменения в костях. В стеральном пунктате выявлено значительное снижение форменных элементов крови: преобладание зрелых форм сред гранулоцитов, лимфоциты 31,8 % (N 1,2–11,5), нормобластический эритропоэз 4,6 % (N 16–32), достаточное количество мегакариоцитов. При электрофорезе белков крови выявлена парапротеинемия в зоне гамма-фракции. Планируется трепанобиопсия, биопсия подкожной жировой клетчатки и подслизистого слоя желудочно-кишечного тракта с окраской на амилоид, генетическое тестирование для исключения наследственного амилоидоза, аутоиммунных заболеваний, в том числе синдрома Мак-Ла—Уэллса.

Заключение. Двусторонняя тугоухость часто встречается у пациентов, особенно пожилого возраста, в отличие от 2-сторонней вестибулопатии, которая может быть как изолированной идиопатической, так и возникать при действии ототоксических препаратов, менингите, системных заболеваниях. Одновременное сочетание 2-стороннего значительного поражения слухового и вестибулярного рецепторов может свидетельствовать о системном патологическом воздействии на них при аутоиммунных заболеваниях и нарушении обменных процессов, что требует тщательного обследования пациента с включением в спектр дифференциальной диагностики системной патологии, в том числе амилоидоза.

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2021 г.

Громова Маргарита Александровна (Москва)	Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)
Жиляев Евгений Валерьевич (Москва)	Мясоедова Светлана Евгеньевна (Иваново)
Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)	Ребров Андрей Петрович (Саратов)
Клименко Алеся Александровна (Москва)	Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)
Котова Дарья Павловна (Москва)	Чипигина Наталия Семеновна (Москва)

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу, позволившую значительно улучшить качество статей. Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.



С уважением,
главный редактор,
заслуженный врач РФ,
проф. Н.А. Шостак